

# Inaktivni matriks Gla protein u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja

---

Slavić Pandža, Ivna

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:171:649327>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-03**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivna Slavić Pandža**

**INAKTIVNI MATRIKS GLA PROTEIN U BOLESNIKA S OPSTRUKCIJSKOM  
APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

**U Splitu, srpanj, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivna Slavić Pandža**

**INAKTIVNI MATRIKS GLA PROTEIN U BOLESNIKA S OPSTRUKCIJSKOM  
APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2019./2020.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

**U Splitu, srpanj, 2020.**

*Zahvljajujem svojoj majci što je u svemu uvijek bila uz mene, što je moja zvijezda vodilja i moj uzor. Njoj posvećujem ove stihove jer danas ne bi bila tu gdje jesam da nije bilo nje. Hvala ti, mama, za sve.*

*You were my strength when I was weak*

*You were my voice when I couldn't speak*

*You were my eyes when I couldn't see*

*You saw the best there was in me*

*Lifted me up when I couldn't reach*

*You gave me faith 'cause you believed*

*I'm everything I am*

*Because you loved me*

*Hvala mom tati, baki, didi, teti, tetku i seki Miji Mariji što su bili moja podrška kroz sve ove godine, pratili me u svakom cilju koji sam zacrtala i slijedili sa mnom moje snove. Hvala vam na razumijevanju i svemu što ste napravili za mene.*

*Hvala mom Roku na strpljenju, razumijevanju i potpori koju mi je uvijek pružao. Hvala mu što je uvijek vidio najbolje u svemu i pomagao mi kada je bilo najteže.*

*Hvala mojim najdivnijim prijateljicama na svijetu, hvala Andrei, Ivi i Eli jer je sve bilo lakše uz njihov glas i podršku. Hvala mojoj Doni koja je obilježila početak mog obrazovanja i bila uz mene kada mi je bilo najteže.*

*Zahvaljujem dragom mentoru izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću na strpljenju, suradljivosti i prijateljskoj podršci tijekom pisanja ovog rada.*

# Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Opstrukijska apneja tijekom spavanja .....      | 2  |
| 1.1.1. Definicija .....                              | 2  |
| 1.1.2. Epidemiologija .....                          | 3  |
| 1.1.3. Patofiziologija .....                         | 5  |
| 1.1.4. Komplikacije .....                            | 9  |
| 1.1.5. Dijagnostički kriteriji i metode .....        | 12 |
| 1.1.6. Liječenje.....                                | 14 |
| 1.2. Matriks Gla protein .....                       | 17 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....                           | 21 |
| 3. ISPITANICI I METODE .....                         | 23 |
| 3.1. Ispitanici .....                                | 24 |
| 3.2. Antropometrijska mjerenja.....                  | 24 |
| 3.3. Polisomnografsko ispitivanje .....              | 25 |
| 3.4. Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize ..... | 25 |
| 3.5. Statistički postupci .....                      | 25 |
| 4. REZULTATI.....                                    | 27 |
| 5. RASPRAVA.....                                     | 35 |
| 6. ZAKLJUČCI.....                                    | 39 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....                    | 41 |
| 8. SAŽETAK.....                                      | 72 |
| 9. SUMMARY .....                                     | 74 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....                                  | 76 |



## 1.1. Opstrukijska apneja tijekom spavanja

### 1.1.1. Definicija

Opstrukijska apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA) čest je kronični poremećaj disanja uzrokovan ponavljajućim kolapsom dišnog puta tijekom spavanja. Dišni put može biti potpuno opstruiran uzrokujući apneju ili djelomično sužen uzrokujući hipopneju (1). Posljedica ovog događaja je poremećaj izmjene plinova u krvi što dovodi do smanjene zasićenosti kisikom, hiperkapnije i fragmentacije spavanja u oboljelih (2).

Opstrukijska apneja, hipopneja te buđenja uz respiracijski napor (engl. *respiratory effort related arousals*, RERA) glavni su respiracijski događaji, a njihova pojava uzrokuje progresivnu asfiksiju što dovodi do postupnog pojačavanja podražaja za disanjem u borbi sa kolabiranim dišnim putem. Posljedica je učestalo buđenje tijekom noći, a svi navedeni događaji zajedno prikazani su indeksom respiracijskih poremećaja (engl. *respiratory disturbance index*, RDI) (3,4). Apneja se opisuje kao potpuni prestanak protoka zraka kroz gornje dišne puteve u trajanju dužem od 10 sekundi dok se hipopneja definira kao smanjenje protoka zraka za 30% ili više u trajanju dužem od 10 sekundi. Pri tome dolazi do buđenja i/ili pada zasićenosti krvi kisikom za 3% ili više. RERA se definira kao slijed respiracijskih ciklusa u kojima dolazi do povećanog respiracijskog napora u trajanju dužem od 10 sekundi te buđenja, a ne može se svrstati u definiciju apneje i hipopneje (3). Simptomatologija OSA-e širokog je raspona, a među najučestalijim pokazateljima su hrkanje tijekom spavanja i pospanost tijekom dana. Učestalo buđenje noću rezultira dnevnim umorom, jutarnjim glavoboljama, manjkom energije uz oslabljenu koncentraciju i lošim raspoloženjem. Od ostalih simptoma mogu biti prisutne nikturija i erektilna disfunkcija (5). Iako su pospanost tijekom dana i somnolencija najčešće usko povezani s OSA-om, u određenog broja ljudi taj simptom izostaje, posebno u osoba koje pate od kroničnih bolesti poput kongestivnog zatajenja srca, terminalnog stadija bubrežnog zatajenja te u starijih ljudi (6-10).

Uz OSA-u se veže niz komorbiditeta od kojih glavninu čine kardiovaskularne bolesti poput hipertenzije, cerebrovaskularne bolesti te metaboličke bolesti poput pretilosti i šećerne bolesti. Osobe oboljele od OSA-e uz navedene komorbiditete imaju povećan rizik za smrtni ishod u usporedbi s općom populacijom iste dobi (11). Od ostalih komorbiditeta navode se depresija, astma i gastroezofagealna refluksna bolest (12). U skupinu rizičnih faktora za

nastanak OSA-e spadaju dob, spol, pretilost, menopauza, kraniofacijalne abnormalnosti, pušenje, konzumacija alkohola te genetski čimbenici (13).

OSA predstavlja i poseban rizik za nastanak prometnih nesreća. Simptomatologija koja se veže uz OSA-u poput fragmentacije spavanja, noćne hipoksije i dnevne pospanosti utječe na normalno svakodnevno funkcioniranje, a rezultat toga je i smanjena sposobnost upravljanja vozilom (14-18). Da bi se ispitala povezanost između OSA-e i rizika za prometne nesreće napravljena je studija koja dokazuje da je u neliječenih OSA pacijenata jednako smanjena vozačka sposobnost kao i u osoba koje su pod djelovanjem alkohola (15,19,20). Zbog navedene opasnosti, 2014. godine uveden je poseban protokol za vozače koji boluju od OSA-e. Uvjet za dobivanje vozačke dozvole podrazumijeva dobru regulaciju bolesti te se oboljele osobe moraju kontrolirati svake tri godine, a profesionalni vozači svakih godinu dana (21).

### **1.1.2. Epidemiologija**

Epidemiološki gledano, OSA je učestala i široko rasprostranjena bolest (22). Na prevalenciju bolesti utječe niz čimbenika poput pretilosti, etničke pripadnosti te dobi. Učestalost je veća u populacijama gdje su ovi čimbenici izraženiji, a s obzirom na globalnu rasprostranjenost utvrđeno je da razvijenost pojedinih zemalja ne utječe na učestalost bolesti (23). Epidemiološki podaci ukazuju da bolest češće pogađa muškarce nego žene u omjeru 2:1, dok se nakon menopauze taj omjer izjednačava (24-27).

Težina OSA-e izražava se apnea-hipopneja indeksom (AHI) koji predstavlja ukupan broj apneja i hipopneja po satu spavanja. Koristeći se navedenim indeksom, nastala je velika kohortna studija Wisconsin Sleep Cohort u kojoj se opstruktivna apneja definira AHI indeksom od pet ili više po satu spavanja. Studija je dokazala da učestalost bolesti u populaciji ljudi u dobi od 30-60 godina u muškaraca iznosi 24%, dok je u žena puno manja i iznosi 9% (2). Simptom hrkanja pojavljuje se u oba spola, a češći je u muškoj populaciji (25-29). Kao mogući razlog navodi se utjecaj hormona na mišiće gornjeg dišnog puta kao jedan od mogućih uzroka te temeljne razlike u muškoj i ženskoj anatomiji dišnog puta (30,31).

Pojavnost OSA-e pozitivno korelira s dobi (32). Postoje razne pretpostavke zašto je tome tako, poput parafaringealnog nakupljanja masti, produljenog mekog nepca i ostalih



anatomskih promjena u strukturama vrata (33). Epidemiološki podaci ukazuju da preko 50% populacije u dobi iznad 65 godina boluje od nekakvog oblika poremećaja spavanja (34). Nadalje, napravljena je studija koja dokazuje da pojavnost opstrukcijske apneje u dobi od 60 godina doseže plato, dok kardiovaskularne komplikacije pogađaju ponajprije populaciju srednje dobi, naročito muškarce (35). Smatra se da je u starijoj dobi smanjen rizik smrtnosti u oboljelih od OSA-e, a objašnjenje za to nalazi se u boljoj prilagodbi starije populacije na hipoksijska stanja (36).

Pretilost predstavlja najveći čimbenik rizika za nastanak OSA-e, a većina oboljelih je prekomjerne tjelesne težine (37-40). Već je spomenuto da je OSA uzrokovana kolapsom gornjega dišnog puta, a pretilost kao predisponirajući čimbenik uzrokuje promjene u anatomiji istog, te tako uvelike doprinosi razvoju bolesti (13). Postoje različiti mehanizmi kojima pretilost utječe na bolest, a od najvažnijih navodi se parafaringealno masno tkivo koje sužava dišni put, redukcija funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i povećanje otpora zraka (41-43). Učestalost navedene pojave dokazuju podaci u kojima se navodi da je 58% umjerenih do teških slučajeva bolesti povezano s indeksom tjelesne mase jednakim ili većim od 25 (44). Osim korištenja indeksa tjelesne mase (ITM) kao prediktora za nastanak bolesti, postoje pretpostavke da je mjerenje opsega vrata i/ili struka u kombinaciji s indeksom tjelesne mase bolji prognostički kriterij za otkrivanje poremećaja disanja (45). Postoji studija u kojoj je dokazano da su dijeta i unos niskokalorijske hrane doprinijeli smanjenju apneja-hipopneja indeksa (AHI). Iz ovog proizlazi da je gubitak tjelesne težine preporučen svim osobama koje boluju od OSA-e, a uz to su prekomjerne tjelesne težine. S gubitkom tjelesne mase smanjuje se i pozitivan utjecaj na ostale bolesti povezane s pretilošću poput šećerne bolesti tipa 2 (46).

Među čimbenicima rizika koji utječu na prevalenciju bolesti navodi se etnička pripadnost. Donedavne studije bile su ograničene na područja Sjeverne Amerike, Europe i Australije. Međutim, shvaćajući ozbiljnost bolesti i njenih posljedica, nastale su nove studije koje su se bavile proučavanjem populacije i učestalosti OSA-e u Kini, Indiji i Koreji. Dokazano je da prevalencija u tim državama korelira s prevalencijom u sjevernoameričkoj i europskoj populaciji. Zaključeno je da iako Azijati imaju u prosjeku manji indeks tjelesne mase od bijelaca, učestalost bolesti nije manja, štoviše Azijati imaju veći rizik za teži oblik bolesti od bijelaca (47-49). Nadalje, razlike u kraniofacijalnoj anatomiji između ove dvije populacije smatraju se etiološkim čimbenikom koji u Azijata dovodi do povećanog rizika i težeg oblika bolesti (50). Podaci o afričko-američkoj populaciji ukazuju da je rasprostranjenost bolesti u odraslih osoba srednjih godina usporediva s ostalim rasnim

skupinama (47,51). Ono što čini različitim afričko-američku populaciju od ostalih etničkih skupina je veća pojavnost bolesti u dobnim skupinama od barem 65 i ispod 25 godina (25,47,52). Nasuprot svim navedenim podacima, o učestalosti bolesti u Latinoamerikanaca zna se vrlo malo (25). Nedavne studije pokazuju da je simptom hrkanja češća pojava u latinoameričkoj populaciji gdje pojavnost hrkanja u muškaraca iznosi 27,8%, dok je u žena malo manje česta i iznosi 15,3% (25,53). Uz sve navedene podatke treba uzeti u obzir da u zemljama gdje je prevalencija bolesti veća, postoje i drugi čimbenici koji pridonose tomu poput socioekonomskog statusa i razvijenosti zdravstvenog sustava (54).

### **1.1.3. Patofiziologija**

Gornji dišni put u čovjeka jedinstvena je i multifunkcionalna jedinica zaslužna za govor, gutanje hrane i protok zraka. Anatomska građa i živčana regulacija dišnog puta modulatori su koji omogućuju pravilno funkcioniranje cijele jedinice. Dišni put čine meka tkiva i veliki broj mišića bez potpornog koštanog tkiva, što omogućava prilagodbu gore navedenim funkcijama za vrijeme budnosti, dok s druge strane predstavlja mogućnost kolabiranja dišnog puta za vrijeme spavanja (55-57).

Patofiziološki mehanizam koji dovodi do OSA-e multifaktorijalne je geneze. Na proces nastajanja bolesti utječu čimbenici anatomske i ne-anatomske prirode (58-60). Osobine koje su podložne utjecaju patofizioloških procesa uključuju već navedenu anatomiju gornjih dišnih puteva, sposobnost respiracijskih mišića da odgovore na respiracijski signal tijekom spavanja, sklonost buđenju i pojačanom respiracijskom nagonu tijekom spavanja, stabilnost respiracijskog kontrolnog sustava te mogućnost promjene plućnog volumena (61-63).

Fiziološki proces spavanja može se podijeliti u non-REM i REM fazu. Non-REM faza podijeljena je u 3 stadija, a svaki od njih obilježen je promjenama moždane aktivnosti koji se prezentiraju u obliku valova, i promjenama u tonusu mišića (64,65). Ciklus spavanja započinje non-REM fazom, u kojoj prvi stadij označava prijelaznu fazu iz budnosti u spavanje dok drugi stadij u prvom ciklusu traje kraće, približno 10 do 25 minuta, a nakon toga se u svakom idućem ciklusu produžava i zauzima 45-55% ukupnog vremena spavanja (66,67). Treći stadij predstavlja duboko, sporovalno spavanje te zauzima otprilike 20-25% sveukupnog spavanja. U usporedbi sa stadijem 1 i 2, sporovalno spavanje ima najviši prag uzbuđenja. Nakon non-REM faze slijedi REM faza tijekom koje dolazi do desinkronizacije moždane

aktivnosti. Osim navedenih promjena dolazi do opuštanja muskulature, brzih pokreta očiju i sanjanja (66,68). U prvom ciklusu spavanja REM faza traje kratko, a svakim idućim ciklusom se produžuje (66).

Tijekom spavanja dolazi do promjena u procesu disanja koje postaje ubrzano i neusklađeno tijekom REM stadija spavanja. U non-REM fazi može doći do smanjenja koncentracije kisika čiji je uzrok smanjena ventilacija pluća, a postoji niz čimbenika koji utječu na to poput smanjenog tonusa muskulature ždrijela za vrijeme spavanja (69,70). Tijekom REM stadija pomičnost rebara je manja, a zbog gubitka tonusa u respiracijskoj muskulaturi otpor protoku zraka postaje veći (71). Za vrijeme spavanja smanjuje se prilagodba dišnog sustava na podražaje, refleks kašlja je potisnut, odgovor na hipoventilaciju također je nizak te postaje još niži tijekom REM stadija. Tijekom trećeg stadija non-REM spavanja najniži je odgovor na otpor protoka zraka (72).

U stanju spavanja kolaps dišnih puteva može se dogoditi tijekom REM i non-REM faze. Respiracijsko središte u moždanom deblu uredno funkcionira te je stoga stimulacija disanja očuvana, a da bi se spriječila opstrukcija dišnog puta rad inspiracijske muskulature se pojačava. Ukoliko respiracijski događaj potraje i kolaps se održi, dolazi do promjene koncentracije plinova, tj. smanjenja koncentracije kisika i povećanja koncentracije ugljikovog dioksida. Posljedica toga je aktivacija simpatičkog sustava i središta za disanje. Taj čin završava buđenjem čime se ponovo uspostavlja kontrola dišnog puta i normalan protok zraka (73).

Kritična točka u kojoj dolazi do nestabilnosti i disregulacije dišnog sustava događa se u non-REM fazi zbog ovisnosti o kemijskim podražajima, primarno ugljikovom dioksidu (74). Za vrijeme budnosti ne dolazi do pojave opstrukcijske apneje zbog kontrolnih mehanizama koji reagiraju na podražaje na način da i nakon respiracijskog događaja eferentni mehanizmi koji upravljaju dišnim sustavom ostaju aktivni sve do faze eupneje (75,76). Za razliku od stanja budnosti, za vrijeme spavanja dolazi do prolazne redukcije ugljikovog dioksida, a uzrok tomu je povišeni prag uzbuđenja koji uzrokuje buđenje te dovodi do hiperventiliranja, posljedično i hipokapnije (73,77,78). Smanjena koncentracija ugljikovog dioksida uzrokuje smanjenu aktivnost mišića dilatatora te na taj način doprinosi kolapsu dišnih puteva (77). REM stadij karakterističan je po tome što se produžava trajanje respiracijskih epizoda hipopneje i apneje, te dolazi do većeg smanjenja koncentracije kisika za razliku od non-REM faze (79). U nekih pacijenata opstrukcijska apneja nastaje

predominantno u REM stadiju (80). Već je spomenuto da je REM stadij karakterističan po tome što se smanjuje mišićni tonus i osjetljivost na kemijske podražaje, a navedeni čimbenici potencijalno pogoršavaju apneju za vrijeme ovog stadija (81-86).

Već je spomenuto da na proces nastanka bolesti utječu anatomske promjene gornjega dišnog sustava i poremećaj neurokemijske regulacije nad dišnom mišićnom muskulaturom (87). Slikovne studije pokazale su da je glavni anatomski uzrok promjena u strukturi ždrijela poput suženog faringealnog dijela dišnog sustava te povećane duljine dišnog puta (88-93). Kolaps lumena može se dogoditi na jednom ili više mjesta, a tomu doprinose mišić genioglossus čija je funkcija dilatacija, meko nepce, bočni faringealni zidovi te epiglotis (94,44). Genioglossus i njegova odgovarajuća kontrakcija prijeko su potrebni da bi tijekom spavanja bio održan dišni put (95). Od ostalih čimbenika koji utječu na sužavanje lumena navodi se smanjena veličina kraniofacijalnih kostiju, smanjena duljina donje čeljusti, inferiorni položaj hioidne kosti, retrogradno položena gornja čeljust, površinska napetost dišnog puta te količina masnog tkiva jezika (96-100). Najučestalije mjesto gdje dolazi do kolabiranja je retropalatalna regija orofarinksa, a s obzirom da je cijeli proces dinamičan, kolaps može nastati i u retroglosalnoj regiji i hipofarinksu (94,101,102). Pcrit (engl. *pharyngeal critical closing pressure*) je tehnika koja služi za mjerenje kolapsibilnosti dišnog puta tijekom spavanja (103-105). Smatra se zlatnim standardom za procjenu funkcionalne anatomije tijekom spavanja i omogućava razlikovanje stupnja kolapsa među poremećajima spavanja (58).

Važna karika u lancu navedenih događaja je stabilnost sustava za disanje. U trenucima kada je oslabljen središnji respiracijski signal, mišići gornjeg dišnog puta registriraju tu informaciju te dolazi do snižene mišićne aktivnosti i velikog otpora zraka. Upravo nestabilnost kontrolnog sustava za disanje jedan je od čimbenika koji pridonose razvoju bolesti u nekih pacijenata (106-109). Osobe oboljele od OSA-e tokom budnosti uredno održavaju dišni put otvorenim zbog normalne aktivnosti dišne muskulature. Problem nastaje prilikom spavanja zbog poremećene neurokemijske regulacije, samim time i promijenjenog odgovora motoneurona muskulature gornjega dišnog puta, a posljedica navedenog je nedovoljna aktivacija mišića koja rezultira faringealnim kolapsom. Promjene u neurokemijskoj regulaciji označavaju promjene u količini i vrsti neurotransmitera koji su zaslužni za prijenos signala do motornih jezgara dišnog puta (110).

Modulacijski utjecaj na motoneurone muskulature ždrijela imaju neuromodulatori koji kontroliraju aktivnost neurotransmitera, prvenstveno glutamata, glicina te  $\gamma$ -aminobutirična

kiseline (GABA). Neuromodulatori koji vrše učinak na motoneurone su acetilkolin, adenzin, ATP, dušikov oksid, norepinefrin, oreksin, serotonin, TRH te vazopresin. Za radnje poput gutanja, govora te održavanja dišnog puta otvorenim za vrijeme inspirirajuća potreban je brzodjelujući mehanizam neurotransmitera koji vrše ekscitaciju poput glutamata i inhibiciju poput GABA-e i glicina (73). Receptori inhibicijskih neurotransmitera GABA-e i glicina prisutni su na većini motoneurona mišića dilatatora, a glicin je nužan za posturalnu atoniju u REM stadiju spavanja (111-113). U osoba koje boluju od OSA-e upravo uloga glicina može biti meta za daljnje proučavanje. Postoje teorije da glicinski receptori na motoneuronima mišića gornjega dišnog puta mogu biti izmijenjeni genskom terapijom bez zahvaćanja ostatka funkcija ždrijela (73). Među neuromodulatorima najjači utjecaj na motoneuralnu aktivnost ima serotonin (114,115). Najveća aktivnost neurona koji luče serotonin je u stanju budnosti, dok su u non-REM fazi znatno reducirani, a u REM fazi relativno mirni (116,117). Postoji teorija da bi upravo smanjenje aktivnosti mišića dilatatora moglo biti rezultat slabijeg lučenja serotonina motoneuronima navedenih mišića (118).

Volumen pluća i retencija tekućine tijekom noći također mogu biti uzročni čimbenik (119-121). Sagitalni presjek u lumenu dišnog puta raste paralelno s rastom volumena pluća, odnosno dišni put je manji i kolabira kada je volumen pluća manji (122). Korelacija navedenog se temelji na mehaničkoj povezanosti gornjeg i donjeg dišnog puta, pa prilikom povećanog plućnog volumena medijastinalne strukture bivaju potisnute kaudalno, a rezultat toga je dilatacija faringealnog dijela dišnog puta. Povećani plućni volumen najvjerojatnije stabilizira kontrolni respiracijski sustav povećanjem zaliha kisika i ugljikovog dioksida neutralizirajući tako promjene u koncentracijama navedenih plinova u krvi (123,124). U vremenu između stanja budnosti i spavanja dolazi do pada funkcionalnog rezidualnog kapaciteta u osoba normalne težine, a upravo to može utjecati na kolaps dišnog puta u opstruktivskoj apneji tijekom spavanja (120,125-127). Nadalje, retencija tekućine tijekom spavanja iz nogu prema vratu također može utjecati na dišnu mehaniku. Stanja poput terminalnog bubrežnog zatajenja, hipertenzije i zatajenja srca mogu biti posebno komplicirani jer su njihov glavni simptom edemi i višak izvanstanične tekućine (121). Nakupljanje tekućine može suziti faringealni dio dišnog puta, a samim time postati i meta liječenja u nekih pacijenata (128). Akumulacija i najmanje količine edematozne tekućine (100-200 mL) povećava meke strukture gornjeg dišnog puta, posebno mekog nepca koje može biti potisnuto kaudalno te uzrokovati suženje tijekom apneje (129).

Već je spomenuto da pretilost predstavlja najveći rizik za nastanak OSA-e (130). Nakupljanjem masnog tkiva visceralno dolazi do akumulacije humoralnih medijatora i inflamatornih citokina koji mogu utjecati na kontrolu respiracijskog sustava (131). Najbolje proučavan adipocitokin koji utječe na respiracijsku kontrolu je leptin čija je primarna uloga smanjivanje sitosti i povećanje metabolizma vezanjem na receptore hipotalamusa (132). Leptin također djeluje kao stimulator na respiracijski sustav, a poremećaj njegove funkcije nastaje u stanjima kada postoji rezistencija na leptin ili deficit leptina, što je povezano s pretilošću (133). Osim toga, postoje animalne studije koje dokazuju da je leptin vrlo važan za razvoj pluća te da utječe na distribuciju mišićnih vlakana u dijafragmi (134). Još uvijek nije dokazano da poremećaj signalnog puta leptina može utjecati na kontrolu respiracijske muskulature gornjega dišnog puta, a postoje i teorije da može utjecati na nastanak hipoventilacije tijekom REM stadija spavanja (133). Visceralno masno tkivo otpušta proinflamatorne citokine poput čimbenika nekroze tumora ((TNF-alfa) i interleukina 6 koji su u OSA-i povišeni (135,136). Postoje saznanja da u oboljelih od OSA-e nastaje upalni odgovor u tkivu gornjeg dišnog puta, a navedeni citokini tomu potencijalno doprinose (137). Svi navedeni čimbenici koji potječu iz stanica masnog tkiva mogu indirektno utjecati na kontrolu respiracijskog sustava ili direktno na gornji dišni put te tako doprinjeti patogenezi OSA-e (73).

Na razvoj bolesti i kolapsibilnosti dišnog puta utječe i površinska napetost tekućine koja oblaže sluznicu gornjeg dišnog puta djelujući na isti način kao u plućima. Veća površinska napetost uočena je u oboljelih od OSA-e, a neke studije su pokazale da terapija surfaktantom smanjuje kolapsibilnost dišnih puteva i smanjuje AHI indeks za 20 do 30% (138-141).

#### **1.1.4. Komplikacije**

OSA može imati velikog utjecaja na zdravlje ukoliko se ne liječi. Posljedice su povezane s nastankom kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, srčanog udara, aritmija te rezistencije na inzulin (142-148). Osobe oboljele od OSA-e imaju 30% veći rizik od srčanog udara ili smrti za razliku od zdrave populacije (148). U hipertenziji uzrokovanoj OSA-om za razliku od primarne (esencijalne) hipertenzije ne dolazi do značajnijeg pada tlaka tijekom spavanja (149). Neliječena OSA može imati negativan utjecaj na pamćenje, pažnju, vidno-

prostorno učenje, motoričku aktivnost te može uzrokovati nastanak kognitivnih poteškoća (150-152).

Postoje brojne studije koje dokazuju utjecaj OSA-e na kardiovaskularni sustav. Posljedice nastaju djelovanjem različitih faktora koji neposredno povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti poput ponavljane hipoksije, visoke simpatičke aktivnosti, endotelne disfunkcije, oksidacijskog stresa, upalnog procesa te ubrzane ateroskleroze (153).

Najbolje proučavana posljedica OSA-e je nastanak sistemske hipertenzije (154). U oboljelih tijekom spavanja dolazi do povišenja krvnog tlaka na kraju epizode apneje i hipopneje te povećane varijabilnosti krvnog tlaka (155). Povišeni krvni tlak može biti prisutan samo za vrijeme spavanja ili za vrijeme spavanja i stanja budnosti. Upravo zbog toga potrebno je raditi 24-satno monitoriranje krvnog tlaka (154). Postoje i pojedinci koji boluju od OSA-e, a imaju rezistentnu hipertenziju, tj. nemogućnost kontrole krvnog tlaka trojnom antihipertenzivnom terapijom (156). Iako antihipertenzivna terapija pokazuje minimalan učinak na snižavanje AHI indeksa, neophodna je u hipertenzivnih pacijenata oboljelih od OSA-e (157-159).

Iako mehanizmi koji povezuju OSA-u i kardiovaskularne bolesti još uvijek nisu dokazani, pretpostavka je da svi već navedeni čimbenici bitno doprinose razvoju srčanih bolesti (153,160). Aktivacija simpatičkog živčanog sustava posljedica je arterijske desaturacije i hiperkapnije koje nastaju za vrijeme epizoda apneje i hipopneje (160-162). Nakon aktivacije simpatikusa dolazi do porasta sistoličkog tlaka što vodi u hipertenziju i pogoršanje stanja (163). Navedeni mehanizam može se povezati i s poremećajima srčanog ritma tj. tahiaritmijom te bradiaritmijom koja je puno učestalija (163,164). Nastanak bradiaritmije može se objasniti porastom vagalnog tonusa uslijed stimulacije receptora u gornjem dišnom putu (165). Poremećaji koagulacijskog sustava, aktivacija trombocita, porast upalnih medijatora te oštećenje endotela neki su od čimbenika koji također mogu biti uključeni u patogenezu srčanih bolesti (162,166-169). Karakteristično je da u oboljelih postoji povišena razina endotelina te niža razina dušikovog oksida za razliku od zdravih osoba (162,167). Postoje teorije da endotelin djeluje na način da smanjuje regulaciju krvnog tlaka, a pacijenti za vrijeme spavanja često imaju prisutnu vazokonstrikciju (167). Nadalje, razvila su se brojna istraživanja koja zastupaju ulogu oksidativnog stresa kao poveznice između OSA-e i kardiovaskularnog komorbiditeta (162,169,170). Pretpostavljeni mehanizam je stvaranje reaktivnih vrsta kisika koji aktiviraju hipoksijom inducirani čimbenik 1 (HIF-1), posebno

tijekom reoksigenacije (171,172). Transkripcijski faktori koji su osjetljivi na stvaranje reaktivnih vrsta kisika, utječu na upalni i imuni odgovor aktivirajući stanice endotel, leukocite te trombocite. Njihovom aktivacijom dolazi do ozljede i disfunkcije endotela.

U nizu navedenih događaja mjesto zauzima i već spomenuta aterogeneza. Proces aterogeneze vjerojatno započinje tijekom epizoda apneje za vrijeme spavanja (162). Međutim, postoji velika vjerojatnost da je ateroskleroza već prisutna u trenutku postavljanja dijagnoze s obzirom da simptomi postaju jasni tek u 5. desetljeću života (162,170). Bez obzira na to postoji li uloga OSA-e u razvoju koronarne ateroskleroze, akutne epizode mogu negativno utjecati na već postojeću koronarnu bolest. Među pojedincima navodi se i postojanje noćne angine pectoris te elektrokardiografski dokazane miokardijalne ishemije (173,174).

Utjecaj OSA-e na metabolizam složen je proces koji uključuje pretilost koja je sama po sebi karakterizirana već poremećenim metabolizmom te nastanak noćne hipoksije koja utječe na metabolizam glukoze (175,176).

Metabolički sindrom, definiran kao preddijabetičko stanje, česta je pojava u oboljelih od OSA-e (177,178). OSA zbog svog utjecaja na spavanje i nastanka noćne hipoksije može doprinijeti stvaranju inzulinske rezistencije, sastavnice metaboličkog sindroma (179-183). S obzirom na mnogo zajedničkih čimbenika koji uključuju pretilost, hipertenziju, hiperlipidemiju te inzulinsku rezistenciju, kombinacija ova dva poremećaja još se naziva i sindrom Z (184). Nadalje, OSA povezana je i sa šećernom bolesti tipa 2 (185,186). Epidemiološki podaci ukazuju na visoku prevalenciju OSA-e u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Studije su pokazale da 23% populacije koja boluje od šećerne bolesti također boluje i od OSA-e (187). Moguća patofiziološka povezanost temelji se na već spomenutoj ponavljanoj hipoksiji koja dovodi do aktivacije simpatičkog sustava i kronične upale, a posljedica je poremećaj metabolizma glukoze. Hipoksija također može utjecati na beta stanice gušterače, jetru te funkciju masnog tkiva, a navedene sastavnice bitne su za pravilno funkcioniranje metabolizma glukoze (188). Prema istraživanjima, OSA može pogoršati regulaciju već nastale šećerne bolesti i komplikacija vezanih uz isto (189). Posljedica šećerne bolesti može biti neuromiopatija koja oslabljuje reflekse gornjeg dišnog puta, povećavajući vjerojatnost za nastanak OSA-e (190). Ukoliko se OSA ne liječi, a osoba boluje od šećerne bolesti, kontrola glikemije će biti znatno otežana zbog proturegulacijskih hormona prisutnih u oboljelih od OSA-e (189,191). Sve navedeno dovodi do zaključka da OSA pogoršava postojeće



metaboličke poremećaje te da pravodobna terapija, promjena životnog stila i gubitak tjelesne mase mogu imati zaštitnu ulogu (192).

Od ostalih komplikacija navode se poremećaji bubrežnog te plućnog sustava (193). OSA može utjecati na bubrege na različite načine koji uključuju noćnu ponavljaju hipoksiju, simpatičku hiperaktivnost te hiperaktivaciju renin-angiotenzin sustava (194). Tri retrospektivne kohortne studije dokazale su da je veća učestalost kroničnog bubrežnog zatajenja u oboljelih od OSA-e za razliku od kontrolne skupine (195-197). OSA se dovodi u vezu i s kroničnom opstruktivskom bolesti pluća (KOPB). Njihova povezanost poznata je kao preklapajući sindrom, a oboljeli mogu imati obje bolesti istovremeno (198). U osoba koje boluju od KOPB-a također postoji hipoventilacija i loša kvaliteta spavanja (199-201). Još uvijek nema dovoljno dokaza o ozbiljnosti i ishodima sindroma preklapanja s obzirom da se posljedice teškog oblika OSA-e i blagog KOPB-a mogu razlikovati od blažeg oblika OSA-e i težeg oblika KOPB-a (202). Astma se također povezuje s OSA-om (203). Simptomatologija OSA-e često se nalazi i u astmatičara, a postoje i studije koje potvrđuju da je OSA učestalija u osoba koje boluju od astme za razliku od kontrolne skupine te je češća pojava egzacerbacije astme u oboljelih od OSA-e (204,205-207).

OSA povezana je s raznim komorbiditetima te služi kao potencijalni okidač za pogoršanje kroničnih organskih oštećenja (208). Iako se još uvijek otkrivaju nepoznanice ove bolesti, sličnost sa KOPB-om mogla bi doprinijeti boljem razumijevanju štetne uloge komorbiditeta u oboljelih od OSA-e i usmjeriti istraživanja ka boljim terapijskim pristupima. Potrebno je razmotriti i postojanje komorbiditeta u starijih pacijenata koji boluju od OSA-e u usporedbi s muškarcima srednje dobi koji se razlikuju od starijih osoba po kliničkoj prezentaciji bolesti. Proučavanje i bolje razumijevanje komorbiditeta trebala bi postati standardna praksa u OSA-i (193).

### **1.1.5. Dijagnostički kriteriji i metode**

Dijagnoza OSA-e temelji se na dobro uzetoj anamnezi i fizičkom pregledu u svrhu boljeg razumijevanja znakova i simptoma koje donosi ova bolest. Simptomi koji pobuđuju sumnju na OSA-u uključuju hrkanje, dnevnu pospanost, snižen libido, već otprije poznatu hipertenziju, kardiovaskularnu bolest te šećernu bolest. OSA može imati i nespecifične znakove i simptome pa je subjektivna procjena kliničara nedovoljna i može biti netočna (209).

Napredak medicine, veća dostupnost i razvitak dijagnostičkih pretraga doveli su do boljeg prepoznavanja te liječenja bolesti (4).

Dijagnostički kriterij koji služi za procjenu težine apneje tijekom spavanja je već spomenuti apneja-hipopneja indeks (AHI). Ukoliko osoba ima AHI indeks od minimalno 5, smatra se da boluje od OSA-e. AHI indeks također služi za procjenu ozbiljnosti bolesti. Blagi oblik bolesti podrazumijeva AHI indeks između 5 i 14,9 po satu spavanja, umjereni oblik između 15 i 29,9 po satu spavanja, dok je teški oblik bolesti prisutan u oboljelih koji imaju AHI 30 i veći (210). Osim AHI indeksa često korišten je i indeks respiracijske smetnje (engl. *Respiratory Disturbance Index*, RDI) koji također služi za mjerenje respiracijskih epizoda, a razlikuje se od AHI indeksa po tomu što uključuje poseban entitet respiratornih događaja, RERA-u, koja također narušava spavanje, ali se ne može definirati kao apneja ili hipopneja. Postoje studije koje tvrde da bi čak 30% simptomatskih bolesnika ostalo neotkriveno i neliječeno kad bi se AHI indeks koristio umjesto RDI indeksa (211).

Nadalje, da bi se što ranije postavila dijagnoza i uvelo pravodobno liječenje uveden je probir na OSA-u (212). STOP-BANG upitnik i Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth sleepiness scale*, ESS) alati su koji služe za identifikaciju oboljelih od OSA-e (213). STOP-BANG upitnik temelji se na skupu kriterija koji uključuju glasno hrkanje, umor, prisutnost apneje, visoki krvni tlak, povišen indeks tjelesne mase, dob, opseg vrata, spol te služi za identifikaciju povišenog rizika za OSA-u (214). Korištenje navedenog upitnika također je pokazalo visoku prediktivnu vrijednost u pacijenata prekomjerne težine. Iako prema bodovnom pragu od 3 ili više pokazuje visoku osjetljivost (preko 90%), nije dovoljno specifičan test za OSA-u (215). ESS se koristi za procjenu pospanosti u oboljelih od OSA-e (212). Osim navedenih upitnika, za otkrivanje povišenog rizika za OSA-u koristi se i Berlinski upitnik. Sastoji se od 10 pitanja podijeljenih u tri kategorije, a sadržaj se odnosi na prisutnost i težinu hrkanja, dnevnu pospanost, prisutnost hipertenzije te promjene tjelesne mase (216).

Klinički test koji najbolje služi za otkrivanje OSA-e je cjelonoćna polisomnografija tijekom noći u laboratoriju, a temelji se na mjerenju AHI indeksa, tj. koliko je epizoda apneje/hipopneje bilo po satu spavanja. Test se sastoji od istodobnog praćenja spavanja i disanja, a elektroencefalogram, lijevi i desni elektrookulogram te elektromiogram brade, alati su koji omogućavaju praćenje. Mjerenja koja se provode uključuju mjerenje respiracijskog napora pomoću pletizmografije koja se postavlja oko prsnog koša i trbuha, praćenje protoka

zraka pomoću nazalnog tlaka zraka, te zasićenost arterijske krvi kisikom. Osim navedenih alata, koristi se elektromiografija prednjeg mišića tibijalisa, a služi za procjenu pokreta udova koji mogu dovesti do promjene stadija spavanja, respiracije i položaja tijela (1). U pacijenata se također prati i srčana aktivnost elektrokardiogramom (217). Iako se polisomnografija smatra zlatnim standardom, za potvrdu dijagnoze OSA-e, probir pacijenata koji se temelji na simptomima, fizičkom pregledu, rizičnim čimbenicima, neophodan je za utvrđivanje pacijenata koji imaju visoki rizik kako bi im bila preporučena polisomnografija i eventualno daljnje liječenje (218).

### **1.1.6. Liječenje**

Primjereno liječenje može utjecati na poboljšanje posljedica koje bolest donosi i potencijalno poboljšati preživljenje (219,220). Postoji nekoliko opcija liječenja koje su dostupne, ali je njihova mana što predstavljaju nelagodu za pacijenta, invazivne su, skupe, a sve to rezultira odbijanjem pomoći te dugoročnim nepridržavanjem terapije (221). Važna stavka za liječenje je ta da OSA nastaje uslijed interakcije pojedinih dijelova gornjeg dišnog puta te neuromuskularne kontrole na koje se može utjecati iako je trenutno dostupna terapija usmjerena na samo jedan, određeni dio (221,222). Ukoliko pacijent dobro reagira na prvu zadanu terapiju obećavajuće je da će se dugotrajno pridržavati liječenja (221,223). Terapija za cilj ima ukloniti nastale simptome, poboljšati kvalitetu spavanja, normalizirati AHI indeks i poboljšati zasićenost kisikom. OSA zahtijeva dugotrajnu i multidisciplinarnu kontrolu te joj se treba pristupiti kao prema kroničnoj bolesti (224).

Osobe kojima je potvrđena dijagnoza OSA-e treba educirati o samoj bolesti, rizičnim čimbenicima te posljedicama iste (224). Važno je također s obzirom na pospanost koju mogu imati, upozoriti ih na opasnost upravljanja vozilima ili bilo kakvim drugim strojevima (225). Osim toga, ukoliko je prisutna pospanost, treba ih savjetovati da izbjegavaju aktivnosti za koje je potrebna budnost i opreznost (224). Savjetovanje s doktorom uvijek je potrebno ukoliko osoba boluje od OSA-e, a treba na operaciju ili liječenje opijatima (226).

Promjena načina života preporučena je svima koji boluju od OSA-e. Ukoliko je osoba prekomjerne težine, savjetuje se gubitak kilograma, a pacijentima koji boluju od pozicijske OSA-e, preporučeno je promijeniti položaj spavanja. Nadalje, svi pacijenti trebaju biti upozoreni da alkohol te lijekovi poput benzodiazepina mogu pogoršati bolest (224). Gubitak

kilograma i tjelovježba bitni su za osobe prekomjerne težine (224,227,228). Iako to neće dovesti do remisije bolesti, poboljšat će zdravlje pojedinca i kvalitetu života, smanjiti AHI indeks i krvni tlak te umanjiti osjećaj pospanosti (229-231). Tijekom dijagnostičke pretrage gdje je pacijent proučavan dok spava može se uočiti da se stanje pogoršava kada je u ležećem položaju. Međutim, spavanje u bilo kojem drugom položaju koji nije ležeći ne bi trebalo koristiti kao primarnu terapiju osim ako polisomnografijom nije dokazano da dolazi do poboljšanja AHI indeksa (224,232). U neliječenoj OSA-i preporučeno je izbjegavati alkohol jer postoji opasnost od depresije središnjeg živčanog sustava, egzacerbacije bolesti, veće pospanosti te dobivanja na težini (233). Osim već spomenutih benzodiazepina, lijekovi koji mogu pogoršati bolest uključuju barbiturate, antiepiletike, antihistaminike, antidepresive te opijate (224).

Prva linija liječenja OSA-e je CPAP (engl. *continuous positive airway pressure*) koji se smatra zlatnim standardom, a funkcionira na način da omogućuje protok zraka kroz masku da bi se dišni put održao otvorenim. CPAP je najkorišteniji način liječenja, a ukoliko ga pacijent dobro podnosi može učinkovito eliminirati epizode apneje, poboljšati metaboličke i kardiovaskularne komplikacije te poboljšati preživljenje (219,220,234,235). Liječenje CPAP-om indicirano je za sve bolesnike kojima je RDI indeks od 30 ili više napadaja po satu, bez obzira na postojanje simptoma. Terapija je također indicirana za sve bolesnike kojima je RDI indeks između 5 i 30 napadaja po satu, a uz to imaju prisutne kardiovaskularne bolesti. Dobra učinkovitost CPAP-a definira se kao razina tlaka na kojoj je svih respiracijskih događaja koji uključuju apneju, hipopneju, respiratorna uzbuđenja te hrkanje, manje od 5 po satu spavanja. Navedena razina tlaka može se kontrolirati konstantno tijekom noći korištenjem standardnog CPAP-a, ili se kontrolira po potrebi pacijenta automatskim CPAP-om (236). Postoji veliki broj pacijenata koji ne podnose dugotrajno liječenje CPAP-om (221). Oboljeli se žale na nemogućnost izdaha jer pozitivni tlak prilikom pasivnog izdisaja uzrokuje nelagodu (237). Nadalje ukoliko ne postoji odgovarajuće vlaženje uređaja dolazi do dehidracije sluznice. Iako je većina uređaja prilagođena da ovlažuje dovod zraka, istodobno se stvara znoj unutar maske koji može biti podloga za bakterijske i gljivične infekcije (237,238). Ukoliko maska nije prilagođena pacijentu, može doći do curenja, a samim time i neodgovarajućeg pritiska potrebnog za održavanje otvorenog dišnog puta te iritacije očiju (239).

U pacijenata sa srednjom do teškom OSA-om koji ne mogu tolerirati CPAP tretman ili ga odbijaju treba razmotriti terapiju BiPAP-om, čija je funkcija primjena različitih tlakova između inspirija i ekspirija omogućavajući tako toleranciju viših tlakova lakšim izdisajem

(236,240). Ovakav neinvazivan način ventiliranja koristan je za osobe koje boluju od KOPB-a, alveolarne hipoventilacije, neuromuskularnih poremećaja poput amiotrofične lateralne skleroze, spinalne mišićne atrofije, miotonične distrofije te ozljeda vratne kralježnice (241,242). Ukoliko i ova linija terapije ne dovede do poboljšanja, treba razmotriti primjenu oralnih aplikatora (236).

Oralne udlage smatraju se alternativom za liječenje OSA-e u bolesnika kojima nije uspješno liječenje CPAP-om. Udlage za donju vilicu i zadržavanje jezika poboljšavaju disanje tijekom noći, smanjuju subjektivni osjećaj pospanosti, poboljšavaju kvalitetu života te su preporučeni svim pacijentima koji boluju od blagog ili umjerenog oblika bolesti (243). MAD udlaga (engl. *mandibular advancement devices*) prekriva gornje i donje zube te fiksira donju vilicu prema naprijed omogućavajući time bolji položaj jezika i veći volumen orofarinksa (244,245).

Ne postoji jasno određen kriterij za kirurške metode rješavanja OSA-e ni koji pacijenti su idealni kandidati za operaciju. Smatra se da operaciju trebaju osobe u kojih je neuspješna terapija CPAP-om te uređajima za oralnu primjenu u trajanju od barem tri mjeseca. Pretpostavka je da su kirurške metode najučinkovitije u osoba u kojih zbog anatomskih anomalija gornjeg dišnog puta dolazi do opstrukcije poput hipertrofije krajnika, adenoida ili kraniofacijalnih abnormalnosti (224,228,246). Prva linija kirurških metoda uključuje operacije nosa, nepca te jezika. Druga linija kirurške terapije, koja uključuje maksilomandibularne zahvate, potrebna je osobama koje boluju težeg oblika OSA-e uzrokovane veloorohipofaringealnom opstrukcijom, u kojih prva linija nije uspješna (247-249). Osim navedenih tretmana, jedna od strategija koja može biti korisna u nekih bolesnika je stimulacija hipoglosalnog živca pomoću neurostimulatora koji se implantira. Ovakav način liječenja koristi se u pacijenta kojima je ITM manji od 32 kg/m<sup>2</sup>, boluju od umjerenog ili teškog oblika OSA-e, a prethodna terapija CPAP-om nije bila uspješna (250).

Postoje također različite studije koje se bave istraživanjem farmakološkog pristupa OSA-i, sa ciljem da se zamjene ostale linije liječenja. Lijekovi za koje se pretpostavlja da mogu stimulirati dišni sustav uključuju teofilin koji djeluje direktno, acetazolamid koji djeluje indirektno, zatim lijekove koji smanjuju kolapsibilnost gornjeg dišnog puta poput desipramina, antimuskarinika te noradrenergika (251-253). Međutim, nijedan od ovih lijekova nije se pokazao dovoljno učinkovitim da zamijeni standardnu terapiju (228,254).

## 1.2. Matrix Gla protein

Matriks Gla Protein (MGP), dio je obitelji Gla proteina ovisnih o vitaminu K. Potječe iz kostiju, gdje je prvi puta otkriven, a izražen je i u srcu, krvnim žilama, bubrezima te hrskavici. Proizvode ga hondrociti te glatko mišićje krvnih žila (255-257). Njegova primarna funkcija je inhibicija kalcifikacije u ljudskom tijelu, a osim što je inhibitor također može i proces kalcifikacije učiniti reverzibilnim (258,259).

Njegovo otkriće temelji se na prvim spoznajama mogućnosti inhibicije kalcifikacije krvnih žila (258). MGP štiti krvne žile različitim patofiziološkim mehanizmima. Zahvaljujući visokom afinitetu vezanja za kristale hidroksiapatita, sprječava njihovo nakupljanje unutar stijenke krvne žile (259). Afinitet vezanja za hidroksiapatit ovisi ponajprije o koncentraciji slobodnih kalcijevih iona. Porastom slobodnog kalcija za 1 mmol/L dolazi do dvostrukog porasta afiniteta vezanja za kristale hidroksiapatita (260). Vezanjem za kristale kalcija i fosfata te aktivacijom arterijskih makrofaga, omogućava proces fagocitoze i apoptoze MGP-hidroksiapatit kompleksa (259). Osim navedenog, MGP ima utjecaj i na koštani morfogenetski protein-2 (BMP-2), koji je izražen u aterosklerotskim plakovima endotela krvnih žila gdje sudjeluje u procesu hondrogeneze, osteogeneze i arterijske kalcifikacije potičući diferencijaciju osteoblasta unutar stijenke arterija (261-265). Da bi BMP-2 postao aktivan u navedenom procesu, potrebno je vezanje na receptore koji posjeduju visoki afinitet prema BMP-2 (262,263). Direktni inhibitorni utjecaj MGP-a blokira vezanje BMP-2 na receptore te umanjuje njegovu aktivnost (264,265). Postoje razne studije koje potvrđuju ulogu MGP-a, gdje je dokazano da je u ljudi MGP prekomjerno izražen u kalcificiranim aterosklerotskim plakovima, dok kod deficita MGP-a dolazi do ubrzane arterijske kalcifikacije (266,267). Nadalje, slikovna dijagnostika pokazala je izravnu povezanost krvožilne kalcifikacije i razine MGP-a u serumu. U prilog zaštitnoj ulozi MGP-a govori mutacija gena koji kodira MGP, a uzrokuje nastanak Keutel sindroma, rijetkog autosomno recesivnog poremećaja koji je karakteriziran kalcifikacijom mekog tkiva (268).

Aktivacija MGP-a temelji se na procesima karboksilacije i fosforilacije. Karboksilacijom Gla dijela, koju slijedi fosforilacija serinskog ostatka, dolazi do biokemijskih promjena u strukturi MGP-a, koje su od velike važnosti za mehanizme vezanja MGP-a na BMP-2 te kristale kalcija (269-272). Da bi se proces odvijao na navedeni način, potreban je vitamin K kao supstrat, a deficit istog dovodi do inaktivacije MGP te ubrzane arterijske

kalcifikacije (269-271,273). Niske razine vitamin K rezultiraju različitim inaktivnim formama MGP-a, ovisno u kojem djelu procesa karboksilacije ili fosforilacije se nalazi (274).

Brojne studije su se bavile proučavanjem nekarboksilirane forme MGP-a (engl. *uncarboxylated MGP*, ucMGP) i povezanosti s kalcifikacijom krvnih žila (275). Znanstvenici su napravili specifično protutijelo čiji je antigen nekarboksilirani MGP te tako dokazali da se ucMGP nakuplja u kalcificiranim krvnim žilama dijabetičara (264). Nadalje, korišten je i specifični protonski mikroskop za dokazivanje mikrokalcifikacija u koronarnim arterijama, dijeleći ih na 5 kategorija gdje je prva bila zdrava, a ostale mikrokalcificirane. Istraživanje je pokazalo da koncentracija ucMGP-a raste usporedno s porastom težine mikrokalcificije arterija, štoviše su i u prvoj zdravoj arteriji također nađeni mikrokalcifikati (276,277). Zbog svega navedenog pretpostavlja se da ucMGP zadržava sposobnost vezanja kalcija te da bi kao takav mogao postati biomarker vaskularne kalcifikacije (274).

Aktivni oblik postoji samo kada su oba procesa izvršena, a fosforilacija predstavlja ključan korak u MGP aktivaciji. Ukoliko je MGP karboksiliran, ali ne i fosforiliran, gubi mogućnost vezanja na BMP-2 te utjecaj na diferencijaciju osteoblasta u stijenkama arterija (274,272). Fosforilacija je, za razliku od karboksilacije, ovisna o vitaminu K, a ta ovisnost je glavni pokazatelj statusa vitamina K u tijelu što je značajno za patogenezu vaskularne kalcifikacije (273). Nedavne studije dokazuju da se nekarboksilirani, nefosforilirani MGP (engl. *dephosphorylated, uncarboxylated MGP*, dp-ucMGP) smatra inaktivnom formom MGP-a i da kao takav ne može biti u cirkulaciji niti vršiti svoje funkcije (278,279).

MGP je u bubrežima izražen i do pet puta više nego u kostima (280). U osoba koje boluju od kroničnih bubrežnih bolesti primjećena je promjena MGP ekspresije (281). Postoje dokazi koji pokazuju da je u kroničnih bubrežnih bolesnika prisutna visoka razina karboksiliranog i nekarboksiliranog MGP-a, dok je u pacijenata na dijalizi ucMGP bio još više izražen (282). Štoviše, studije su pokazale da cirkulirajući dp-ucMGP raste paralelno s porastom stadija kroničnog bubrežnog zatajenja u pacijenata s dijabetičkom nefropatijom. Također je otkriveno da koncentracija dp-ucMGP u plazmi pozitivno korelira s težinom albuminurije i proteinurije, a negativno s procjenom brzine bubrežne filtracije (eGFR), na temelju čega je pretpostavljeno da je eGFR mogući prognostički čimbenik serumske razine dp-ucMGP-a (283). Pretpostavlja se da serumska razina dp-ucMGP-a također djeluje kao prognostički čimbenik pogoršanja bubrežne funkcije s obzirom na navedene korelacije s eGFR-om i albuminurijom (284). Nadalje, visoke plazmatske koncentracije dp-ucMGP-a

dovode se u vezu s povišenim rizikom za nefrolitijazu (285). Osim toga postoje i slučajevi gdje je proučavan bioptat bubrega u pacijenata koji boluju od nefrotskog sindroma. Primjećena je obrnuto proporcionalna povezanost s tubulointersticijskom i glomerularnom MGP ekspresijom, dok je MGP ekspresija, neovisno o EGFR-u, povezana s nizom bubrežnih poremećaja poput upale bubrežnog intersticija, fibroze te tubularne atrofije (286). Na temelju svega navedenog, pretpostavlja se da MGP, osim već navedenih protektivnih uloga, ima ulogu i u zaštiti bubrega (287).

Matriks Gla protein tj. dp-ucMGP povezan je i sa srčanim bolestima (288). Na isti način kao i kod bubrega, visoke koncentracije dp-ucMGP-a koreliraju s pogoršanjem srčane funkcije i srčanog zatajenja (289). Kohortne studije proučavale su kakvu prediktivnu vrijednost može imati dp-ucMGP na postotak smrtnosti u stabilnih srčanih bolesnika. Dokazano je da su osobe koje imaju visoku razinu dp-ucMGP u opasnosti od povišenog rizika smrtnosti (290,291). Rezultat ovih otkrića je pretpostavka da cirkulirajući dp-ucMGP predstavlja rizik za kardiovaskularne događaje i s njima povezanu smrtnost (274).

Pretpostavka je i da povećana koncentracija dp-ucMGP-a korelira s povećanom krutosti arterijske stijenke (292,293). U oboljelih od primarnog hiperaldosteronizma primjećena je prisutnost krutosti arterija u usporedbi s kontrolnom skupinom (294,295). Na temelju toga provedena je studija koja je pokazala da u hipertenzivnih pacijenata postoji nezavisna veza između plazmatske koncentracije dp-ucMGP-a te karotidno-femoralne brzine pulsno vala (PWV), metode za mjerenje krutosti arterijske stijenke, te povezanost aldosterona i koncentracije dp-ucMGP-a (296).

Već je spomenuto da je vitamin K supstrat potreban za aktivaciju MGP-a, a u nedostatku istog dolazi do inaktivacije MGP-a i kalcifikacije arterijske stijenke (273). Da bi se utvrdila važnost nadomjesne terapije u pacijenata s deficitom vitamina K, provedena je studija u kojoj je jedna skupina bila na terapiji suplementom vitamina K (MK-7), za razliku od kontrolne skupine koja je primala placebo terapiju. Ispostavilo se da nije bilo značajnijih promjena u plazmatskoj koncentraciji dp-ucMGP-a i ucMGP-a, te je zaključak bio da je odraz koncentracije vitamina K u organizmu samo cirkulirajući dp-ucMGP, s pretpostavkom da bi farmakoterapijom mogli utjecati na to te smanjiti rizik od kardiovaskularnih bolesti (297). Postoje također studije koje potvrđuju učinak MK-7, u kojima je terapija navedenim suplementom pokazala značajni pad cirkulirajućeg dp-ucMGP-a te poboljšanje, odnosno smanjenje krutosti arterijske stijenke (298).



MGP je protein koji inhibira sve procese kalcifikacije u tijelu, te se smatra najmoćnijim inhibitorom kalcifikacije, ali ujedno i rizičnim čimbenikom za kardiovaskularne bolesti i smrt. Povezanost s vitaminom K otvara mogućnosti terapije njegovim suplementima te mogućnost regulacije samog proteina, smanjenje kalcifikacije te zaštite od smrtnosti i kardiovaskularnih bolesti (274).

Uloga MGP-a u OSA-i još uvijek ostaje nejasna (279,299). Postoje studije koje potvrđuju protektivni učinak OSA-e na koštani mebatolizam (300,301). S druge strane utjecaj MGP-a na kosti rezultira koštanom redukcijom, povećanim rizikom od prijeloma te progresijom vaskularne mineralizacije (302,303). Osim toga, već spomenuta inaktivna forma MGP-a (*dp-ucMGP*) pogoršava krutost arterijske stijenke i povisuje rizik od kardiovaskularnih bolesti (293). Zbog svega navedenog smatra se da MGP utječe na koštani sustav te kardiovaskularni sustav u oboljelih od OSA-e (279).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja jest usporediti plazmatske koncentracije dp-ucMGP-a u bolesnika s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja i kontrolnih ispitanika.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Plazmatske koncentracije dp-ucMGP-a su više u odraslih bolesnika s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.
2. Postoji pozitivna korelacija između apneja-hipopneja indeksa i plazmatske koncentracije dp-ucMGP-a.

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Istraživanje uključuje ukupno 30 OSA pacijenata koji su dijagnosticirani polisomnografskim ispitivanjem u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split u razdoblju od listopada do prosinca 2017. godine. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu je odobrilo provođenje studije, a svi uključeni ispitanici su potpisali informirani pristanak.

Kriteriji isključenja iz studije OSA ispitanika su bili: dijabetes, teška kronična bolest, malignitet, ženski spol, dob  $>60$  godina i  $<20$  godina, terapija OSA-e, zloupotreba sedativa, narkotika, alkohola ili droga. Kontrolna skupina se sastoji od 30 muških ispitanika, volontera, koji su usklađeni s kontrolnom skupinom prema antropometrijskim obilježjima. Kontrolnim ispitanicima nije rađena cjelonoćna polisomnografija, te se rizik za potencijalnu neprepoznatu OSA-u procjenjivao sa STOP-BANG upitnikom i Epworthovom ljestvicom pospanosti (ESS), upitnicima validiranim na hrvatskom jeziku (304). STOP-BANG upitnik se sastoji od 8 pitanja koja uključuju hrkanje, umor, dijagnozu hipertenzije, prestanak disanja tijekom spavanja, muški spol, te visoku dob, Indeks tjelesne mase (ITM) i opseg vrata. Ukoliko ispitanici imaju STOP-BANG rezultat  $\geq 3$ , isključeni su iz daljnjeg provođenja studije. ESS procjenjuje pospanost u svakodnevnim životnim situacijama, s maksimalnim zbrojem bodova upitnika od 24. Zbroj bodova  $>9$  označava prekomjernu dnevnu pospanost, i predstavljao je isključni kriterij za nastavak studije u kontrolnih ispitanika.

### **3.2. Antropometrijska mjerenja**

Svi uključeni sudionici su podvrgnuti uzimanju detaljne anamneze, a potom i uzimanju osnovnih antropometrijskih mjera. Kalibrirana vaga i visinomjer (Seca, Birmingham, UK) su korišteni za mjerenje tjelesne mase i visine. ITM je potom izračunat kao omjer mase u kg i kvadrata visine ( $m^2$ ). Sredina udaljenosti donjeg rebrenog luka i grebena ilijačne kosti je korištena za mjerenje opsega struka, dok je opseg bokova izmjereno na najširem dijelu glutealne regije. Također, opseg vrata je izmjereno s prednje strane vrata, na srednjem dijelu vratne kralježnice. Sve izmjerene vrijednosti su ispitanicima mjerene u uspravnom položaju.

### 3.3. Polisomnografsko ispitivanje

Cjelonoćno PSG snimanje (Alice 5LE, Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska) se koristilo za konačnu dijagnozu OSA-e. Tijekom postupka, brojni različiti parametri se mjere istodobno – karakteristike hrkanja, pokretanje trbušnih i grudnih mišića, protok zraka kroz nos, oksimetrija, EEG (elektroencefalografija), EMG (elektromiografija), EOG (elektrookulografija). Sakupljeni podatci su nakon toga analizirani prema smjericama AASM-a (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) i ESRS-a (engl. *European Sleep Research Society*, ESRS). Dijagnoza OSA-e se postavila ukoliko je utvrđeni AHI indeks bio  $\geq 5$  epizoda/sat. Definicija AHI indeksa se postavila kao ukupan broj epizoda apneje i hipopneje u odnosu na pojedini sat spavanja.

### 3.4. Uzorkovanje krvi i laboratorijske analize

Uzorci krvi za laboratorijsku analizu su se prikupljali nakon 12-satnog posta, te su potom analizirani na Zavodu za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split od strane specijalista medicinske biokemije koji nije znao kojoj skupini pojedini uzorak pripada. Imunokemijska kemiluminiscencija (CLIA) metoda se koristila za određivanje razina inaktivnog MGP-a, putem seta IDS-iSYS InaKtif MGP (Immunodiagnostic Systems, Frankfurt, Njemačka). Nadalje, koncentracija hsCRP-a (Abbott Laboratories, Chicago, SAD) je određena lateks turbidimetrijskom metodom u istom biokemijskom laboratoriju.

### 3.5. Statistički postupci

Statistička analiza podataka se izvršila MedCalc statističkim programom, verzije 19.1.2. (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Sve kontinuirane varijable su testirane Kolmogorov-Smirnov testom za normalnost distribucije, te su prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Cijeli broj i postotak se koristio za prikaz kategorijskih varijabli. Razlike među kontinuiranim varijablama su ispitane t-testom za nezavisne uzorke, dok se Pearsonov korelacijski koeficijent koristio za procjenu povezanosti dp-ucMGP-a i ostalih antropometrijskih i biokemijskih parametara. Također, utvrđivanje neovisnih

prediktora razina dp-ucMGP-a u OSA skupini ispitanika je provedeno modelom multiple linearne regresije (prilagođenim za antropometrijske parametre). Statistička značajnost postavljena je na  $P < 0,05$ .

#### **4. REZULTATI**



## Osnovna antropometrijska obilježja i navike ispitanika

Nije utvrđena statistički značajna razlika u antropometrijskim obilježjima i navikama između skupina, osim u vrijednostima opsega vrata koje su bile značajno veće u OSA skupini ( $38,3 \pm 3,1$  vs.  $40,1 \pm 2,7$  cm,  $P < 0,001$ ) (Tablica 1).

**Tablica 1.** Osnovna obilježja ispitivane populacije

| Parametar                      | OSA skupina<br>(N=30) | Kontrolna skupina<br>(N=30) | P*       |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------|----------|
| Dob (godine)                   | $53,1 \pm 8,4$        | $51,5 \pm 8,1$              | 0,457    |
| Tjelesna visina (cm)           | $182,9 \pm 7,1$       | $182,0 \pm 5,6$             | 0,619    |
| Tjelesna masa (kg)             | $103,8 \pm 13,2$      | $99,9 \pm 11,2$             | 0,215    |
| ITM ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) | $30,9 \pm 3,0$        | $30,1 \pm 3,1$              | 0,278    |
| Opseg vrata (cm)               | $40,1 \pm 2,7$        | $38,3 \pm 3,1$              | $<0,001$ |
| Opseg struka (cm)              | $110,2 \pm 13,2$      | $104,9 \pm 12,5$            | 0,112    |
| Opseg bokova (cm)              | $111,7 \pm 9,2$       | $107,8 \pm 8,0$             | 0,081    |
| WHR                            | $0,98 \pm 0,05$       | $0,97 \pm 0,06$             | 0,379    |
| Pušači (N, %)                  | 11 (36,7)             | 8 (26,7)                    | 0,578    |

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ili cijeli broj (postotak).

**ITM** – indeks tjelesne mase; **WHR** – omjer struk-bokovi.

\* t-test za nezavisne uzorke ili hi-kvadrat test.

## Osnovna procjena spavanja

Polisomnografskim ispitivanjem utvrđeno je da većina bolesnika uključenih u istraživanje ima tešku OSA-u (AHI  $48,2 \pm 18,2$  epizoda/sat) uz visoke vrijednosti ODI ( $45,6 \pm 17,7$  epizoda/sat) i niske vrijednosti minimalne SpO<sub>2</sub> ( $72,20 \pm 11,2$  %) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Polisomnografski parametri i rezultati probirnih upitnika OSA bolesnika

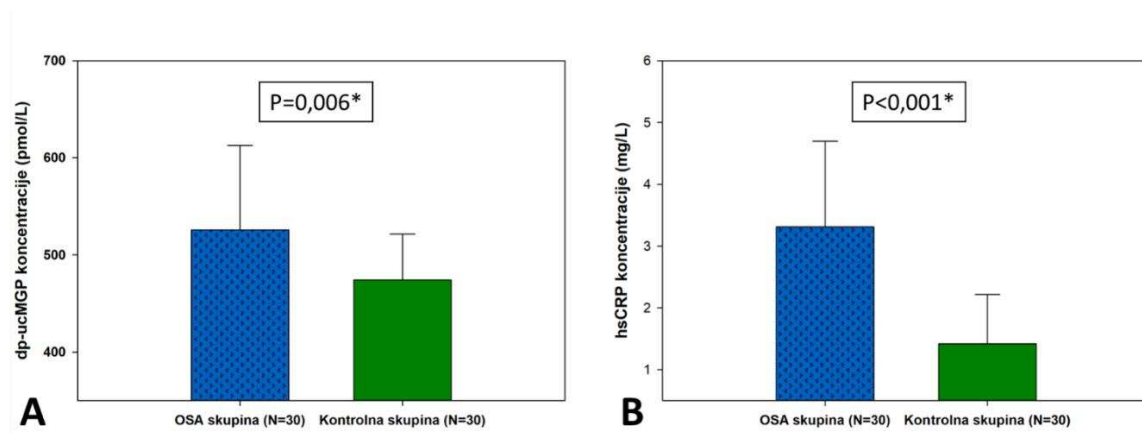
| Parametar                      | OSA skupina (N=30) |
|--------------------------------|--------------------|
| AHI (epizoda/sat)              | $48,2 \pm 18,2$    |
| ODI (epizoda/sat)              | $45,6 \pm 17,7$    |
| Prosječna SpO <sub>2</sub> (%) | $92,5 \pm 4,2$     |
| Minimalna SpO <sub>2</sub> (%) | $72,2 \pm 11,2$    |
| Ukupno vrijeme spavanja (sati) | $6,33 \pm 1,19$    |
| ESS upitnik                    | $8,41 \pm 4,86$    |
| STOP-BANG upitnik              | $5,6 \pm 1,06$     |

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija.

**AHI** – apneja-hipopneja indeks; **ODI** – desaturacijski indeks; **SpO<sub>2</sub>** – saturacija arterijske krvi kisikom; **ESS** – Epworthova ljestvica pospanosti; **STOP-BANG** – *Snoring, Tired, Observed, blood Pressure, BMI, Age, Neck circumference, Gender* upitnik.

## Plazmatske koncentracije inaktivnog matriks Gla proteina i visoko osjetljivog C-reaktivnog proteina

OSA ispitanici su imali statistički značajno veće plazmatske koncentracije inaktivnog matriks Gla proteina ( $525,73 \pm 86,83$  vs.  $474,33 \pm 47,05$  pmol/L,  $P=0,006$ ) i visoko osjetljivog C-reaktivnog proteina ( $3,31 \pm 1,39$  vs.  $1,42 \pm 0,79$  mg/L,  $P<0,001$ ) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima (Slika 1).

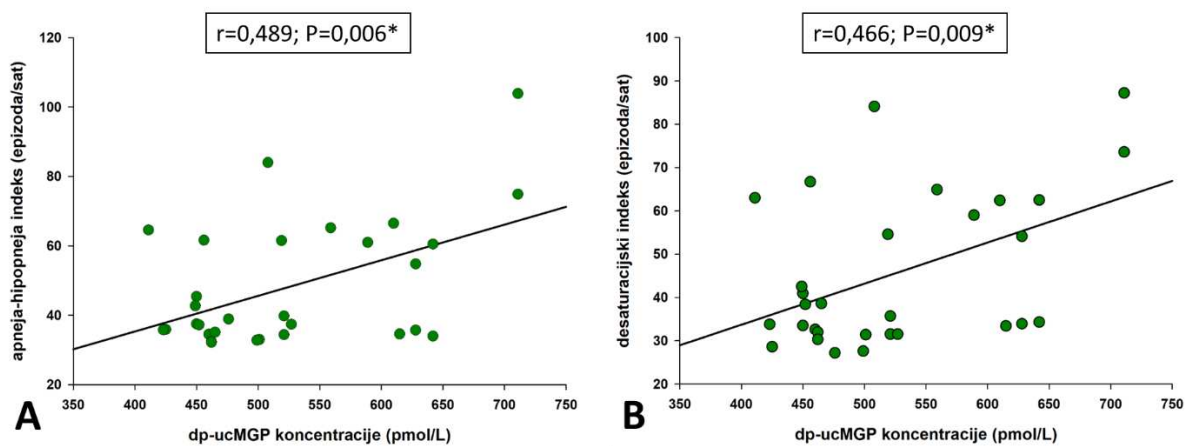


**Slika 1.** Plazmatske koncentracije biokemijskih pokazatelja u ispitivanim skupinama: **A.** inaktivni matriks Gla protein; **B.** visoko osjetljivi CRP.

\* t-test za nezavisne uzorke.

## Povezanost inaktivnog MGP-a i odabranih polisomnografskih pokazatelja u OSA skupini

Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između inaktivnog MGP-a i indeksa AHI ( $r=0,489$ ,  $P=0,006$ ) (Slika 2A). Nadalje, utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između inaktivnog MGP-a i desaturacijskog indeksa ( $r=0,466$ ,  $P=0,009$ ) (Slika 2B).

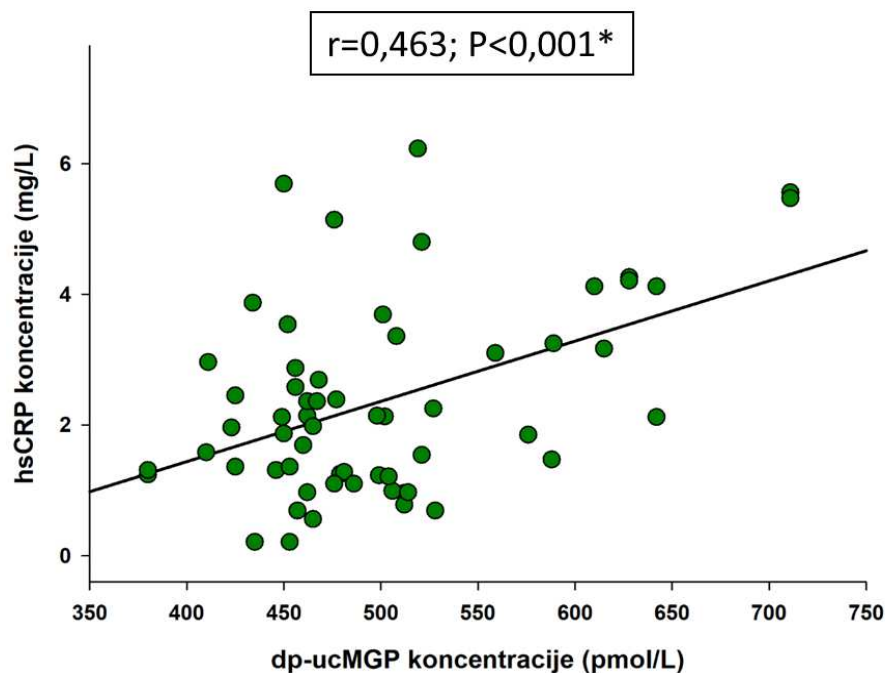


**Slika 2.** Korelacija inaktivnog matriks Gla proteina i polisomnografskih pokazatelja u OSA skupini: **A.** apneja-hipopneja indeks; **B.** desaturacijski indeks.

\* Pearsonov korelacijski koeficijent.

### Povezanost inaktivnog matriks Gla proteina i hsCRP-a u ukupnom uzorku ispitanika

Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između inaktivnog MGP-a i hsCRP-a ukupnom uzorku ispitanika ( $r=0,463$ ,  $P<0,001$ ) (Slika 3).



**Slika 3.** Korelacija inaktivnog matriks Gla proteina i hsCRP-a u ukupnom uzorku ispitanika (N=60).

\* Pearsonov korelacijski koeficijent.

**hsCRP** – visoko osjetljivi C-reaktivni protein.

### **Povezanost inaktivnog matriks Gla proteina i određenih antropometrijskih pokazatelja u ukupnom uzorku ispitanika**

Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između inaktivnog matriks Gla proteina i većine antropometrijskih pokazatelja ( $P < 0,05$ ), osim povezanosti s dobi koja nije pokazala statističku značajnost (Tablica 3).

**Tablica 3.** Korelacija inaktivnog matriks Gla proteina i antropometrijskih pokazatelja u ukupnom uzorku ispitanika (N=60)

| <b>Parametar</b>         | <b>dp-ucMGP (pmol/L)</b> |
|--------------------------|--------------------------|
|                          | <b>r (P*)</b>            |
| Dob (godine)             | 0,029 (0,824)            |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> ) | 0,353 (0,006)            |
| Opseg vrata (cm)         | 0,454 (<0,001)           |
| Opseg struka (cm)        | 0,332 (0,009)            |
| Opseg bokova (cm)        | 0,292 (0,023)            |
| WHR                      | 0,278 (0,031)            |

**dp-ucMGP** – inaktivni matrix Gla protein; **ITM** – indeks tjelesne mase; **WHR** – omjer struk-bokovi.

\* Pearsonov korelacijski koeficijent.

## Neovisna povezanost inaktivnog matriks Gla proteina i određenih varijabli u OSA skupini

Utvrđena je statistički značajna neovisna povezanost inaktivnog matriks Gla proteina i AHI ( $\beta=2,34$ ,  $P=0,027$ ) u OSA skupini, dok nije utvrđena neovisna povezanost inaktivnog matriks Gla proteina i antropometrijskih pokazatelja (Tablica 4).

**Tablica 4.** Model multiple linearne regresije nezavisnih prediktora razina matriks Gla proteina u OSA skupini (N=30)

| Parametar                | $\beta^*$ | SE <sup>†</sup> | P     |
|--------------------------|-----------|-----------------|-------|
| AHI indeks (epizoda/sat) | 2,34      | 0,99            | 0,027 |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> ) | 2,35      | 6,85            | 0,734 |
| Dob (godine)             | 1,61      | 2,01            | 0,433 |
| Opseg struka (cm)        | -0,38     | 1,62            | 0,815 |
| Opseg vrata (cm)         | 7,81      | 6,75            | 0,259 |

\* nestandardizirani koeficijent  $\beta$ .

† standardna greška.

**AHI** – apneja-hipopneja indeks; **ITM** – indeks tjelesne mase.





Ovo istraživanje donosi nove spoznaje o interakciji dp-ucMGP-a i OSA-e u postojećoj literaturi. Prije svega, pokazano je da bolesnici s OSA-om imaju značajno veće koncentracije dp-ucMGP-a u usporedbi s kontrolnom skupinom. Štoviše, utvrđena je značajna pozitivna korelacija razina dp-ucMGP-a s vrijednostima AHI i ODI što upućuje na utjecaj težine OSA-e na plazmatske koncentracije dp-ucMGP-a. Također je pronađena pozitivna korelacija opsega vrata i dp-ucMGP-a u ukupnom uzorku ispitanika što predstavlja značajnu patofiziološku poveznicu opsega vrata, OSA-e i dp-ucMGP-a s mogućnošću pozitivno povratne interakcije. Navedene spoznaje upućuju na moguću ulogu inaktivnog matriks Gla proteina u patofiziologiji OSA-e.

Iako nije bilo značajnih antropometrijskih razlika između ispitivanih skupina, utvrđene su značajno veće vrijednosti opsega vrata u OSA ispitanika. Pretilost i povećani opseg vrata su poznati predisponirajući čimbenici za nastanak OSA-e uzrokujući patoanatomske promjene gornjeg dišnog puta i stvarajući uvjeta za lokalnu opstrukciju (13,41,42). OSA ispitanici iz ovog istraživanja su prema AHI vrijednostima imali dominantno teški oblik OSA-e, a uzimajući u obzir desaturacijski indeks i minimalne vrijednosti SpO<sub>2</sub> se ističe značajan poremećaj respiracije tijekom spavanja.

Matriks Gla protein ima utjecaj na različite organske sustave, uključujući bubrežni, kardiovaskularni i koštani sustav (255-257). Njegov aktivni oblik ima inhibicijsku ulogu u procesu sustavne kalcifikacije, dok njegov inaktivni oblik ima jasnu prognostičku ulogu predstavljajući pokazatelj pogoršanja bubrežne funkcije i rizika za kardiovaskularne događaje (258,274,284,287). Štoviše, povećana koncentracija dp-ucMGP-a se povezuje s povećanjem krutosti arterijske stijenke (292,293). Rezultati ovog istraživanja pružaju nove spoznaje o povećanim koncentracijama dp-ucMGP-a u OSA skupini u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Nadalje, utvrđena je jasna neovisna povezanost dp-ucMGP-a i AHI što upućuje na moguću komplementarnu dijagnostičku ulogu dp-ucMGP-a u detaljnijoj stratifikaciji težine OSA-e.

Iako se navedene sveze mogu objasniti brojnim patofiziološkim mehanizmima, prava uzročna povezanost dp-ucMGP-a i AHI još nije utvrđena. Jedan od mogućih neizravnih interakcija jest prisutnost endotelne disfunkcije u OSA bolesnika. Naime, postoje istraživanja koja potvrđuju da intermitentna hipoksija i fragmentacija spavanja povećavaju rizik za oštećenje endotela (305). Osim toga, prateći porast reaktivnih kisikovih radikala dovodi do aktivacije kompleksne upalne kaskade sa stvaranjem sistemskog upalnog odgovora i

aktivacije brojnih upalnih medijatora, a time i posljedično do ozljede i disfunkcije endotela (171,172,162). Nadalje, postojeća istraživanja upućuju na druge možebitne patofiziološke sveze dp-ucMGP-a i OSA-e, ali je utjecaj na krvožilnu homeostazu za sada jedan od najvažnijih čimbenika. Potvrdne teze istaknute su u određenim kliničkim istraživanjima gdje je dokazana pozitivna korelacija dp-ucMGP-a s parametrima povećane krutosti arterijske stijenke (292,293). Također, pokazana je uloga MGP-a u angiogenezi na način da povećane razine dp-ucMGP-a ostvaruju negativne krvožilne učinke (306,307).

Osim više koncentracije dp-ucMGP-a u OSA ispitanika, ovo istraživanje pokazalo je i značajno više koncentracije hsCRP-a u OSA skupini u odnosu na kontrolne ispitanike što je sukladno prethodnim istraživanjima (309-311). C-reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze koji je utemeljeni pokazatelj kardiovaskularnog rizika i biomarker kardiovaskularnih bolesti (308). Povećane koncentracije navedenog proteina prethodno su pronađene u odrasloj i pedijatrijskoj OSA populaciji (309-311). Ipak, određeni literaturni podatci upućuju da ne postoji povezanost OSA-e i CRP-a u pacijenata normalne tjelesne mase, što ukazuje na važnu ulogu pretilosti u sistemskom proupalnom odgovoru (312). Ipak, većina istraživanja upućuje na povećane razine hsCRP-a u OSA bolesnika u usporedbi sa zdravom populacijom (313,314). Također, dokazana je jasna pozitivna korelacija između AHI i CRP-a (314). U jednom sličnom istraživanju je navedena sveza bila posebno istaknuta u bolesnika s umjerenim do teškim stupnjem OSA-e (315).

Iako je poznata prethodno navedena povezanost dp-ucMGP-a i hsCRP-a s kardiovaskularnim bolestima, njihova zajednička interakcija nije bila ispitivana (274). Ovo istraživanje utvrdilo je značajnu pozitivnu korelaciju vrijednosti dp-ucMGP-a i hsCRP-a. Brojne patofiziološke interakcije uključujući već spomenutu endotelnu disfunkciju omogućuju svezu dp-ucMGP-a i hsCRP-a (306,307). Povećane vrijednosti CRP-a su utvrđene u području aterosklerotskih lezija gdje aktivno sudjeluje u nastanku ateromatoze induciranjem pojačane ekspresije adhezijskih molekula (308). S druge strane, inaktivni oblik MGP-a je povezan s kalcifikacijom arterijske stijenke koja predstavlja komplementarni mehanizam u sistemskoj aterosklerozi i razvoju kardiovaskularnih komplikacija, a posebno u uvjetima nedostatka vitamina K koji je potreban kao supstrat (273). Zbog svega navedenog možemo pretpostaviti da je međuodnos dp-ucMGP-a i hsCRP-a kompleksan i isprepleten brojnim patofiziološkim interakcijama, ali naglašava njihov možebitni negativni komplementarni utjecaj na kardiovaskularni sustav.

Utjecaj vrijednosti dp-ucMGP-a na metaboličku homeostazu prethodno je ispitivan (316). Dokazano je da se koncentracija MGP drastično povećava tijekom diferencijacije adipocita, djelujući kao adipokin, uz važnu ulogu MGP-a u lipidnom metabolizmu (317-319). Naše istraživanje je pokazalo značajnu povezanost ITM-a i opsega vrata s dp-ucMGP-om što bi se moglo objasniti navedenom ulogom MGP-a u procesu adipogeneze. Ipak, navedeni rezultati ne omogućuju donošenje zaključaka o izravnoj povezanosti. Neovisno, slični rezultati su pokazali povezanost povišenih razina dp-ucMGP-a s indeksom visceralne masti (VFI – *visceral fat index*) te omjerom struka i visine (WHtR- *waist height ratio*) koji također prikazuje udio visceralne masti (319).

Postoji nekoliko ograničavajućih čimbenika u našem istraživanju. Podatci iz našeg istraživanja prikupljeni su u jednom centru s relativno malim brojem ispitanika. Osim toga, presječni dizajn istraživanja onemogućava utvrđivanje uzročnosti u našim rezultatima. Nadalje, kontrolna skupina nije bila podvrgnuta polisomnografiji, već samo ispunjavanju probirnih upitnika pa samim time nije bilo moguće isključiti OSA-u u navedenoj skupini, ali ni usporediti navedene parametre između dvije skupine.

Zaključno, plazmatske koncentracije inaktivnog MGP-a i hsCRP-a su značajno veće u OSA ispitanika u usporedbi s kontrolnom skupinom. Postoji značajna pozitivna povezanost dp-ucMGP-a s hsCRP-a i opsegom vrata u ukupnom uzorku ispitanika, kao i značajna pozitivna povezanost dp-ucMGP-a s AHI i desaturacijskim indeksom u OSA skupini. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se učvrstile spoznaje o ulozi dp-ucMGP-a u patofiziologiji OSA-e, kao i utvrdila moguća stvarna klinička primjena navedenih spoznaja u skrbi pacijenata s OSA-om.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Bolesnici s OSA-om imaju više vrijednosti dp-ucMGP u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.
2. Bolesnici s OSA-om imaju značajno više vrijednosti hsCRP-a u usporebi s kontrolnim ispitanicima.
3. Koncentracije dp-ucMGP-a pozitivno koreliraju s koncentracijama hsCRP-a u ukupnoj ispitivanoj populaciji.
4. Koncentracije dp-ucMGP-a pokazuju značajnu pozitivnu korelaciju s vrijednostima apneja-hipopneja indeksa i desaturacijskog indeksa u OSA bolesnika.
5. Koncentracije dp-ucMGP-a pozitivno koreliraju s vrijednostima parametra opsega vrata u ukupnoj ispitivanoj populaciji.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Jordan A, McSharry D, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383:736-47.
2. 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;32:1230-35.
3. Berry R, Budhiraja R, Gottlieb D, Gozal D, Iber C, Kapur V i sur. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:597-619.
4. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6:273-85.
5. Karimi M, Hedner J, Häbel H, Nerman O, Grote L. Sleep apnea related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive air way pressure: Swedish traffic accident registry data. *Sleep*. 2015;38:341.
6. Stradling JR, Barbour C, Glennon J. Prevalence of sleepiness and its relation to autonomic evidence of arousals and increased inspiratory effort in a community based population of men and women. *J Sleep Res*. 2000;9:381-8.
7. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2005;28:472-7.
8. Arzt M, Young T, Finn L. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:1716-22.
9. Walsleben JA, Kapur VK, Newman AB. Sleep and reported daytime sleepiness in normal subjects: The Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2004;27:293-8.
10. Hanly P. Sleep disorders and end-stage renal disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:543-50.
11. Marrone O, Lo Bue A, Salvaggio A, Dardanoni G, Insalaco G. Comorbidities and survival in obstructive sleep apnoea beyond the age of 50. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:27-33.
12. Shepherd KL, James AL, Musk AW, Hunter ML, Hillman DR, Eastwood PR. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2011;20:241-9.

13. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:136-43.
14. Findley L, Fabrizio MJ, Knight H, Norcross BB, LaForte AJ, Suratt PM. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:529-30.
15. George C, Boudreau A. Simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:175-81.
16. Hack M, Davies R, Mullins R, Choi SJ, Ramdassingh-Dow S, Jenkinson C i sur. Randomized prospective parallel trial of therapeutic versus sub-therapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2000;55:224-31.
17. Juniper M, Hack M, George C, Davies R, Stradling J. Steering simulation performance in patients with obstructive sleep apnea and matched control subjects. *Eur Respir J.* 2000;15:590-5.
18. Risser M, Ware JC, Freeman F. Driving simulation with EEG monitoring in normal and obstructive sleep apnea patients. *Sleep.* 2000;23:393-8.
19. Hack M, Choi S, Vijayaplalan P, Davies R, Stradling J. Comparison of the effects of sleep deprivation, alcohol, and obstructive sleep apnoea on simulated steering performance. *Respir Med.* 2001;95:594-601.
20. Powell N, Riley R, Schechtman K, Blumen M, Dinges D, Guilleminault C. A comparative model: reaction time performance in sleep-disordered breathing versus alcoholimpaired controls. *The Laryngoscope.* 1999;109:1648-54.
21. Bonsignore M. Sleep apnea and its role in transportation safety. *F1000Res.* 2017;6:2168. Published 2017 Dec 22. doi:10.12688/f1000research.12599.1
22. McNicholas WT, Bonsignore MR, Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007;29:156-78.
23. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22:667-89.



24. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:685-9.
25. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C. Snoring in a Hispanic-American population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med.* 1990;150:597-601.
26. Lindberg E, Janson C, Gislason T, Björnsson E, Hetta J, Boman G. Sleep disturbances in a young adult population: can gender differences be explained by differences in psychological status? *Sleep.* 1997;20:381-7.
27. Nagayoshi M, Yamagishi K, Tanigawa T, Sakurai S. Risk factors for snoring among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. *Sleep Breath.* 2011;15:63-9.
28. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1988;93:104-9.
29. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botbol-Benhamou G, Polo-Padillo J i sur. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med.* 2004;98:984-9.
30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A i sur. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:608-13.
31. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ i sur. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31:1071-8.
32. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care.* 2010;55:1155-67.
33. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M i sur. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med.* 2006;199:71-2.

34. Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18:425-32.
35. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF i sur. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352-60.
36. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009;18:397-403.
37. Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J*. 2013;41:610-5.
38. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W i sur. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1459-65.
39. Koskenvuo M, Partinen M, Kaprio J. Snoring and cardiovascular risk factors. *Ann Med*. 1994;26:371-6.
40. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:279-89.
41. Schwartz AR, Patil SP, Squier S. Obesity and upper airway control during sleep. *J Appl Physiol*. 2000;108:430-5.
42. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Surrat PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:462-6.
43. Steier J, Lunt A, Hart N, Polkey MI, Moxham J. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax*. 2014;69:752-9.
44. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99:1592-9.
45. Svensson M, Lindberg E, Naessen T, et al. Risk factors associated with snoring in women with special emphasis on body mass index: a population-based study. *Chest*. 2006;129:933-41.

46. Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R, Trolle Lagerros Y, Granath F, Rössner S i sur. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow-up study. *BMJ*. 2011;342:3017.
47. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:186-92.
48. Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med*. 1998;92:843-8.
49. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000;110:1689-93.
50. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60:504-10.
51. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ i sur. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:893-900.
52. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1946-9.
53. O'Connor GT, Lind BK, Lee ET, Nieto FJ, Redline S, Samet JM i sur. Variation in symptoms of sleep-disordered breathing with race and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2003;26:74-9.
54. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology*. 1996;1:167-74.
55. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing: significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1673-89.

56. Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM, Bleecker ER. Computerized tomography in obstructive sleep apnea: correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:221-6.
57. Burger CD, Stanson AW, Sheedy PF II, Daniels BK, Shepard JW Jr. Fast-computed tomography evaluation of age-related changes in upper airway structure and function in normal men. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:846-52.
58. Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea – new pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev.* 2018;37:45-59.
59. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:996-1004.
60. Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, Balachandran R, Sardana V, Kapoor P i sur. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev.* 2017;31:79-90.
61. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1363-70.
62. White DP. The pathogenesis of obstructive sleep apnea: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;34:1-6.
63. White DP. Sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:124-8.
64. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology.* 1937;21:127-44.
65. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1957;9:673-90.
66. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 13-23.

67. Gais S, Molle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*. 2002;22:6830-4.
68. Bader G, Gillberg C, Johnson M, Kadesjö B, Rasmussen P. Activity and sleep in children with ADHD. *Sleep*. 2003;26:136.
69. Krieger J. Respiratory physiology: Breathing in normal subjects. In: Kryger M, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2000. pp. 229-41.
70. Simon PM, Landry SH, Leifer JC. Respiratory control during sleep. In: Lee-Chiong TK, Sateia MJ, Carskadon MA, editors. *Sleep Medicine*. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002. pp. 41-51.
71. Parker KP, Dunbar SB. Cardiac nursing. In: Woods SL, Froelicher ESS, Motzer SU, Bridges E, editors. *Sleep*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. pp. 197-219.
72. Douglas NJ. Respiratory physiology: Control of ventilation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 224-9.
73. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90:47-112.
74. Henke KG, Arias A, Skatrud JB, Dempsey JA. Inhibition of inspiratory muscle activity during sleep. Chemical and nonchemical influences. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:8-15.
75. Badr MS, Skatrud JB, Dempsey JA. Determinants of poststimulus potentiation in humans during NREM sleep. *J Appl Physiol*. 1992;73:1958-71.
76. Thomson S, Morrell MJ, Cordingley JJ, Semple SJ. Ventilation is unstable during drowsiness before sleep onset. *J Appl Physiol*. 2005;99:2036-44.
77. Heinzer RC, White DP, Jordan AS, Lo YL, Dover L, Stevenson K i sur. Trazodone increases arousal threshold in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2008;31:1308-12.
78. Xie A, Rankin F, Rutherford R, Bradley TD. Effects of inhaled CO<sub>2</sub> and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1997;82:918-26.

79. Findley LJ, Wilhoit SC, Suratt PM. Apnea duration and hypoxemia during rem sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985;87:432-6.
80. Kass JE, Akers SM, Bartter TC, Pratter MR. Rapid-eye-movement-specific sleep-disordered breathing: a possible cause of excessive daytime sleepiness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:167-9.
81. Sauerland EK, Harper RM. The human tongue during sleep: electromyographic activity of the genioglossus muscle. *Exp Neurol*. 1976;51:160-70.
82. Wiegand L, Zwillich CW, Wiegand D, White DP. Changes in upper airway muscle activation and ventilation during phasic REM sleep in normal men. *J Appl Physiol*. 1991;71:488-97.
83. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Martin RJ, Hudgel DW i sur. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125:286-9.
84. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Hypoxic ventilatory response during sleep in normal premenopausal women. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:530-3.
85. Gugger M, Bogershausen S, Schaffler L. Arousal responses to added inspiratory resistance during REM and non-REM sleep in normal subjects. *Thorax*. 1993;48:125-9.
86. Issa FG, Sullivan CE. Arousal and breathing responses to airway occlusion in healthy sleeping adults. *J Appl Physiol*. 1983;55:1113-9.
87. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR i sur. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest*. 2002;122: 840-51.
88. Carlisle T, Carthy ER, Glasser M, Glasser M, Drivas P, McMillan A i sur. Upper airway factors that protect against obstructive sleep apnoea in healthy older males. *Eur Respir J*. 2014;44:685-93.
89. Safiruddin F, Koutsourelakis I, de Vries N. Upper airway collapse during drug induced sleep endoscopy: head rotation in supine position compared with lateral head and trunk position. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:485-8.

90. Coxson HO, Eastwood PR, Williamson JP, Sin DD. Phenotyping airway disease with optical coherence tomography. *Respirology*. 2011;16:34-43.
91. Ito E, Tsuiki S, Maeda K, Okajima I, Inoue Y. Oropharyngeal crowding closely relates to aggravation of OSA. *Chest*. 2016;150:346-52.
92. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R i sur. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:5-30.
93. Segal Y, Malhotra A, Pillar G. Upper airway length may be associated with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2008;12:311-6.
94. Morrison DL, Launois SH, Isono S, Feroah TR, Whitelaw WA, Remmers JE. Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:606-11.
95. Jordan AS, White DP, Lo YL, Wellman A, Eckert DJ, Yim-Yeh S i sur. Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2009;32:361-8.
96. Bacon WH, Turlot JC, Krieger J, Stierle JL. Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apneas syndrome. *Angle Orthod*. 1990;60:115-22.
97. Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 1983;6:303-11.
98. Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan AC. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:355-60.
99. Verma M, Seto-Poon M, Wheatley JR, Amis TC, Kirkness JP. Influence of breathing route on upper airway lining liquid surface tension in humans. *J Physiol*. 2006;574:859-66.
100. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H i sur. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37:1639-48.
101. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986;61:1403-09.

102. Nguyen ATD, Yim S, Malhotra A. Pathophysiology of Sleep Apnea. In: Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Obstructive Sleep Apnea. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 49-51.
103. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:1300-3.
104. Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Hillman DR. Collapsibility of the upper airway during anesthesia with isoflurane. *Anesthesiology.* 2002;97:786-93
105. Schwartz AR, O'Donnell CP, Baron J, Schubert N, Alam D, Samadi SD i sur. The hypotonic upper airway in obstructive sleep apnea: role of structures and neuromuscular activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1051-7.
106. Strohl K, Butler J, Malhotra A. Mechanical properties of the upper airway. *Compr Physiol.* 2012;2:1853-72.
107. Badr MS, Roiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1995;78:1806-15.
108. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K i sur. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1225-32.
109. Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, White DP, Butler JP, Owens RL i sur. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol.* 2012;590:1199-211.
110. Veasey SC. Molecular and physiologic basis of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med.* 2003;24:179-93.
111. Pagnotta SE, Lape R, Quitadamo C, Nistri A. Pre- and postsynaptic modulation of glycinergic and GABAergic transmission by muscarinic receptors on rat hypoglossal motoneurons in vitro. *Neuroscience.* 2005;130:783-95.
112. Soja PJ, Lopez-Rodriguez F, Morales FR, Chase MH. Effects of excitatory amino acid antagonists on the phasic depolarizing events that occur in lumbar motoneurons during REM periods of active sleep. *J Neurosci.* 1995;15:4068-76.



113. Xi MC, Morales FR, Chase MH. The motor inhibitory system operating during active sleep is tonically suppressed by GABAergic mechanisms during other states. *J Neurophysiol.* 2001;86:1908-915.
114. McCall RB, Aghajanian GK. Pharmacological characterization of serotonin receptors in the facial motor nucleus: a microiontophoretic study. *Eur J Pharmacol.* 1980;65:175-83.
115. White SR. Serotonin and co-localized peptides: effects on spinal motoneuron excitability. *Peptides.* 1985;2:123-7.
116. Heym J, Steinfels GF, Jacobs BL. Activity of serotonin-containing neurons in the nucleus raphe pallidus of freely moving cats. *Brain Res.* 1982;251:259-76.
117. Veasey SC, Panckeri KA, Hoffman EA, Pack AI, Hendricks JC. The effects of serotonin antagonists in an animal model of sleepdisordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:776-86.
118. Kubin L, Kimura H, Tojima H, Pack AI, Davies RO. Behavior of VRG neurons during the atonia of REM sleep induced by pontine carbachol in decerebrate cats. *Brain Res.* 1992;592:91-100.
119. Begle RL, Badr S, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of lung inflation on pulmonary resistance during NREM sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:854-60.
120. Owens RL, Malhotra A, Eckert DJ, White DP, Jordan AS. The influence of end-expiratory lung volume on measurements of pharyngeal collapsibility. *J Appl Physiol.* 2010;108:445-51.
121. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE i sur. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation.* 2010;121:1598-605.
122. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS i sur. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:114-7.
123. Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol.* 1988;65:2124-31.

124. Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1181-90.
125. Ballard R, Irvin CG, Martin RJ, Pak J, Pandey R, White DP. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol.* 1990;68:2034-41.
126. Owens RL, Edwards BA, Sands SA. Upper airway collapsibility and patterns of flow limitation at constant end-expiratory lung volume. *J Appl Physiol.* 2012;113:691-99.
127. Stadler DL, McEvoy RD, Bradley J, Paul D, Catcheside PG. Changes in lung volume and diaphragm muscle activity at sleep onset in obese obstructive sleep apnea patients vs. healthyweight controls. *J Appl Physiol.* 2010;109:1027-36.
128. Patil S, Schneider H, Gladmon E. Obesity and upper airway mechanical control during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:435.
129. Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1385-400.
130. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T i sur. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med.* 1997;241:11-8.
131. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:185-92.
132. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395:763-70.
133. O'Donnell C, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR i sur. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1477-84.
134. Tankersley CG, O'Donnell C, Daood MJ, Watchko JF, Mitzner W, Schwartz A i sur. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol.* 1998;85:2261-9.

135. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M i sur. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2004;126:1473-9.
136. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G i sur. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107:1129-34.
137. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:541-6.
138. Kirkness JP, Madronio M, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Relationship between surface tension of upper airway lining liquid and upper airway collapsibility during sleep in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *J Appl Physiol*. 2003;95:1761-6.
139. Schwartz AR, Schneider H, Smith PL. Upper airway surface tension: is it a significant cause of airflow obstruction during sleep? *J Appl Physiol*. 2003;95:1759-60.
140. Jokic R, Klimaszewski A, Mink J, Fitzpatrick MF. Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1522-5.
141. Morrell MJ, Arabi Y, Zahn BR, Meyer KC, Skatrud JB, Badr MS. Effect of surfactant on pharyngeal mechanics in sleeping humans: implications for sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002;20:451-7.
142. Somers V, White D, Amin R. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:686-17.
143. Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Phys Reg Integ Comp Physiol*. 2007;293:1671-83.

144. Pepperell J, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomized parallel trial. *Lancet*. 2002;359:204-10.
145. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized, placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Resp Crit Care Med*. 2001;163:344-8.
146. Silverberg D, Iaina A, Oksenberg A. Treating obstructive sleep apnea improves essential hypertension and life. *Am Fam Physician*. 2002;65:229-36.
147. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Eng J Med*. 2005;353:2034-41.
148. Shah N, Botros N, Yaggi H. Sleep Apnea Increases Risk of Heart Attack or Death by 30%. *Am Thorac Soc*. 2007;20:11-3.
149. Grigg-Damberger M. Why a polysomnogram should become part of the diagnostic evaluation of stroke and transient ischemic attack. *J Clin Neurophys*. 2006;23:21-38.
150. Kumar R, Birrer BV, Macey P. Reduced mammillary body volume in patients with obstructive sleep apnea. *Neuroscience Letters*. 2008;438:330-4.
151. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M i sur. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): Partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull*. 2003;61:87-92.
152. Beebe D, Groesz L, Wells C. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*. 2003;26:298-07.
153. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK i sur. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015. doi: 10.1038/nrdp.2015.15.
154. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R i sur. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41:523-38.

155. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-pressure variability in patients with obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:229-42.
156. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A i sur. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:757-64.
157. Khurshid K, Yabes J, Weiss PM, Dharia S, Brown L, Unruh M i sur. Effect of anti hypertensive medications on the severity of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:1143-51.
158. Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:954-60.
159. Revol B, Jullian-Desayes I, Bailly S, Regnaut L, Tamisier R, Pepin JL i sur. What is the best treatment strategy for obstructive sleep apnoea-related hypertension? *Hypertens Res*. 2018;41:1070-2.
160. Fletcher EC. Cardiovascular disease associated with obstructive sleep apnea. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003;59:254-61.
161. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26:15-9.
162. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7:35-51.
163. Gami AS, Pressman G, Caples SM. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;27:367.
164. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest*. 1994;106:466-71.
165. Zwillich C, Devlin T, White D. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest*. 1982;69:1292.

166. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*. 1996;27:401-7.
167. Ip MS, Lam B, Chan LY. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2166-71.
168. Budhiraja R, Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:409-15.
169. Kasasbeh E, Chi DS, Krishnaswamy G. Inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences. *South Med J*. 2006;99:58-67.
170. Lavie L. Sleep-disordered breathing and cerebrovascular disease: a mechanistic approach. *Neurol Clin*. 2005;23:1059-75.
171. Semenza GL, Prabhakar NR. HIF-1-dependent respiratory, cardiovascular, and redox responses to chronic intermittent hypoxia. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9:1391-6.
172. Nanduri J, Nanduri RP. Cellular mechanisms associated with intermittent hypoxia. *Essays Biochem*. 2007;43:91-104.
173. Abinader EG, Peled N, Sharif D, Lavie P. ST-segment depression during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 1994;73:727.
174. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet*. 1995;345:1085-7.
175. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin. Invest*. 2008;118:2992-3002.
176. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;30:11-24.
177. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA i sur. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis

Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.

178. Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F i sur. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:105.

179. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM i sur. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:851-7.

180. Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol*. 2009;106:1538-44.

181. Baud MO, Magistretti PJ, Petit JM. Sustained sleep fragmentation affects brain temperature, food intake and glucose tolerance in mice. *J Sleep Res*. 2013;22:3-12.

182. Hakim F, Wang Y, Carreras A, Hirotsu C, Zhang J, Peris E i sur. Chronic sleep fragmentation during the sleep period induces hypothalamic endoplasmic reticulum stress and PTP1b-mediated leptin resistance in male mice. *Sleep*. 2015;38:31-40.

183. Zou J, Xia Y, Xu H, Fu Y, Qian Y, Li X i sur. Independent relationships between cardinal features of obstructive sleep apnea and glycometabolism: a cross-sectional study. *Metabolism*. 2018;85:340-7.

184. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998;53:25-8.

185. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB i sur. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1619-26.

186. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB i sur. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1017-9.

187. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax*. 2006;61:945-50.

188. Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis.* 2015;7:13435-7.
189. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:507-13.
190. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2002;360:237-45.
191. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:235-40.
192. Borel A-L, Tamisier R, Böhme P, Priou P, Avignon A, Benhamou P-Y i sur. Obstructive sleep apnoea syndrome in patients living with diabetes: Which patients should be screened? *Diabetes Metab.* 2019;45:91-101.
193. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med.* 2019;14:8.
194. Zalucky AA, Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, Turin TC, Walji S i sur. Nocturnal hypoxemia severity and renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:873-80.
195. Lee YC, Hung SY, Wang HK, Lin CW, Wang HH, Chen SW i sur. Sleep apnea and the risk of chronic kidney disease: A nationwide population-based cohort study. *Sleep.* 2015;38:213-21.
196. Chu H, Shih CJ, Ou SM, Chou KT, Lo YH, Chen YT. Association of sleep apnoea with chronic kidney disease in a large cohort from Taiwan. *Respirology.* 2016;21:754-60.
197. Lin YS, Liu PH, Lin SW, Chuang LP, Ho WJ, Chou YT i sur. Simple obstructive sleep apnea patients without hypertension or diabetes accelerate kidney dysfunction: a population follow-up cohort study from Taiwan. *Sleep Breath.* 2017;21:85-91.
198. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med.* 1985;6(4):651-61.
199. Agustí A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev.* 2011;20:183-94.



200. Geiger-Brown J, Lindberg S, Krachman S, McEvoy CE, Criner GJ, Connett JE i sur. Self-reported sleep quality and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:389-97.
201. Toraldo DM, Nicolardi G, De Nuccio F, Lorenzo R, Ambrosino N. Pattern of variables describing desaturator COPD patients, as revealed by cluster analysis. *Chest*. 2005;128:3828-37.
202. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:82-6.
203. Kong DL, Qin Z, Shen H, Jin HY, Wang W, Wang ZF. Association of obstructive sleep apnea with asthma: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:4088.
204. Larsson L-G, Lindberg A, Franklin KA, Lundbäck B. Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. *Respir Med*. 2001;95:423-9.
205. Byun MK, Park SC, Chang YS, Kim YS, Kim SK, Kim HJ i sur. Associations of moderate to severe asthma with obstructive sleep apnea. *Yonsei Med J*. 2013;54:942-8.
206. Madama D, Silva A, Matos MJ. Overlap syndrome --asthma and obstructive sleep apnea. *Rev Port Pneumol*. 2016;22:6-10.
207. Wang Y, Liu K, Hu K, Yang J, Li Z, Nie M i sur. Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations. *Sleep Med*. 2016;26:1-5.
208. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, Farre R, Ferini-Strambi L, Grote L i sur. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: Report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. *Eur Respir J*. 2018. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30059-6.
209. Motamedi KK, McClary AC, Amedee RG. Obstructive sleep apnea: A growing problem. *The Ochsner Journal*. 2009;9:149-53.
210. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*. 2009;32:150-7.

211. Howard ME, Desai AV, Grunstein RR, Hukins C, Armstrong JG, Joffe D i sur. Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004;170:1014-21.
212. Isaac BTJ, Clarke SE, Islam MS, Samuel JT. Screening for obstructive sleep apnoea using the STOPBANG questionnaire and the Epworth sleepiness score in patients admitted on the unselected acute medical take in a UK hospital. *Clin Med.* 2017;17:499-503.
213. Prasad KT, Sehgal IS, Agarwal R, Nath Aggarwal A, Behera D, Dhooria S. Assessing the likelihood of obstructive sleep apnea: A comparison of nine screening questionnaires. *Sleep & Breathing.* 2017;21:909-17.
214. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S i sur. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108:812-21.
215. Chung F. Yang Y. Liao P. Predictive performance of the STOP-Bang score for identifying obstructive sleep apnea in obese patients. *Obes Surg.* 2013;23:2050-7.
216. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-91.
217. Preethi P, Arvin Kumar C, Reddy G, Chandrasekhar C, Rajagopalan B. Comparison of three sleep questionnaires in screening obstructive sleep apnoea. *Journal of Evolution of Medical and dental sciences.* 2017;88:6132-6.
218. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.* 2010;57:423-38.
219. Jennum P, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J. All-cause mortality from obstructive sleep apnea in male and female patients with and without continuous positive airway pressure treatment: a registry study with 10 years of follow-up. *Nat Sci Sleep.* 2015;7:43-50.
220. Kourouklis SP, Vagiakis E, Paraskevoidis IA, Farmakis D, Kostikas K, Parissis JT i sur. Effective sleep apnoea treatment improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2013;168:157-62.
221. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:173.8.

222. Wellman A, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Nemati S, Butler J i sur. A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2013;114:911-22.
223. Balachandran JS, Yu X, Wroblewski K, Mokhlesi B. A brief survey of patients' first impression after CPAP titration predicts future CPAP adherence: a pilot study. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:199-205.
224. 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.
225. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F i sur. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:1259-66.
226. Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, Ramsey C, Roos LL, Kryger M. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? *Anesthesiology.* 2014;121:707-18.
227. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P i sur. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159:471-83.
228. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettega G, Boudewyns A, Hamans E i sur. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011;37:1000-28.
229. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 1985;103:850-5.
230. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO i sur. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:320-7.
231. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S i sur. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2013;36:1553-62.

232. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T i sur. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006;29:1031-5.
233. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:353.
234. Nishihata Y, Takata Y, Usui Y, Kato K, Yamaguchi T, Shiina K i sur. Continuous positive airway pressure treatment improves cardiovascular outcomes in elderly patients with cardiovascular disease and obstructive sleep apnea. *Heart Vessels*. 2015;30:61-9.
235. Goel AK, Talwar D, Jain SK. Evaluation of short-term use of nocturnal nasal continuous positive airway pressure for a clinical profile and exercise capacity in adult patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Lung India*. 2015;32:225-32.
236. Memon J, Manganaro SN. Obstructive Sleep-disordered Breathing (SDB) [Updated 2020 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441909/>
237. Brander PE, Soirinsuo M, Lohela P. Nasopharyngeal symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome: effect of nasal CPAP treatment. *Respiration*. 1999;66:128-35.
238. Su VY, Liu CJ, Wang HK, Wu LA, Chang SC, Perng DW i sur. Sleep apnea and risk of pneumonia: a nationwide population-based study. *CMAJ*. 2014;186:415-21.
239. Kadyan A, Asghar J, Dowson L, Sandramouli S. Ocular findings in sleep apnoea patients using continuous positive airway pressure. *Eye*. 2010;24:843-50.
240. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B i sur. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. *Sleep*. 2008;31:141-7.
241. Selim BJ, Junna MR, Morgenthaler TI. Therapy for sleep hypoventilation and central apnea syndromes. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14:427-37.
242. Stell IM, Paul G, Lee KC, Ponte J, Moxham J. Noninvasive ventilator triggering in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2092-7.

243. Dioguardi A, Al-Halawani M. Oral Appliances in Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016;49:1343-57.
244. Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N’Guyen XL i sur. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnea. *Eur Respir J* 2009;34:914-20.
245. Haskell JA, McCrillis J, Haskell BS, Scheetz JP, Scarfe WC, Farman AG. Effects of mandibular advancement device (MAD) on airway dimensions assessed with cone-beam computed tomography. *Semin Orthod.* 2009;15:132-58.
246. Senchak AJ, McKinlay AJ, Acevedo J. The effect of tonsillectomy alone in adult obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:969.
247. Aurora RN, Casey KR, Kristo D. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airways for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep.* 2010;33:1396-407.
248. Conradt R, Hochban W, Brandenburg U, Heitmann J, Peter JH. Long-term follow-up after surgical treatment of obstructive sleep apnoea by maxillomandibular advancement. *Eur Respir J.* 1997;10:123-8.
249. Giarda M, Brucoli M, Arcuri F, Benech R, Braghiroli A, Benech A. Efficacy and safety of maxillomandibular advancement in treatment of obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013;33:43-6.
250. Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, Maddison KJ, Hee G, Schwartz AR i sur. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep.* 2011;34:1479-86.
251. Taranto-Montemurro L, Sands SA, Edwards BA, Azarbarzin A, Marques M, de Melo C i sur. Desipramine improves upper airway collapsibility and reduces OSA severity in patients with minimal muscle compensation. *Eur Respir J.* 2016;48:1340-50.
252. Eskandari D, Zou D, Grote L. Acetazolamide Reduces Blood Pressure and Sleep-Disordered Breathing in Patients With Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Sleep Med.* 2018;14:309.
253. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, Azarbarzin A, Marques M, Edwards BA i sur. The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep

Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1267-76.

254. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. doi: 10.1002/14651858.CD003002.pub3.

255. Price PA. Gla-containing proteins of bone. *Connect Tissue Res.* 1989;21:51-60.

256. Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein, a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone. *Biochem Biophys Res Commun.* 1983;117:765-71.

257. Sato M, Yasui N, Nakase T, Kawahata H, Sugimoto M, Hirota S i sur. Expression of bone matrix proteins mRNA during distraction osteogenesis. *J Bone Miner. Res.* 1998;13:1221-31.

258. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR i sur. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997;386:78-81.

259. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in renal disease. *Clin Nephrol.* 2005;63:146-57.

260. Roy ME, Nishimoto SK. Matrix Gla protein binding to hydroxyapatite is dependent on the ionic environment: calcium enhances binding affinity but phosphate and magnesium decrease affinity. *Bone.* 2002;31:296-302.

261. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91:1800-9.

262. Zebboudj AF, Imura M, Bostrom K. Matrix GLA protein, a regulatory protein for bone morphogenetic protein-2. *J Biol Chem.* 2002;277:4388-94.

263. Shea CM, Edgar CM, Einhorn TA, Gerstenfeld LC. BMP treatment of C3H10T1/2 mesenchymal stem cells induces both chondrogenesis and osteogenesis. *J Cell Biochem.* 2003;90:1112-27.

264. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, Kwaijtaal M, van Diest R, Appels A i sur. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: Undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1629-33.
265. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg, PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: Evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation.* 1999;100:2168-76.
266. Khavandgar Z, Roman H, Li J, Lee S, Vali H, Brinckmann J i sur. Elastin haploinsufficiency impedes the progression of arterial calcification in MGP-deficient mice. *J Bone Miner Res.* 2014;29:327-37.
267. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994;93:2393-402.
268. Munroe PB, Olgunturk RO, Fryns JP, Van Maldergem L, Ziereisen F, Yuksel B i sur. Mutations in the gene encoding the human matrix Gla protein cause Keutel syndrome. *Nat Genet.* 1999;21:142-4.
269. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol.* 2004;165:625-30.
270. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229-34.
271. Wallin R, Cain D, Hutson SM, Sane DC, Loeser R. Modulation of the binding of matrix Gla protein (MGP) to bone morphogenetic protein-2 (BMP-2). *Thromb. Haemost.* 2000;84:1039-44.
272. Schurgers LJ, Spronk HM, Skepper JN, Hackeng TM, Shanahan CM, Vermeer C i sur. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Thromb Haemost.* 2007;5:2503-11.
273. Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: The calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost.* 2008;100:593-603.

274. Roumeliotis S, Dounousi E, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Association of the Inactive Circulating Matrix Gla Protein With Vitamin K Intake, Calcification, Mortality, and Cardiovascular Disease: A Review. *Int J Mol Sci.* 2019;20:628.
275. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, Schiffers PM, DeMey JG, Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood.* 2007;109:2821-31.
276. Roijers RB, Debernardi N, Cleutjens JP, Schurgers LJ, Mutsaers PH, van der Vusse GJ. Microcalcifications in early intimal lesions of atherosclerotic human coronary arteries. *Am J Pathol.* 2011;178:2879-87.
277. Chatrou ML, Cleutjens JP, van der Vusse GJ, Roijers RB, Mutsaers PH, Schurgers LJ. Intra-section analysis of human coronary arteries reveals a potential role for microcalcifications in macrophage recruitment in the early stage of atherosclerosis. *PLoS ONE.* 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0142335.
278. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ i sur. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: A preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:568-75.
279. Barrett H, O’Keeffe M, Kavanagh E, Walsh M, O’Connor EM. Is matrix gla protein associated with vascular calcification? A systematic review. *Nutrients.* 2018;10:415.
280. Fraser JD, Price PA. Lung, heart, and kidney express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein. Implications for the possible functions of matrix Gla protein and for the tissue distribution of the gamma-carboxylase. *J Biol Chem.* 1988;263:1103-6.
281. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns EJ, Vermeer C, Elias SG, Velthuis BK i sur. Circulating species of matrix Gla protein and the risk of vascular calcification in healthy women. *Int J Cardiol.* 2013;168:168-70.
282. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A i sur. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation.* 2008;118:1748-57.



283. Roumeliotis S, Roumeliotis A, Panagoutsos S, Giannakopoulou E, Papanas N, Manolopoulos VG i sur. Matrix gla protein T-138C polymorphism is associated with carotid intima media thickness and predicts mortality in patients with diabetic nephropathy. *J. Diabetes Complicat.* 2017;31:1527-32.
284. Wei FF, Trenson S, Thijs L, Huang QF, Zhang ZY, Yang WY i sur. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is a novel circulating biomarker predicting deterioration of renal function in the general population. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;33:1122-8.
285. Wei FF, Thijs L, Zhang ZY, Jacobs L, Yang WY, Salvi E i sur. The risk of nephrolithiasis is causally related to inactive matrix Gla protein, a marker of vitamin K status: A Mendelian randomization study in a Flemish population. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:514-22.
286. Miyata KN, Nast CC, Dai T, Dukkipati R, LaPage JA, Troost JP i sur. Renal matrix Gla protein expression increases progressively with CKD and predicts renal outcome. *Exp Mol Pathol.* 2018;105:120-9.
287. Epstein M. Matrix Gla-protein (MGP) not only inhibits calcification in large arteries but also may be renoprotective: Connecting the dots. *EBioMedicine.* 2016;4:16-7.
288. Ueland T, Gullestad L, Dahl CP, Aukrust P, Aakhus S, Solberg OG i sur. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med.* 2010;268:483-92.
289. Wei FF, Trenson S, Monney P, Yang WY, Pruijm M, Zhang ZY i sur. Epidemiological and histological findings implicate matrix Gla protein in diastolic left ventricular dysfunction. *PLoS ONE.* 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0193967.
290. Mayer O Jr, Seidlerova J, Bruthans J, Filipovsky J, Timoracka K, Vanek J i sur. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease. *Atherosclerosis.* 2014;235:162-8.
291. Mayer O Jr, Seidlerova J, Vanek J, Karnosova P, Bruthans J, Filipovsky J i sur. The abnormal status of uncarboxylated matrix Gla protein species represents an additional mortality risk in heart failure patients with vascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;203:916-22.

292. Pivin E, Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Guessous I, Ehret G i sur. Inactive Matrix Gla-Protein Is Associated With Arterial Stiffness in an Adult Population-Based Study. *Hypertension*. 2015;66:85-92.
293. Mayer O Jr., Seidlerova J, Wohlfahrt P, Filipovsky J, Vanek J, Cifkova R i sur. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population. *J Hum Hypertens*. 2016;30:418-23.
294. Rosa J, Somloova Z, Petrak O, Strauch B, Indra T, Senitko M i sur. Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism. *Physiol Res*. 2012;61:461-8.
295. Bernini G, Galetta F, Franzoni F, Bardini M, Taurino C, Bernardini M i sur. Arterial stiffness, intima-media thickness and carotid artery fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2008;26:2399-405.
296. Chirinos JA, Sardana M, Syed AA, Koppula MR, Varakantam S, Vasim I i sur. Aldosterone, inactive matrix Gla-protein, and large artery stiffness in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12:681-9.
297. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns E, Ahmed N, Vermeer C, Beulens JW. The effect of menaquinone-7 supplementation on circulating species of matrix Gla protein. *Atherosclerosis*. 2012;225:397-402.
298. Knapen MH, Braam LA, Drummen NE, Bekers O, Hoeks AP, Vermeer C. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost*. 2015;113:1135-44.
299. Vilovic M, Dogas Z, Kurir TT, Bozic J, Vilovic T, Ivkovic N i sur. Bone Metabolism Parameters and Inactive Matrix Gla Protein in Patients With Obstructive Sleep apnea. *Sleep*. 2020;43:243.
300. Tng HY, Thu WPP, Logan S, Aris IM, Cauley J, Yong EL. Sleep apnea and femoral neck BMD among Singaporean mid-life women. *Arch Osteoporos*. 2018;13:19.
301. Sforza E, Thomas T, Barthélémy JC, Collet P, Roche F. Obstructive sleep apnea is associated with preserved bone mineral density in healthy elderly subjects. *Sleep*. 2013;36:1509-15.

302. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19:1161-6.
303. Marulanda J, Gao C, Roman H, Henderson JE, Murshed M. Prevention of arterial calcification corrects the low bone mass phenotype in MGP-deficient mice. *Bone.* 2013;57:499-508.
304. Pecotić R, Dodig IP, Valić M, Ivković N, Đogas 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.
305. Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev.* 2015;20:15-26.
306. Fain ME, Kapuku GK, Paulson WD, Williams CF, Raed A, Dong Y. Inactive matrix Gla protein, arterial stiffness, and endothelial function in African American hemodialysis patients. *Am J Hypertens.* 2018;31:735-41.
307. Albig AR, Roy TG, Becenti DJ, Schiemann WP. Transcriptome analysis of endothelial cell gene expression induced by growth on matrigel matrices: identification and characterization of MAGP-2 and lumican as novel regulators of angiogenesis. *Angiogenesis.* 2007;10:197-216.
308. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation.* 2001;103:2531-4.
309. Can M, Acikgoz S, Mungan G, Bayraktaroglu T, Kocak E, Guven B i sur. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2006;129:233-7.
310. Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim JW, Lee T i sur. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2007;30:997-1001.
311. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics.* 2004;113:564-9.

312. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27:1507-11.
313. Kanbay A, Kaya E, Büyükoğlan H, Kaya MG, Şimşek ZÖ, Tutar N i sur. Correlation between pentraxin-3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med*. 2015;10:199-203.
314. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçüker F, Ayyıldız SN, Çankaya S. Evaluation of the association of sleep apnea-related systemic inflammation with CRP, ESR, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Med Sci Monit*. 015;21:477-81.
315. Li K, Wei P, Qin Y, Wei Y. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea? *Medicine (Baltimore)*. 2017. doi: 10.1097/MD.00000000000006850.
316. Li C, Li J, He F, Li K, Li X, Zhang Y. Matrix Gla protein regulates adipogenesis and is serum marker of visceral adiposity. *Adipocyte*. 2020;9:68-76.
317. Mutch DM, Rouault C, Keophiphath M, Lacasa D, Clement K. Using gene expression to predict the secretome of differentiating human preadipocytes. *Int J Obes*. 2009;33:354-63.
318. Hoggard N, Cruickshank M, Moar KM, Bashir S, Mayer CD. Using gene expression to predict differences in the secretome of human omental vs. subcutaneous adipose tissue. *Obesity*. 2012;20:1158-67.
319. Lanham SA, Cagampang FR, Oreffo ROC. The influence of a high fat diet on bone and soft tissue formation in matrix Gla protein knockout mice. *Sci Rep*. 2018;8:3635.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Usporediti plazmatske koncentracije inaktivnog matriks Gla proteina (dp-ucMGP) u bolesnika s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja (OSA) i kontrolnoj skupini.

**Ispitanici i metode:** Ovo istraživanje je obuhvatilo ukupno 60 odraslih ispitanika, uključujući 30 ispitanika s opstruktivskom apnejom tijekom spavanja (OSA) i 30 zdravih muških kontrolnih ispitanika. Dijagnoza OSA-e postavljena je polisomnografskim ispitivanjem u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Splitu i KBC-a Split u razdoblju od listopada do prosinca 2017. godine, vodeći se preporukama AASM-a (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) i ESRS-a (engl. *European Sleep Research Society*, ESRS). Svi ispitanici su podvrgnuti antropometrijskim mjerenjima i laboratorijskoj analizi krvi uz mjerenje plazmatske koncentracije inaktivnog MGP-a i hsCRP-a.

**Rezultati:** Ispitivane skupine nisu se statistički značajne razlikovale u antropometrijskim obilježjima osim u vrijednostima opsega vrata koje su bile značajno veće u OSA ispitanika ( $38,3 \pm 3,1$  naspram  $40,1 \pm 2,7$  cm,  $P < 0,001$ ). Nadalje, plazmatske koncentracije inaktivnog MGP-a i hsCRP-a bile su značajno veće u OSA ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu ( $525,73 \pm 86,83$  vs.  $474,33 \pm 47,05$  pmol/L,  $P = 0,006$  odnosno  $3,31 \pm 1,39$  vs.  $1,42 \pm 0,79$  mg/L,  $P < 0,001$ ). U OSA skupini je utvrđena statistički značajna pozitivna korelacija između inaktivnog MGP-a i apneja-hipopneja indeksa ( $r = 0,489$ ,  $P = 0,006$ ) te desaturacijskog indeksa ( $r = 0,466$ ,  $P = 0,009$ ). U ukupnom uzroku ispitanika je pronađena značajna pozitivna korelacija između inaktivnog MGP-a i hsCRP-a ( $r = 0,463$   $P < 0,001$ ) te opsega vrata ( $r = 0,454$ ,  $P < 0,001$ ).

**Zaključci:** Plazmatske koncentracije inaktivnog MGP-a i hsCRP-a su značajno veće u OSA ispitanika u usporedbi s kontrolnom skupinom. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se učvrstile spoznaje o ulozi dp-ucMGP-a u patofiziologiji OSA-e, kao i utvrdila moguća stvarna klinička primjena navedenih spoznaja u skrbi pacijenata s OSA-om.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Inactive matrix Gla protein in patients with obstructive sleep apnea

**Objectives:** The aim of this study was to compare the plasma concentrations of dp-ucMGP in obstructive sleep apnea (OSA) patients and healthy male individuals.

**Materials and methods:** This study included a total of 60 adult subjects, including 30 subjects with obstructive sleep apnea (OSA) and 30 healthy male control subjects. The diagnosis of OSA was made by polysomnographic examination at the Center for Sleep Medicine of the University of Split School of Medicine and University Hospital of Split in the period from October to December 2017, following the recommendations of the AASM (American Academy of Sleep Medicine, AASM) and ESRS (European Sleep Research Society, ESRS). All subjects underwent anthropometric measurements and laboratory blood analysis with measurement of plasma concentration of inactive MGP and hsCRP.

**Results:** The study groups did not differ significantly in anthropometric characteristics except in the values of neck circumference, which were significantly higher in OSA subjects ( $38.3 \pm 3.1$  vs.  $40.1 \pm 2.7$  cm,  $P < 0.001$ ). Furthermore, plasma concentrations of inactive MGP and hsCRP were significantly higher in OSA subjects compared to the control group ( $525.73 \pm 86.83$  vs.  $474.33 \pm 47.05$  pmol/L,  $P = 0.006$  and  $3.31 \pm 1.39$  vs.  $1.42 \pm 0.79$  mg/L,  $P < 0.001$ , respectively). In the OSA group, a statistically significant positive correlation was found between inactive MGP and apnea-hypopnea index ( $r = 0.489$ ,  $P = 0.006$ ) and desaturation index ( $r = 0.466$ ,  $P = 0.009$ ). In the total cohort, a significant positive correlation was found between inactive MGP and hsCRP ( $r = 0.463$ ,  $P < 0.001$ ) and neck circumference ( $r = 0.454$ ,  $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** Plasma concentrations of inactive MGP and hsCRP were significantly higher in OSA subjects compared to the control group. Further studies are necessary to strengthen the findings about the role of dp-ucMGP in the pathophysiology of OSA, and also to determine possible clinical uses of said findings in the treatment of OSA patients.





## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Ivna Slavić Pandža

**Datum i mjesto rođenja:** 5. rujna 1995, Zagreb, Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Ulica Slobode 4, 21000 Split, Hrvatska

**Telefon:** +385917882795

**E-adresa:** ivna595@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2002. – 2010. Osnovna škola Gripe, Split

2010. – 2014. IV. gimnazija Marko Marulić, Split

2014. – 2015. Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

2015. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

Aktivno služenje engleskim, talijanskim i španjolskim jezikom

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozačka dozvola B kategorije

## **OSTALE AKTIVNOSTI**

Lokalna dužnosnica za javno zdravstvo u udruzi studenata medicine Hrvatska – CroMSIC (2018. do 2020.)

Profesionalna razmjena na Odjelu interne medicine - Alcalá de Henares, Španjolska, rujan 2018.

Demonstratorica na Katedri za anatomiju (2015. do 2019.)

Volonter u Respiratorno-intezivističkom centru KBC-a Split u vrijeme pandemije bolesti COVID-19