

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dr Danica P. Popović - Lisulov

**POVEZANOST TEŽINE SINDROMA PRESTANKA
DISANJA U TOKU SPAVANJA I REGIONALNE I
GLOBALNE SISTOLNE I DIJASTOLNE
FUNKCIJE SRČANIH KOMORA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2014.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY**

Dr Danica P. Popović - Lisulov

**CORRELATION OF THE BREATHING CESSATION
SYNDROME SEVERITY DURING SLEEP AND
REGIONAL AND GLOBAL SYSTOLIC AND
DIASTOLIC FUNCTION OF HEART CHAMBERS**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2014

Mentor:

Prof. dr Mirjana Krotin,
Medicinski fakultet u Beogradu,

Članovi komisije:

Prof. dr Mihailo Matić,
Medicinski fakultet u Beogradu,
predsednik komisije

Komentor:

Doc. dr Miodrag Vukčević,
Medicinski fakultet u Beogradu

Doc. dr Milica Dekleva,
Medicinski fakultet u Beogradu

N.S. dr Marija Zdravković,
Medicinski fakultet u Beogradu

Posvećujem voljenom ocu

koji me je usmerio ka ovom predivnom i humanom pozivu,

majci i mojoj porodici koja mi je davala snagu sve vreme svojom

ljubavlju.

Zahvaljujem se svom mentoru Prof. Dr sci. med. Mirjani Krotin na savetima, znanju, razumevanju, angažovanju i nesebičnoj podršci tokom pisanja i izrade rada.

Zahvaljujem se komentoru Doc. Dr sci. med. Miodragu Vukčeviću na velikom znanju, podsticaju i dragocenoj pomoći tokom pisanja i izrade rada.

Duboko sam zahvalna svim saradnicima koji su se angažovali i nesebično mi pomagali u svim fazama izrade rada, posebno Dr sc med Mariji Zdravković i Dr Milici Brajković kao i svim kolegama i medicinskim sestrama sa odeljenja kardiologije i pulmologije, posebno Veri Vučković, Danki Đurić i Gorani Mišić.

Povezanost težine sindroma prestanka disanja u toku spavanja i regionalne i globalne sistolne i dijastolne funkcije srčanih komora

Uvod: Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) pogađa 5-15% odraslog stanovništva u razvijenim zemljama. Glavne karakteristike su ponavljajuće apneje ili hipopneje izazvane opstrukcijom gornjih disajnih puteva tokom spavanja. Prema dosadašnjim saznanjima OSA na jedinstven način pokreće niz patofizioloških promena koje dovode do akutnih i hroničnih kardiovaskularnih poremećaja. Hipoksija i hiperkapnija, kompenzatorna aktivacija simpatičkog nervnog sistema i oksidativni stres dovode do ishemije miokarda.

Ciljevi rada: Ciljevi studije su bili da se ispita prevalenca i povezanost stepena težine sindroma OSA sa pojavom inicijalne dijastolne i sistolne disfunkcije srčanih komora i da se ispita odnos dijastolne funkcije i stepena endotelne disfunkcije u bolesnika sa sindromom prestanka disanja u toku spavanja.

Materijal i metode: 161 ispitanika sa normalnom ejakcionom frakcijom kojima je isključena koronarna bolest i sa novo dijagnostikovanim sindromom prestanka disanja u toku spavanja (OSAS) su bili prospektivno uključivani u studiju. Kontrolna grupa se sastojala od 81 asimptomatičnih zdravih ispitanika. Svim ispitanicima je urađena polisomnografija i standardni ehokardiografski i Doppler pregled, i pregled pulsni tkivnim Dopplerom (TDI). Ispitivanje stepena endotelne disfunkcije metodom vazodilatacije brahijalne arterije izazvane protokom urađeno je kod svih ispitanika OSAS grupe, sa i bez dijabetesa, i kontrolne grupe.

Rezultati: Prevalenca poremećaja regionalne sistolne funkcije leve komore je nađena u 65.22% ispitanika, globalne sistolne funkcije desne komore u 19.87% ispitanika. Prevalenca inicijalnih poremećaja regionalne sistolne funkcije desne komore je nađena u 39.13% ispitanika. Prevalenca inicijalnih poremećaja globalne dijastolne funkcije leve komore je nađena u 44.10% ispitanika, prevalenca poremećaja regionalne dijastolne funkcije leve komore je nađena u 66,45% ispitanika. Prevalenca globalne dijastolne funkcije desne komore je nađena u 17.40% ispitanika. Prevalenca inicijalnih poremećaja regionalne dijastolne funkcije desne komore 47.82% ispitanika. Dimenzije leve komore (LVEDD, LVESD, IVS i PW), leve pretkomore i LAVI, dimenzije desne pretkomore i

komore (RA, RV) su bile veće u ispitanika OSAS grupe. Pulsnim i Tissue Dopplerom transmitralnog protoka odnos E/A i peak E su bili značajno manji, peak A značajno veći, IVRT i MVFP su bili značajno duži u OSA ispitanika. S'Lm, E'Lm i E'Sm i E'Lt signifikantno nižih vrednosti u ispitanika OSAS grupe u odnosu na kontrolnu grupu. Multivarijantnom linearnom regresionom analizom utvrdili smo da OSA nezavisno utiče na ove vrednosti. Našli smo povezanost stepena težine sindroma prestanka disanja u toku spavanja i inicijalne sistolne disfunkcije leve komore (S'Sm, S'Lm) i dijastolne funkcije obe komore (E'Sm, E'Lm, E'Lt).

Utvrdili smo statistički značajnu korelaciju između FMD i inicijalne dijastolne disfunkcije srčanih komora (E'Sm, E'Lm, E'Lt) i inicijalne longitudinalne sistolne disfunkcije leve komore (S'Lm). Nije postojala povezanost FMD i sistolne longitudinalne funkcije desne komore.

Zaključak: Pacijenti sa novodijagnostikovanim sindromom OSA i normalnom globalnom sistolnom funkcijom srčanih komora imaju značajno pogoršanu dijastolnu funkciju i regionalnu longitudinalnu sistolnu funkciju. Postoji povezanost težine sindroma prestanka disanja u toku spavanja i pojave inicijalne dijastolne disfunkcije srčanih komora. Postoji korelacija između dijastolne funkcije i endotelne disfunkcije u ispitanika sa sindromom prestanka disanja u toku spavanja. Sindrom poremećaja disanja u toku spavanja zbog opstrukcije gornjih disajnih puteva (OSA) je nezavisno povezan sa ovim promenama u funkciji komora.

Ključne reči: inicijalna dijastolna disfunkcija, sistolna disfunkcija, sindrom poremećaja disanja, OSA, endotelna disfunkcija

Naučna oblast: Kardiologija

Correlation of the breathing cessation syndrome severity during sleep and regional and global systolic and diastolic function of heart chambers

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) affects 5-15% of adult population in developed countries. Main characteristics of OSA are repeated apneas or hypopneas caused by the obstruction of upper respiratory tracts during sleep. To our current knowledge, OSA in a specific manner, triggers a range of pathophysiological changes that lead to acute and chronic cardiovascular disorders. Hypoxia and hypercapnia, compensatory activation of sympathetic nervous system and oxidative stress lead to myocardial ischemia.

Aims of the Study: The aims of the study were to investigate the prevalence and relation of OSA syndrome severity degree with the incidence of initial diastolic and systolic dysfunction of heart chambers and to study the relation of diastolic function and endothelial dysfunction degree in patients with breathing cessation syndrome during sleep.

Material and Methods: 161 studied individuals with normal ejection fraction without coronary disease and with the newly diagnosed breathing cessation syndrome during sleep (OSAS) were prospectively included in the study. The control group consisted of 81 asymptomatic healthy individuals. All studied individuals have undergone the complete night polysomnography and complete standard transthoracic echocardiographic and Doppler examination, as well as the pulse tissue Doppler (TDI) examination. The examination of the endothelial dysfunction degree by the method of brachial artery vasodilatation caused by the flow was conducted in all studied individuals of OSAS group, with and without diabetes, and in individuals of control group.

Results: The prevalence of regional systolic function of left chamber disturbance was found in 65.22% of studied individuals, and of global systolic function of right chamber disturbance in 19.87% of studied individuals. The prevalence of initial disturbances in regional systolic function of right chamber was found in 39.13% of studied individuals. The prevalence of initial disturbances in global diastolic function of left chamber detected by conventional pulse Doppler was found in 44.10% of studied individuals, the prevalence of disturbances in regional diastolic function of left chamber detected by Tissue Doppler was found in 66.45% of studied individuals. The prevalence of global diastolic function of right

chamber disturbances detected by conventional pulse Doppler was found in 17.40% of studied individuals. The prevalence of initial disturbances in regional diastolic function of right chamber was found in 47,82 % of studied individuals. The dimensions of left chamber (LVEDD, LVESD, IVS and PW), left atrium and LAVI, dimensions of right atrium and chamber (RA, RV) were higher in studied individuals of OSAS group. Pulse and pulse tissue Doppler of transmitral flow showed that the relation of E/A and peak E was significantly lower, peak A was significantly higher, IVRT and MVFP were significantly longer in OSA studied individuals. S'Lm, E'Lm and E'Sm and E'Lt was of significantly lower values in studied individuals of OSAS group compared to the control group. By the multivariate linear regression analysis, we detected that OSA independently influences these values. We detected the relation of the breathing syndrome cessation severity degree during sleep and the initial systolic dysfunction of left chamber (S'Sm, S'Lm) and diastolic function of both chambers (E'Sm, E'Lm, E'Lt). We found the statistically important correlation between FMD and initial diastolic dysfunction of heart chambers (E'Sm, E'Lm E'Lt) and initial longitudinal systolic dysfunction of left chamber (S'Lm). There was no established correlation of FMD and systolic longitudinal function of right chamber.

Conclusion: Patients with new diagnosis of OSA syndrome and normal global systolic function of heart chambers have significantly deteriorated diastolic function and regional longitudinal systolic function. There exists a correlation of the breathing cessation syndrome severity during sleep and the incidence of initial diastolic dysfunction of heart chambers. The correlation between diastolic function and endothelial dysfunction exists in studied individuals with breathing cessation syndrome during sleep. Breathing disturbance syndrome during sleep due to the obstruction of upper respiratory tracts (OSA) is independently correlated with these changes in chambers function.

Key Words: initial diastolic dysfunction, systolic dysfunction, breathing disturbance syndrome, OSA, endothelial dysfunction

Research field: Cardiology

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Patofiziologija nastanka sindroma prestanka disanja u toku spavanja	5
3. Patofiziologija nastanka kardiovaskularnih oboljenja.....	7
4. Dijagnoza sindroma prestanka disanja u toku spavanja	16
5. Ciljevi istraživanja.....	18
6. Bolesnici i metode ispitivanja.....	19
7. Statističke metode.....	38
8. Rezultati ispitivanja	39
9. Diskusija	96
10. Zaključak	107
11. Literatura	111
12. Skraćenice.....	131
Biografija autora	134

1. Uvod

U posljednje dve do tri decenije se sve više pridaje značaj poremećajima spavanja, posebno opstruktivnoj slip apneji (OSA)^{1,2} kao najčešćem obliku poremećaja disanja vezanim za spavanje. U radu Broadbenta³ koji je objavljen 1877.g. u Lancetu opisane su karakteristike spavanja čiji opis bi odgovarao opstruktivnoj slip apneji. Slip apneja (OSA) kao klinički entitet je prvi put opisana krajem 1950.godine.

1.1 Poremećaji disanja u toku spavanja

Američka Akademija Medicine Spavanja (AASM) je 1999. godine dala preporuke kojima se definišu sindromi poremećaja disanja u toku spavanja (Sleep related breathing disorders-SRBD)^{4,5,6}. Prema AASM poremećaji disanja u toku spavanju obuhvataju sindrome centralne apneje, uključujući primarne centralne slip apneje, centralne apneje u spavanju zbog Cheine–Stokes-ovog disanja, centralne slip apneje zbog velikih amplituda periodičnog disanja, centralna apneje u spavanju zbog zdravstvenog stanja koje nisu Cheine–Stockes-ovo disanje, centralne apneje zbog lekova i drugih supstanci, primarne apneje u spavanju od detinjstva, sindrome opstruktivne apneje (OSAS) u odraslih i dece, poremećaje u vezi hipoventilacije-hipoksemija sindroma, hipoventilacije vezane za spavanje (hipoksemija zbog zdravstvenog stanja), i druge nespecifične poremećaje disanja vezane za spavanje^{7,8}. Sindrom centralne apneje-hipopneje (CSAHS) karakterišu rekurentne epizode apneje-hipopneje u odsustvu opstrukcije gornjih disajnih puteva uglavnom u NREM fazi sna. Razlikujemo CSAHS sa alveolarnom hipoventilacijom i hiperkapnijom i CSAHS sa normokapnijom ili hipokapnijom^{9,10}. Sindrom otpora u gornjim disajnim putevima (UARS) se karakteriše povećanjem negativnog pritiska u jednjaku tokom inspirijuma koji traje do kratkotrajnih buđenja¹¹.

1.2 Definicija i podele

Opstruktivna slip apneja (OSA) se definiše kao niz ponavljanih epizoda potpunog ili delimičnog prestanka protoka vazduha u gornjim disajnim putevima koje se javljaju tokom spavanja, i povezane su sa smanjenjem saturacije arterijske krvi kiseonikom¹². Pauze u disanju traju $\geq 10s$ i udružene su sa povećanim disajnim naporom i sa kratkotrajnim buđenjima^{5,6}. Karakterišu se ponavljanim epizodama opstrukcije gornjih disajnih puteva tokom sna, pojačanim i ubrzanim disanjem koje kulminira fazom prestanka disanja, apnejama i hipopnejama koje dovode do kratkotrajnog buđenja.

Centralna sleep apnea (CSA) se defininiše kao niz ponavljanih epizoda prestanka disanja tokom sna koje nastaju zbog nedostatka nadražaja iz centralnog nervnog sistema i gubitka ventilatornog podsticaja. Prekid ventilacije je u trajanju $\geq 10s$, uz izostajanje ili smanjenje disajnog napora.

Mešovita sleep apnea (MSA) često počinje kao centralna, a završava se sa opstruktivnim događajima i obuhvata obe komponente.

Apneja je definisana kao prestanak protoka vazduha u trajanju najmanje 10 sekundi i može trajati 30 sekundi ili i duže¹³.

Hipopneja je definisana kao prolazno smanjenje protoka vazduha od 30 % u odnosu na bazalnu liniju u trajanju od 10 sekundi ili duže, udruženo sa smanjenjem najmanje 4% arterijske saturacije kiseonikom, ili smanjenje protoka vazduha od 50% udruženo sa smanjenjem arterijske saturacije kiseonikom od 3% ili više¹³.

Apneja-hipopneja indeks (AHI) je broj epizoda apneja ili hipopneja na sat tokom spavanja.

1.2.1 Podela opstruktivne slip apneje

Prema polisomnografskom nalazu broja epizoda apneja i hipopneja na sat u toku spavanja, apnea-hipopnea indexa (AHI) postavljeni su kriterijumi za podelu OSA na blagu (AHI=5-15/h), umerenu (AHI=16-30/h) i tešku (AHI> 30/h)^{14,15}.

1.3 Epidemiologija

Velika prevalenca opstruktivne spij apneje kod odraslih je dokumentovana u nekoliko kohort studija koje su rađene u SAD, Evropi, Australiji i Aziji. Analiza dobijenih podataka u Wisconsin Sleep Cohort Study^{16,17} je pokazala da približno jedan od pet odraslih ima blagi oblik OSA (AHI ≥ 5), a 1 od 15 ima umeren ili težak oblik OSA (AHI ≥ 16). Procenjena prevalenca OSA je 2% za žene i 4% za muškarce. Više skorašnjih istraživanja je ukazalo da je prevalenca obolelih veća 4% za žene i 9% za muškarce^{18,19,20}. Podaci iz Wisconsin Sleep Cohort Study su pokazali da je prevalenca OSA kod odraslih starosti 30 do 60 godina 4-9% za žene, i 9-24% za muškarce. U longitudinalnoj studiji stanovnika u Wisconsinu starosti od 30 do 60 godina prevalenca OSA sa blagim oblikom (AHI ≥ 5) je bila 9% kod žena i 24% muškaraca i sa AHI ≥ 5 uz dnevnu pospanost 2% kod žena i 4% muškaraca. Slični podaci su dobijeni u epidemiološkim studijama iz Pensilvanije²¹. Prema drugim studijama prevalenca bolesnika sa OSA koji su asimptomatični ili imaju minimalne simptome bez preterane dnevne pospanosti u sredovečnoj populaciji je 20-30%^{17,22}. Smatra se da više od 85% pacijenata sa klinički značajnom OSA nije dijagnostikovano, a lečeni pacijenti predstavljaju "vrh ledenog brega" prevalence OSA²³.

1.4 Faktori rizika za OSA

1.4.1 Godine života Incidenca OSA je veća kod starijih iznad 65. godine života, nego u srednjem dobu^{24,25}. Smatra se da nastaje zbog promena strukture tkiva koje okružuje ždrelo, produženja mekog nepca i povećanog deponovanje masnoća u faringealnoj oblasti.

1.4.2 Pol OSA je dva puta češća u muškaraca nego u žena zbog anatomskih i funkcionalnih svojstava gornjeg disajnog puta. Kod žena je veći tonus mišića dilatatora ždrela. Kod muškaraca je povećano parafariengalno deponovanje masnoće oko faringealnog disajnog puta²⁶. Žene u premenopauzi su zaštićene hormonima čak i kada imaju druge faktore rizika za OSA^{27,28}. Rađene su studije u kojima je pokazano da je incidenca OSA četiri puta češća kod žena u postmenopauzi²⁹. U postmenopauzi žene koje uzimaju hormonsku terapiju

imaju istu incidencu OSA kao i žene u premenopauzi^{30,31,32}. OSA se javlja i kod mlađih žena u trudnoći.

1.4.3 Gojaznost Gojaznost je glavni faktor rizika za nastanak OSA zbog povećanog deponovanja masnoća oko farinksa i tela i smanjenja volumena pluća. Povećanje telesne težine za 10% povećava šest puta rizik za OSA³³. Smanjenje telesne težine za deset procenata smanjuje za 26% AHI³⁴. U jednoj kohortnoj studiji gde su proučavani sredovećni muškarci Kavkaza je nađeno da je povećanje indeksa telesne mase (BMI) povezano sa četverostrukim povećanjem pojave OSA. Pacijenti sa BMI >40 su pokazali značajno povećanje teških oblika OSA na 40% do 90 %^{35,36}.

1.4.4 Porodična istorija i genetska predispozicija Porodično nasleđe i genetski faktori imaju ulogu u razvoju OSA^{37,38}. Rodbina prvog kolena obolelih ima povećan relativni rizik u poređenju sa onima koji nemaju OSA za 1,5 – 2,0. Porodična sklonost ovom oboljenju se povećava direktno sa brojem obolelih rođaka. OSA vezana za genetsku gojaznost i apolipoprotein E kod mlađih od 65 godina je sa verovatnoćom 3.1 da imaju AHI > 15. Genetski uticaj na razvoj OSA je ispoljen i preko kraniofacijalne morfologije³⁹.

1.4.5 Uticaj rase Razlike u kraniofacijalnoj morfologiji objašnjavaju varijacije rizika za nastanak OSE u različitim etničkim grupama⁴⁰.

1.4.6 Pušenje i konzumiranje alkohola Pušenje je faktor rizika za pojavu OSE^{41,42,43}. Wisconsin Sleep Cohort studija je pokazala da pušaci imaju veći rizik za nastanak umerenog ili teškog oblika OSA (verovatnoća 4,44) u poređenju sa onima koji nikada nisu pušili. Pušenje dovodi do inflamacije i ostećenja disajnog puta koja menjaju strukturalna i funkcionalna svojstva gornjeg disajnog puta i na taj način povećavaju rizik kolapsa prilikom spavanja. Alkohol opušta mišiće dilatore gornjeg disajnog puta, povećava otpor gornjeg disajnog puta, produžava trajanje apneje, suprimira buđenje i povećava učestalost kolapsa gornjeg disajnog puta⁴⁴.

2. Patofiziologija nastanka sindroma prestanka disanja u toku spavanja

Normalno sile koje održavaju gornje respiratorne puteve otvorenim i sile koje nastoje da oni kolabiraju su u ravnoteži⁴⁵. Opstrukcija nastaje kada sile koje teže da nastane opstrukcija nadjačaju, i dolazi do potpunog (apneja) ili delimičnog (hipopneja) kolapsa gornjih disajnih puteva. U nastanku opstruktivne slip apneje igraju ulogu tri faktora^{46,47,48}. Primarni poremećaj je suženje gornjeg disajnog puta koji ima sklonost ka kolapsu, smanjen tonus mišića dilatatora ždrela kao i povećan negativan inspiratorni pritisak. Sužen gornji disajni put predstavlja prepreku disanju i dovodi do povećanja otpora protoku vazduha i povećanja negativnog pritiska tokom inspiracije u ždrele što zajedno ima za posledicu pojačanje već izraženog kolapsa^{49,50,51}. Pritisak u disajnom putu ispod koga se događa kolaps kod zdravih osoba je negativan, a i intratorakalni pritisak tokom inspiracije održava disajni put otvoren. Kod OSA pad pritiska u disajnom putu uzrokuje kolaps disajnog puta čak i pri pozitivnim pritiscima. Mehanoreceptori laringsa svojom refleksnom aktivnošću povećavaju tonus mišića dilatatora ždrela koji sprečava opstrukciju ždrela u budnom stanju. Tokom spavanja tonus mišića dilatatora je smanjen i dovodi do povećanja kritičnog pritiska, čime su stvoreni uslovi za nastanak delimične ili potpune opstrukcije gornjeg disajnog puta. Smanjenje mišićnog tonusa može biti uzrokovano i poremećajem u inervaciji mišića nepca i ždrela, što ima za posledicu kolaps gornjeg disajnog puta^{52,53}. Nastaje hipoksija, hiperkapnija, povećanje disajnog napora i buđenje iz sna koje je praćeno postapnoičnom hiperpnejom^{54,55,56,57}.

Doprinoseći faktori sklonosti ka kolapsu uz nestabilan respiratorni ventilatorni kontrolni sistem su smanjeni volumeni pluća tokom spavanja koji smanjuju longitudinalnu trakciju gornjih disajnih puteva, gravitacija i povećan površinski napon^{58,59,60,61}. Opstrukcija gornjih disajnih puteva se dešava na kraju ekspirijuma ili na početku inspirijuma⁵⁸. Kao primarno mesto kolapsa su zastupljene najviše retropalatalna i orofaringealna regija kod oko 75% pacijenata^{62,63}.

Drugi razlozi koji mogu uticati na nastanak opstrukcije gornjih disajnih puteva su kraniofacijalne razlike skeleta kao što su retropozicija vilica, kraći i medijalno pomeren mandibularni ram, veće rastojanje od ksifoidne kosti do ravni mandibule koje pomera jezik unutar hipofaringsa. Doprinoseći faktori sklonosti ka kolapsu su i drugi anatomske uzroci, suženja koji smanjuju veličinu ždrelo i povećavaju pritisak oko njih⁶⁴ kao što je veći volumen tonzila, jezika⁶⁵, parafariengealnog masnog tkiva, debljina bočnih zidova ždrelo, uvećano i spuštano meko nepce, akromegalija, malignitet ofaringealne regije⁶⁶ i promene na skeletu i sluznici nosa⁶⁷. Zbog povećanog napora mišića, oksidativnog stresa u toku hipoksije i reoksigenacije⁶⁸ povećana je infiltracija inflamatornih ćelija, citokina i hemokina u mukozi i mišićima gornjih disajnih puteva koja dovodi do povećanja sadržaja vezivnog tkiva i na taj način utiče na njihovu veličinu. Edem tkiva može da ugrozi prohodnost već suženih gornjih disajnih puteva.

Kod opstruktivne sleep apneje ciklus apneje – ventilacija ima 3 faze: I faza (rana apneja) se karakteriše normalnom količinom kiseonika u tkivima ili blagom hipoksijom i inspiratornim naporom protiv zatvorenog disajnog puta, što dovodi do preteranih oscilacija intratorakalnog pritiska; II faza (kasna apneja) karakteriše se progresivnom hipoksijom i hiperkapnijom sa pogoršanjem intratorakalnog pritiska i faza III (hiperpneja) koju karakteriše kratko buđenje, porast tonusa dilatatora ždrelo, otvaranje disajnih puteva, i nastavak ventilacije sa poboljšanjem saturacije kiseonikom^{69,70}.

3. Patofiziologija nastanka kardiovaskularnih oboljenja

Opstruktivna slip apnea (OSA) prema dosadašnjim saznanjima na jedinstven način pokreće niz patofizioloških promena koje dovode do akutnih i hroničnih kardiovaskularnih poremećaja. Međutim, iako postoje obimna istraživanja još uvek je ova oblast nedovoljno ispitana. Sva dosadašnja istraživanja ukazuju na povezanost i značajan morbiditet i mortalitet u ovih bolesnika od kardiovaskularnih komplikacija^{71,72,73}. Takođe postoji podatak da bolesnici sa kardiovaskularnim bolestima relativno često imaju poremećaj disanja tipa OSA koji pogoršava već postojeći kardiovaskularni status kaskadom patofizioloških poremećaja^{74,75}. Hipoksemija nastala tokom perioda apneja kod pacijenata sa OSA dovodi do akutnih patofizioloških mehanizama. Dolazi do povećanja negativnog intratorakalnog pritiska, povećane aktivnosti simpatičkog nervnog sistema i značajnih hemodinamskih promena. U fazi buđenja dolazi do još veće stimulacije simpatikusa i reoksigenacije^{76,77,78}. Intermitentna hipoksija i reoksigenacija dovode do oksidativnog stresa što pokreće niz inflamatornih procesa kao odgovor na nastalo oštećenje endotela. Ovi mehanizmi se nalaze u osnovi povezanosti OSA i kardiovaskularnih oboljenja.

3.1 Hipertenzija

Tokom spavanja u non REM fazi se normalno smanjuje krvni pritisak, usporava srčani rad, smanjuje udarni volumen, minutni volumen, i sistemska vaskularna rezistencija, promene koje nastaju zbog povećanog tonusa parasimpatikusa i smanjenja aktivnosti simpatičkog nervnog sistema što je najizraženije u IV fazi non REM sna. Za vreme spavanja u REM fazi povećava se dva puta aktivnost simpatikusa u odnosu na budno stanje, dajući prolazno povećanje srčane frekvence i krvnog pritiska^{79,80}. Ova fiziološka regulacija tokom spavanja kod pacijenata sa OSA je poremećena.

3.1.1 Osnovi patofizioloških mehanizama hipertenzije

Intermitentna hipoksija tokom spavanja u periodima apneje aktivira hemoreceptore koji preko aferentnih nervnih vlakana i preko vazomotornog centra u produženoj moždini dovode do povećane aktivnosti simpatikusa^{81,82}. Drugi razlog povećanog tonusa simpatikusa kod pacijenata sa OSA je odsustvo simpatikolitičkog efekta putem vagusa. Zbog izostajanja inflacije pluća ne dolazi do nadražaja receptora na istezanje pluća i mišića zidova grudnog koša što doprinosi povećanju tonusa vagusa nastalog zbog hipoksije⁸³. Simpatikoinhibitorni refleks nije aktiviran i dolazi do povećane simpatičke aktivnosti⁸⁴.

3.1.1.1 Povećana senzitivnost perifernih hemoreceptora karotida i aorte⁸⁵ povećava aktivnost simpatikusa koja može biti i šest puta veća u OSA. Impulsi koji dolaze u periferne krvne sudove u većem broju dovode do povećanja vaskularnog tonusa, reaktivnosti, vazokonstrikcije, perifernog otpora, i arterijskog krvnog pritiska⁸⁶. Povećana aktivnost simpatikusa i dugotrajno izlaganje neurohumoralnim faktorima i neurotransmiterima održava visok krvni pritisak i van perioda noćne hipoksemije⁸⁷. Ovaj patofiziološki mehanizam je karakterističan za pacijente sa hipertenzijom i pacijente sa OSA koji nemaju hipertenziju i objašnjava visoku prevalencu hipertenzije u OSA pacijenata. Najveća aktivnost simpatikusa postoji na kraju epizode apneje u vreme buđenja (faza III, hiperpneja) koja je udružena sa povećanjem sistemskog krvnog pritiska i u korelaciji je sa stepenom hipoksemije. Ovo povećanje krvnog pritiska se dešava i kod pacijenata sa OSA koji nemaju hipertenziju (izmeren krvni pritisak 250/110mmHg)⁸⁸. Sistolni krvni pritisak može porasti za 15 mmHg do 80 mmHg za vreme apneja i pre vraćanja na početnu vrednost čini stres na srce, pluća i druge organe. Stepenn smanjenja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska među pojedincima je varijabilan i iznosi 10% do 15%^{89,90}. Aktivacijom hemoreceptora se istovremeno aktivira respiratorni centar koji refleksno povećava minutnu ventilaciju sa ciljem da smanji aktivnost simpatikusa. Na ovaj način se putem ventilacije smanjuje povećana aktivnost simpatikusa. Povećana aktivnost simpatikusa tokom noći ostaje i tokom dana za vreme budnog stanja i bez hipoksemije^{91,92}. Dolazi do ubrzanog rada srca, smanjenja varijabilnosti srčane frekvence i povećanja varijabilnost krvnog pritiska. Povećana aktivnost simpatikusa bubrega kod OSA doprinosi

nastanku hipertenzije preko receptora na jukstaglomerularnom aparatu, aktivnije se sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Angiotenzin II vrši inhibiciju podešavanja baroreceptora i zajedno sa aldosteronom koji zadržava natrijum i povećava intravaskularni volumen, povećava minutni volumen i krvni pritisak. Postoji pozitivna korelacija između aldosterona i težine OSA kod pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom⁹³.

3.1.1.2 Smanjena osetljivost baroreceptora Drugi patofiziološki mehanizam nastanka hipertenzije u OSA je smanjena osetljivost baroreceptora na istezanje. Stimulacijom baroreceptora šalju se aferentni impulsi i stimuliše nucleus tractus solitarius u produženoj moždini. Povećava se aktivnost parasimpatikusa koji preko n. vagusa smanjuje aktivnost simpatikusa. Smanjena osetljivost baroreceptora na istezanje tokom budnog stanja i sna doprinosi hiperaktivnosti simpatikusa i povećanju krvnog pritiska^{94,95}. Na baroreceptore utiču kardiovaskularni centri koji se nalaze u vidu jezgara u mezencefalonu i hipotalamusu i koji aktiviraju neurovegetativni sistem koji inhibira baroreceptore. Smanjenjem osetljivosti na istezanje baroreceptori ne reaguju na promene krvnog pritiska, nastaje hipertenzija i vremenom srčana insuficijencija⁹⁶. Obe indirektno doprinose povećanju aktivnosti hemoreceptora.

Kao posledice poremećene fiziološke kardiovaskularne regulacije u OSA pacijenata ispoljavaju se sledeći patološki efekti povećanog tonusa simpatikusa: smanjen noćni pad arterijskog krvnog pritiska (non-dippers), povećana aktivnost simpatikusa i tokom dana, povećana varijabilnost krvnog pritiska, smanjena varijabilnost srčane frekvence koji dovode do oštećenja ciljnih organa (udruženi su sa lošijim ishodom i markeri su budućih kardiovaskularnih bolesti), povećan rizik od naprasne smrti, povećan minutni volumen (CO), povećan krvni pritisak i zahtev miokarda za kiseonikom^{97,98,99}. U pacijenata sa OSA ponavljajući intermitentni hipoksijski stres uzrokuje disfunkciju mitohondrija i oslobađanje slobodnih kiseoničnih radikala superoksida i peroksinitrata koji pokreću procese inflamacije, dovode do endotelne disfunkcije i oslobađanja vazoaktivnih supstanci od kojih je najznačajniji endotelin. Hipoksemija putem oksidativnog stresa stimuliše proizvodnju angiogenih materija kao što je vaskularni endotelni faktora rasta (VEGF) koji delujući na receptore na endotelnim ćelijama dovodi do povećane permeabilnosti, vazodilatacije, rasta

endotelnih ćelija i proliferacije¹⁰⁰. U dužem vremenskom periodu ovi procesi dovode do ireverzibilne fibroze zidova krvnih sudova i povećanja sistemskog krvnog pritiska. Lečenje kontinuiranim pozitivnim pritiskom vazduha u disajnim putevima (CPAP) OSA pacijenata se preveniraju respiratorni događaji tokom spavanja koji dovode do povećane aktivnosti simpatikusa i pojave hipertenzije. Uz medikamentoznu terapiju lečenje CPAP-om smanjuje krvni pritisak i aktivnost simpatikusa tokom dana^{101,102}.

Hipertenzija se javlja kod pacijenata sa OSA u oko 50%, a oko 30% pacijenata sa hipertenzijom imaju OSA koja često može da ostane nedijagnostikovana^{103,104}. U prospektivnoj Wisconsin studiji je pokazano da je pojava hipertenzije tokom četvorogodišnjeg perioda praćenja pacijenata sa OSA i AHI 5-15 bila dva puta veća u odnosu na zdrave. OSA je jedan od najčešćih uzroka hipertenzije i jedan od uzroka rezistentne hipertenzije kojoj doprinosi i povećana aktivnost sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAA)¹⁰⁵. Kod bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom prevalenca OSA je 83% u pacijenata definisanih kao AHI ≥ 10 . Lečenje hipertenzije u OSA pacijenata je često povezano sa slabijim odgovorom na antihipertenzivnu terapiju¹⁰⁶. OSA povećava rizik za nastanak hipertenzije za vreme trećeg trimestra trudnoće i udvostručuje rizik za preeklampsiju i prevremeni porođaj. U bolesnika na dijalizi doprinosi nastanku rezistentne hipertenzije¹⁰⁷. Prevalenca OSA je velika kod pacijenata bez noćnog pada krvnog pritiska (non-dippers), a pacijenti sa OSA imaju manji noćni pad arterijskog krvnog pritiska (non-dippers). OSA je nezavisan faktor rizika za hipertenziju i često je sa njom udružena. Približno polovina pacijenata sa poznatom OSA prema podacima od 1980. g ima koegzistirajuću hipertenziju. Između 30% i 40% bolesnika sa hipertenzijom imaju OSA^{108,109,110}.

3.2 Plućna arterijska hipertenzija

U osnovi plućne arterijske hipertenzije kod pacijenata sa OSA se nalazi hipoksemija koja dovodi do povećanog venskog priliva, vazokonstrikcije, povećanja plućne vaskularne rezistencije i remodelovanja krvnih sudova. OSA pacijenti sa plućnom hipertenzijom imaju povećanu plućnu vaskularnu reaktivnost na hipoksemiju u poređenju sa pacijentima bez

plućne arterijske hipertenzije (PAH)¹¹¹. Dokazano je da CPAP smanjuje plućnu vaskularnu reaktivnost na hipoksiju i može da smanji dnevni plućni arterijski pritisak. U jednoj seriji od 220 pacijenata sa OSA i sa AHI > 20, PAH (srednji arterijski pritisak > 20mmHg) je nađena kod 17% pacijenata i bila je relativno blaga. Samo 2 od 37 pacijenata je imalo PAH > 35mmHg¹¹².

3.3 Srčana insuficijencija

OSA može biti uzrok nastanka srčane insuficijencije (SI), a srčana insuficijencija se može javiti kod pacijenata sa OSA. OSA pogoršava već postojeću srčanu insuficijenciju^{113,114,115}. U osnovi patofizioloških mehanizama nastanka srčane insuficijencije se nalazi više uzroka. Pored povećane aktivnosti simpatičkog nervnog sistema i hemodinamski poremećaji u čijoj je osnovi povećanje negativnog intratorakalnog pritiska tokom perioda apneja imaju štetan uticaj i doprinose nastanku srčane insuficijencije.

3.3.1 Promena intratorakalnog pritiska Za vreme faze hipopneja-apneja dolazi do ponavljajućih promena intratorakalnog pritiska. Nastala hipoksemija i hiperkapnija stimulišu respiratornu aktivnost i dovode do povećanja inspiratornih napora koji su neefikasni protiv okludiranog gornjeg disajnog puta. Povećan negativan intratorakalni pritisak nasuprot okludiranom farinksu uzrokuje hemodinamske promene jedinstvene za OSA koje dovode do naglog povećanja transmuralnog gradijenta pritiska (razlika u pritiscima između srčanih šupljina i intratorakalnog pritiska) pretkomora, komora i aorte koja se širi i pokazuje sklonost ka disekciji. Povećan je stres zida, naknadno opterećenje leve komore (afterload), i veličina pretkomora¹¹⁶. Punjenje leve komore je otežano, smanjen je preload i povećan afterload što zajedno smanjuje udarni volumen. Povećan zahtev miokarda za kiseonikom u uslovima smanjenog snabdevanja kiseonikom zajedno sa povećanjem sistemskog krvnog pritiska povećava rizik za nastanak ishemijske i aritmije, i doprinosi nastanku hipertrofije miokarda leve komore i srčane insuficijencije. Hemodinamske promene u OSA akutno smanjuju dijastolnu funkciju leve komore. Negativan intratorakalni pritisak povećava pritisak punjenja desne komore sa pomeranjem interventrikularnog septuma ulevo. Povećava se venski priliv i dolazi do distenzije desne

komore. Nastaje povećano opterećenje pritiskom leve komore, koje smanjuje relaksaciju, povećava pritisak punjenja leve komore i oštećuje dijastolnu funkciju. Zbog povećanja transmuralnog pritiska leve komore i povišenog sistolnog pritiska tokom buđenja povećana je potreba za kisenikom. Povećan transmuralni pritisak smanjuje udarni volumen u većoj meri kod pacijenata sa oštećenom kontraktilnošću srca. Negativan intratorakalni pritisak i poremećaj relaksacije mogu da dovedu do dilatacije leve pretkomore i atrijalne fibrilacije što će dodatno smanjiti minutni volumen. Prepunjeni krvni sudovi pluća u ekstremnim situacijama dovode do razvoja edema pluća. Narušava se sistolna funkcija kojoj sledi kasnije dilatacija srca. Postoje dokazi da je OSA u jakoj vezi sa sistolnom srčanom insuficijencijom^{117,118}. U Sleep Heart Health Study najveći kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa OSA je srčana insuficijencija¹¹⁹.

Najznačajniji mehanizam kojim OSA dovodi do srčane insuficijencije je hipertenzija, koja svojim dugotrajnim delovanjem ima za posledicu nastanak hipertrofije miokarda leve komore. Hipertrofija je više povezana sa hipertenzijom tokom spavanja nego za vreme budnog stanja. Na nastanak hipertrofije miokarda leve komore nezavisno od hipertenzije doprinose dejstva citokina, katecholamina, endotelina i ostalih faktora rasta koji se proizvode u OSA¹²⁰.

3.3.2 Povećan zahtev miokarda za kiseonikom Drugi patološki mehanizmi u OSA koji dovode do srčane insuficijencije su pored akutnog i hroničnog povećanja afterloada leve komore i sekundarnog povećanja afterloada desne komore, povećan rizik od infarkta miokarda, koji uz povećan zahtev miokarda za kiseonikom, i posledični metabolički disbalans može direktno da smanji kontraktilnost miokarda. Pacijenti sa OSA i srčanom insuficijencijom su izloženi većem riziku od ishemije miokarda i pogoršanju ventrikularnih aritmija. Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom OSA se javlja u 27-43 % pacijenata, dok centralna apneja u spavanju (CSA) se javlja u 28-44% pacijenata. Najnovija French Cohort Study je pokazala da je visoka incidenca poremećaja disanja u spavanju u stabilnoj hroničnoj srčanoj insuficijenciji 81%, sa 70% klasifikovanoj kao opstruktivna i 30% kao centralna¹²¹. Postoje dokazi da kongestivna srčana insuficijencija može biti uzrok pojave OSA kod osoba sa suženim gornjim disajnim putem koji je sklon kolapsu, nastankom

edema gornjih disajnih puteva zbog mobilizacije tečnosti iz donjih ekstremiteta i oticanja gornjih disajnih puteva¹²².

U Sleep Health Heart Study sa 6424 muškaraca i žena, prisustvo OSA (AHI \geq 11) je sa relativnim povećanjem verovatnoće 2.8 da će imati srčanu insuficijenciju nezavisno od drugog poznatog faktora rizika. Centralna i opstruktivna apneja u spavanju se često sreću kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (SI), i svojim prisustvom pogoršavaju prognozu oboljenja^{123,124}.

3.4 Poremećaji ritma

U osnovi nastanka poremećaja ritma u OSA se nalaze povećana aktivnost simpatikusa i smanjena osetljivost baroreceptora koji imaju proaritmogeno dejstvo. Dolazi do poremećaja srčanog ritma, najčešće atrijalne fibrilacije, neodržavajuće ventrikularne tahikardije (nonsustained VT) i pojave komorskih ekstrasistola (VES). Kod OSA je tokom perioda apneja povećan uticaj vagusa na srce koji dovodi do značajnih bradikardija^{125,126}. Bradiaritmija, AV blokovi i asistolija mogu da nastanu i u odsustvu bilo kakvog strukturnog oboljenja srca. Bradikardija korelira sa AHI i može da se povuče na CPAP terapiju. Oko 59% pacijenata sa implantiranim pejsmejkerom boluje od OSA, a kod 68% pacijenata je nađena OSA sa AV blokom^{127,128}. Najnoviji podaci ukazuju da kod pacijenata sa OSA i SI koji imaju normalan sinusni ritam, VES aritmija se javljaju češće za vreme apneičkih faza nego za vreme hiperpneje što se razlikuje od pacijenata koji imaju CSA i SI kod kojih se VES aritmija javlja češće za vreme hiperpneja nego apneja. Tokom noći javljaju se aritmije kod 50% pacijenata sa OSA. Naprasna srčana smrt se dešava između ponoći i 6h ujutru kod 46% OSA pacijenata i 21% pacijenata bez OSA, poređenjem sa 16% pojave u generalnoj populaciji^{129,130}. Bradikardija se javlja u 10% pacijenata, bradiaritmije, atrijalna fibrilacija u 60%, AV blokovi koji mogu da nastanu i u odsustvu bolesti srčanog sprovodnog sistema najčešće tokom REM faze spavanja.

3.5 Koronarna bolest

Patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka koronarne bolesti u OSA su mnogostruki. Povećani nivoi vazoaktivnih i trofičkih supstanci, endotelin i vaskularni endotelni faktor rasta doprinose nastanku endotelne disfunkcije. U epizodama apneje koje se javljaju tokom spavanja dolazi do procesa hipoksemije i reoksigenacije koji deluju kao oksidativni stres na krvne sudove i dovode do oslobađanja slobodnih kiseoničnih radikala preko kojih posredno dolazi do oštećenja endotela. Povećana agregacija trombocita, hipertenzija i vazokonstrikcija zajedno sa promenama intratorakalnog i transmuralnog pritiska, endotelnom disfunkcijom i sistemskom inflamacijom su patofiziološki mehanizmi koji dovode do nastanka koronarne bolesti i povećanja rizika od kardiovaskularnih događaja¹³¹.

Opsežna epidemiološka istraživanja¹³² ukazuju na uticaj prestanka disanja u toku spavanja na koronarnu bolest. Prema rezultatima najveće studije koja je analizirala povezanost poremećaja disanja u spavanju i oboljenja srca, Sleep Heart Health Study na 6424 ispitanika od kojih je 1023 (16%) bilo sa manifestnom koronarnom bolešću poremećaji disanja u spavanju dokazani polisomnografijom su bili značajno povezani sa koronarnom bolešću (OR 1.27) i to više ako su poremećaji disanja bili češći (OR 2.1-2.5)¹³³. Postoje podaci o povećanom mortalitetu ispitanika sa poremećajima disanja u spavanju koji izražen kao odnos dobijenog i očekivanog mortaliteta i iznosi 3.33¹³⁴.

Bolesnici sa udruženom OSA i koronarnom bolešću imaju veći rizik za nastanak akutnog infarkta miokarda (AIM) prema ispitivanju Schafer i saradnika kojim je obuhvaćeno 143 bolesnika sa OSA i sa anginom pektoris kojima je angiografski dokazana koronarna bolest, mada učestalost OSA u ovoj studiji nije statistički značajno veća kod bolesnika sa koronarnom bolešću u poređenju sa bolesnicima bez koronarne bolesti (30.6% vs 21.8%, $p > 0.05$)¹³⁵.

Sanner i saradnici su takođe uočili da bolesnici (153) sa koronarnom bolešću imaju veću prevalenciju (22.2%) OSA¹³⁶. O sličnoj prosečnoj prevalenciji OSA kod bolesnika sa koronarnom bolešću govore i rezultati drugih osam studija sa ukupno 461 bolesnika lečenih

zbog koronarne bolesti kod kojih je utvrđena prosečna prevalenca OSA 26.9% (22 do 30%)¹³⁷. Devet studija na 1086 ispitanika sa OSA pokazale su da prosečno kod četvrtine (20.3%, 2-33%) ovih bolesnika postoji i pridružena koronarna bolest, a rezultati pet studija pri čemu je uključeno 205 ispitanika sa OSA u toku noćnog monitoringa pokazuju da su poremećaji ritma tipa kompleksnih komorskih aritmija postojali u prosečno 13.1% (3-47%) slučajeva^{138,139}. Kod koronarne bolesti u OSA pacijenata u poređenju sa pacijentima koji nemaju oboljenje, OSA doprinosi da se u 91% slučajeva događa srčani infarkt između 00h i 06h¹⁴⁰. Veća je prevalenca vazospastične angine kod pacijenata koji imaju umerenu do tešku OSA¹⁴¹. Nelečeni pacijenti imaju povećanu pojavu iznenadne noćne smrti u poređenju sa opštom populacijom. Učestalost noćne desaturacije kiseonika je povezana sa obimom koronarnih lezija. Zabeležene su asimptomatične promene na EKG-u tokom spavanja i ST depresija kod 1/3 pacijenata sa teškim oblikom OSA. Pojava depresije ST i noćna angina pectoris su smanjene za vreme lečenja CPAP-om^{142,143}. Kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD) prevalenca poremećaja disanja u toku spavanja je dva puta veća nego kod osoba koji nemaju KAB. U studiji 200 pacijenata koji su prošli polisomnografiju bez istorije oboljenja koronarnih arterija medijana zbira kalcifikacija koronarnih arterija je bila manja u pacijenata bez OSA nego sa OSA. Multivarijantna analiza je potvrdila nezavisnu vezu između OSA i subkliničkog oboljenja koronarnih arterija. U periodu praćenja od pet godina pacijenata sa OSA i KAB smrtni ishod je bio kod 28% muškaraca sa poremećajem disanja, i 16% bez poremećaja disanja, kod žena 20% i 14%. Kod pacijenata sa dokazanom OSA više od polovine naprasne smrti je za vreme spavanja između 22h do 06h za razliku od onih koju nemaju OSA naprasna smrt je između 06h i 11h. Rezerva koronarnog protoka (CFR) koja je smanjena za vreme prestanka disanja u spavanju se poboljšava sa lečenjem CPAP-om kod bolesnika sa OSA¹⁴⁴. Dokazana je nezavisna veza umerene do teške OSA sa većom pojavom infarkta miokarda¹⁴⁵. Utvrđena je veza za pojavu restenoza i remodelovanja krvnih sudova kod pacijenata sa KAB i OSA koji idu na elektivnu PCI^{146,147}. Učestalost OSA među pacijentima sa koronarnom arterijskom bolešću je 30%.

4. Dijagnoza sindroma prestanka disanja u toku spavanja

Dijagnoza sindroma prestanka disanja u toku spavanja se postavlja

4.1 Sistematskim prikupljanjem podataka od pacijenata i porodice. Subjektivna procena pacijenata koji imaju preteranu pospanost, njihovog ukupnog spavanja, vremena i kvaliteta je u suprotnosti sa prikupljenim objektivnim podacima.

4.2 Skrining tehnike uključuju upitnike: Epworth skala pospanosti, Stanford upitnik, Berlinski upitnik, STOP i STOP- BANG upitnici¹⁴⁸ i skrining protokol stepena apneje (GASP) od kojih je Epworth skala pospanosti (ESS) široko korišćen upitnik radi subjektivne procene dnevne pospanosti. Pacijent je pitao da oceni verovatnoću dremanja ili padanja u san u osam uobičajenih situacija koje su uspavljujuće. Odgovori se vrednuju od 0 do 3, 0 znaci da u datoj situaciji nikada nije dremljiv niti pada u san, a 3 da postoji velika verovatnoća dremanja i pada u san. Situacije koje zahtevaju odgovore su sedenje i čitanje, gledanje TV, neaktivno sedenje na javnom mestu, kao putnik u kolima jedan sat bez pauze, popodnevni odmor, sedenje i pričanje sa nekim, mirno sedenje posle ručka bez uzimanja alkohola, u kolima kod stajanja u saobraćaju. Ukupan zbir 10 i više sugeriše potrebu dalje evaluacije. Na osnovu njihovih odgovora, pojedinci su stratifikovani u grupe "niskog rizika" ili "visokog rizika" koji zahtevaju otkrivanje uzroka ekscesivne pospanosti i upućivanje na polisomnografiju. Koriste se za skrining i noćna pulsna oksimetrija i kućna polisomnografija. Postoje portabilni kućni monitorinzi spavanja koji sadrže najmanje sedam kanala, uključujući EEG, EOG, EMG, EKG, mere protok vazduha, respiratorni napor i zasićenje kiseonikom¹⁴⁹.

4.3 Polisomnografija

Naziv polisomnografija (PSG) su dali 1974.g. Holandani Dement i Rainal1 da bi adekvatno opisali snimanje, analizu i interpretaciju više simultano fizioloških parametara tokom sna prema standardima i parametrima vodiča za polisomnografiju American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2005.g. Kompletna noćna polisomnografska studija u laboratoriji spavanja je metoda kojom se postavlja definitivna dijagnoza i procenjuje ozbiljnost OSA^{150,151}. Koriste se neinvazivna merenja vitalnih parametara tokom spavanja (EEG, EOG, EMG, EKG, pulsna oksimetrija, intenzitet disanja, pokreti zida grudnog koša i trbuha, pokreti nogu, protok vazduha kroz disajne puteve, i još niz dodatnih specijalnih merenja. Snimanje se provodi u specijalizovanim centrima za dijagnostiku poremećaja spavanja tokom noći, jer se značajni respiratorni poremećaji dešavaju pri prelazu iz jedne faze sna u drugu.

Polisomnografijom se vrši kvantifikacija raznih parametara koji su poremećeni tokom spavanja kao što su desaturacije kiseonika u arterijskoj krvi, efikasnost spavanja i AHI. Fragmentacija sna se može proceniti kao varijabilna dužina budnog stanja ili ekscitacije u EEG-u koje traje samo par sekundi (mikrobuđenje). Polisomnografski zapis omogućuje određivanje tipa i stepena težine poremećaja spavanja, na osnovu čega se preporučuje adekvatna terapija. Lečenje OSA se najefikasnije sprovodi neinvazivnom ventilacijom, koji obezbeđuju pozitivan pritisak u gornjem disajnom putu tokom disanja (Continuous Positive Airway Pressure-CPAP)¹⁵².

5. Ciljevi istraživanja

1. da se ispita prevalencija sistolne i dijastolne disfunkcije srčanih komora kod bolesnika sa sindromom prestanka disanja u toku spavanja
2. da se ispita povezanost težine sindroma prestanka disanja u toku spavanja i pojave rane dijastolne disfunkcije srčanih komora
3. da se ispita povezanost težine sindroma prestanka disanja u toku spavanja i pojave sistolne disfunkcije srčanih komora
4. da se ispita odnos dijastolne funkcije i stepena endotelne disfunkcije u bolesnika sa sindromom prestanka disanja u toku spavanja

6. Bolesnici i metode ispitivanja

- Studija je obuhvatala grupu od 161 bolesnika, oba pola, starosne dobi 25 do 80 godina sa dokazanom OSA koji su lečeni na pulmološkom odeljenju KBC “Bežanijska Kosa” u periodu od decembra meseca 2011.g. do kraja oktobra meseca 2013.g.
- Kontrolna grupa se sastojala od 81 osobe kod kojih je isključeno postojanje OSA.
- Bolesnici sa OSA su ispunjavali anamnestičke, kliničke i polisomnografske kriterijume za sindrom prestanka disanja u toku spavanja. Bolesnici su regrutovani uzastopno tokom bolničkog ispitivanja na pulmološkom odeljenju “KBC Bežanijska Kosa”.
- Studija je dizajnirana po tipu prospektivne studije preseka sa kontrolnom grupom.

Kriterijum za uključivanje: adultna populacija bolesnika sa polisomnografski potvrđenom OSA i AHI većim od 5/h.

Kriterijumi za isključivanje bolesnika su bili: istorija koronarne bolesti ili elektrokardiografske promene vezane za koronarnu bolest, pozitivan test opterećenja, pozitivan farmakološki stres test, pozitivan nalaz selektivne koronarne angiografije, centralna slip apneja, jasna sistolna disfunkcija (LVEF<50%), postojanje srčane insuficijencije, atrijska fibrilacija, valvularne bolesti srca, istorija hronične opstruktivne bolesti pluća ili astma, poznata oboljenja ili klinički značajno promenjeni laboratorijski parametri kao što su teška oboljenja jetre, i hronična bubrežna insuficijencija. Od 262 bolesnika koji su razmatrani, 161 bolesnik nije imao koronarnu bolest, što je potvrđeno i kod 21 bolesnika farmakološkim stres testom, kod dva bolesnika selektivnom koronarnom angiografijom i kod ostalih bolesnika testovima fizičkog opterećenja. Bolesnici kod kojih je dokazana koronarna bolest nisu uključeni u studiju.

Ispitivanje je planirano u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji (prema revidiranoj verziji iz 1983.g.) i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu i odobreno 24.11.2011.g. broj 29-XI-12.

- **U svih bolesnika sa suspektom OSA vršene su sledeće metode ispitivanja:**

6.1 Analiza anamnestičkih podataka, procena faktora rizika i klinički pregled

Po prijemu na odeljenje svakom pacijentu su uzimani detaljni anamnestički podaci o postojanju hrkanja, ekscesivne dnevne pospanosti i uzimani podaci od najbližih o postojanju prekida disanja tokom spavanja uz korišćenje pitanja iz upitnika na Epworthovoj skali pospanosti. Uzimana je detaljna anamneza u odnosu na faktore rizika, kako promenljive (pušenje, dijabetes, hipertenzija) i nepromenljive (pol, starost, hereditarna opterećenost). Svim bolesnicima je bio urađen fizikalni pregled srca i pluća. Prisustvo hipertenzije je bilo definisano istorijom bolesti i prethodnom dokumentacijom o tekućem uzimanju antihipertenziva ili sistolnim krvnim pritiskom većim od 140 mmHg, i dijastolnim krvnim pritiskom većim od 90 mmHg. Krvni pritisak je bio meren po preporukama Evropskog udruženja za hipertenziju i Evropskog udruženja kardiologa, u tri nezavisna merenja u sedećem položaju standardnim živinim sfingomanometrom (metodom po Riva–Rocci). Za analizu je uzimana prosečna vrednost iz tih merenja. Prisustvo šećerne bolesti je bilo definisano istorijom bolesti ili vrednostima jutarnje glikemije iznad 7 mmol/l, uzimanjem oralnih antidijabetika, ili primanjem insulina. Poređena je ukupna grupa ispitanika koja je obuhvatala i ispitanike sa dijabetesom, sa grupom ispitanika bez dijabetesa. Informacije o navikama pušenja su dobijane iz upitnika o ukupnom broju godina pušenja, i srednjeg broja popušanih cigareta tokom 24h. U odnosu na pušenje ispitanici su bili kategorizovani u tekuće i bivše pušače i one koji nikada nisu pušili. Svim bolesnicima je bila merena visina, težina i obim vrata. Gojaznost je procenjena na osnovu visine i težine pacijenta, određivanjem indeksa telesne mase ($BMI=kg/m^2$) van granica 18.5-24.9 kg/m^2 . Kao osobe sa preteranom telesnom težinom su smatrani pacijenti sa BMI 25-29.9 kg/m^2 , gojazni sa BMI 30 kg/m^2 ili više. Kriterijum hiperlipidemije, ukupni holesterol veći od 5.2

mmol/l, trigliceridi veći od 1.7 mmol/l. Određivana je vrednost triglicerida i holesterola 14h posle poslednjeg obroka tokom prvih 24h po prijemu.

6.2 Laboratorijski testovi Svim bolesnicima su urađene sledeće laboratorijske analize u biohemijskoj laboratoriji KBC “Bežanijska Kosa” merene standardnim metodama na biohemijskom analajzeru Ilab 650 (Instrumentation Laboratory, Milano, Italy): urea, kreatinin, mokraćna kiselina, nivo šećera u krvi, nivo holesterola, HDL, LDL i triglicerida, CRP, fibrinogena, i kompletna krvna slika. Mikroalbuminurija je kvantitativno određivana u prvom jutarnjem urinu, korišćenjem reagensa quantex MICROALBUMIN metodom turbidimetrije (Biokit, Barcelona, Spain) u biohemijskoj laboratoriji KBC „BežanijskaKosa“. Patološkim su smatrane vrednosti iznad 15mg/l.

6.3 Elektrokardiogram je bio urađen svim bolesnicima u miru na standardnom 12-kanalnom EKG aparatu Shiller Type AT-1, Switzerland. Analizirani su ritam i srčana frekvencija, i svi ostali elektrokardiografski parametri (osovina, amplituda R talasa, ST segment, T talas, atrio-ventrikularno i ventrikularno provođenje) kao i prisustvo ili odsustvo aritmija.

6.4 Teleradiografija srca i pluća je bila urađena svim bolesnicima da bi se registrovale promene u obliku i veličini srčane senke, i infiltrativne i zastoje promene na plućima.

6.5 Spirometrija je urađena svim bolesnicima standardnim testom u sedećem položaju na aparatu Spirometria FLOWSCREEN PRO–Jaeger SN 3811750 da bi se procenili parametri disajne funkcije uključujući FEV1, PEF sa kompletnom krivom protok-volumen u inspirijumu i ekspirijumu.

6.6 Gasne analize arterijske krvi su određivane na gasnom analizatoru Gem Premier 3000, Instrumentation Laboratory, Milano, Italy, tako što je uzorak arterijske krvi uziman neposredno po prijemu iz radijalne arterije iglenom punkcijom. Praćena su odstupanja od referentnih vrednosti za dobijene parametre pH i gasnih analiza: pH 7.35-7.45. PaO₂: 9.3 - 13.3 PaCO₂: 4.7-6.0 kPa SaO₂: 0.95-0.97. Pulsnom oksimetrijom su određivane u toku

noći minimalna i prosečna saturacija hemoglobina kiseonikom u okviru polisomnografskog ispitivanja i procenat vremena SaO₂ manje od 90% tokom spavanja.

6.7 Epworth skala pospanosti (ESS) Svi bolesnici su po prijemu ispunjavali upitnik Epworthove skale pospanosti (ESS)¹⁵³ radi subjektivne procene dnevne pospanosti i bili zamoljeni da odgovore na pitanja i ocene verovatnoću dremanja ili padanja u san u osam uobičajenih situacija koje su uspavljjuće. Odgovori su vrednovani od 0 do 3, sa ukupnim zbirom od 0 do 24. Skor ispod deset je smatran da postoji mala verovatnoća za postojanje poremećaja disanja, a veći od 10 je ukazivao na ekcesivnu dnevnu pospanost. Bolesnici koji su imali umerenu ili visoku kliničku sumnju da imaju poremećaj disanja tokom spavanja su upućivani na celonoćnu polisomnografiju.

6.8 Studija spavanja-celonoćna polisomnografija Svim ispitanicima je urađena kompletna polisomnografija na aparatu marke ALICE 5, Philips-Respironics na odeljenju pulmologije KBC "Bežanijska Kosa" u specijalnoj sobi za monitoring spavanja pod video nadzorom, gde je rađena kompletna polisomnografija koja je obuhvatala elektroencefalografiju, elektrookulografiju, tonus miškulature brade, elektromiografiju, EKG, pokrete grudnog koša i abdomena, trahealni mikrofoni za hrkanje, pokrete ekstremiteta i položaj tela prilikom spavanja, pulsnu oksimetriju i puls tranzit vreme (PTT). Arterijska saturacija hemoglobina kiseonikom je neprekidno beležena, merena je prosečna saturacija O₂, minimalna saturacija O₂ u trajanju od 2 sec i više. Protok vazduha je praćen korišćenjem senzora pritiska koji je stavljen na nos i senzora temperature na nos i usta. Kompjuterski nalaz je odmah analiziran. Prekidi disanja u snu (apneje) su bile definisane kao potpuni prekid inspiratornog protoka vazduha za najmanje 10 sekundi. Hipopneje su bile definisane kao smanjenje protoka vazduha (>50%) u trajanju od najmanje 10s povezane sa buđenjem ili desaturacijom oksihemoglobina od 3% ili više u odnosu na bazalnu liniju. Apneja-hipopneja indeks (AHI) je definisan kao broj apneja i/ili hipopneja na sat sna. Pacijenti sa AHI 5 ili više su smatrani da imaju OSA. AHI < 5 je definisan kao normalan. Na osnovu klasifikacije težine poremećaja disanja u toku spavanja prema Američkoj Akademiji za Medicinu Spavanja (AASM)^{4,5,6} koja se zasniva na broju epizoda apneja/hipopneja na sat tokom spavanja,

bolesnici su raspoređeni u tri grupe: grupa sa blagim (AHI 5-15), sa umerenim (AHI 16-30) i grupa sa teškim poremećajem disanja (AHI>30/h).

Tabela1. Klasifikacija AASM težine OSA prema AHI:

Grupa I Blaga OSA	AHI 5-15/h
Grupa II Umerena OSA	AHI 16-30/h
Grupa III Teška OSA	AHI >30/h

6.9 Ehokardiografski pregled rađen je svim ispitanicima nakon uključivanja u studiju u Ehokardiografskom kabinetu KBC «Bežanijska Kosa». Pregled je izvođen korišćenjem kompjuterizovanog aparata VIVID IV sondom od 3.5 MHz u standardnom levom bočnom položaju prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju (American Society of Echocardiography-ASE)¹⁵⁴. Korišćeni su standardni preseci: parasternalni, uzdužni presek četiri šupljine i dve šupljine i poprečni presek. Standardna merenja su urađena korišćenjem jednodimenzionalne ehokardiografije (M mod) u uzdužnom parasternalnom preseku i pomoću dvodimenzionalne ehokardiografije (2 D) u poprečnom i apikalnim presecima duž uzdužne i kratke ose leve i desne komore. Korišćenjem Doppler ehokardiografije je procenjen protok na mitralnom, trikuspidnom ušću, aorti i arteriji pulmonalis. Radi bolje vizualizacije ivica endokarda korišćen je sekundarni harmonik imaging. Analizirani su sledeći ehokardiografski parametri radi procene sistolne i dijasolne funkcije leve i desne komore:

6.9.1 Ehokardiografska procena globalne sistolne funkcije leve komore je urađena na osnovu globalnih i segmentnih parametara. Iz parasternalnog uzdužnog preseka dvodimenzionalnom i jednodimenzionalnom tehnikom izmereni su prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju (ASE) dimenzije srčanih šupljina: dijametar aorte, dimenzije leve pretkomore, enddijastolni dijametar leve komore (EDDLV), endsistolni dijametar leve komore (ESDLV), debljina interventrikularnog septuma i

zadnjeg zida u sistoli, debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida u diastoli (IVSd, PWd), enddiastolni dijametar desne komore (EDDRV), i određivani volumeni u telediastoli i telesistoli. Po preporuci Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju po Simpsonovoj metodi su određeni enddiastolni volumen leve komore (EDVLV), endsistolni volumen leve komore (ESVLV), udarni volumen (UV) i EF. Iz volumena leve komore su izračunavani udarni volumen i minutni volumen (MV), masa i ejskciona frakcija leve komore¹⁵⁵. Izračunavanje je vršeno po formulama: $UV=TDV-TSV$, $UV \times \text{FREKVENCA}=MV$, $EF= TDV-TSV/TDV$. Normalnom sistolnom funkcijom leve komore je smatrana ejskciona frakcija (EF) $\geq 55\%$. Masa leve komore (MLV) je izračunata na osnovu enddiastolnih dimenzija leve komore i debljine septuma i zadnjeg zida u diastoli po formuli Deveroa (*Devereux*) i Rajčeka (*Reichek*) prema Pen (*Penn*) konvenciji: $MLV=1,04 \times (LVDd+PWDd+IVSDd)^3-(LVDd)^3-13,6g$, a zatim je korigovana sa površinom tela (BSA) ispitanika. Indeks mase leve komore (MLVI) je dobijen standardizacijom mase leve komore u odnosu na površinu tela^{156,157,158}. Normalne gornje vrednosti za MLVI u odnosu na površinu tela su 110 g/m^2 za žene i 134 g/m^2 za muškarce. Normalna masa leve komore u žena je 115g, kod muškaraca 155g. Frakcija unutrašnjeg skraćenja leve komore (FS) je dobijena iz formule $FS= DD-SD/DD \times 100$, normalne vrednosti su 28% do 42%. Izračunavane su relativne vrednosti mase leve komore, kao indeks mase LV/BMI i indeks mase LV/BSA. Indeks telesne mase (BMI) je izračunavan po standardnoj fomuli koju je osmislio belgijski statističar Adolphe Quetelet (1796-1874), te je korišćen izraz Quetelet-ov index: $BMI(\text{kg/m}^2)=\text{Težina (kg)} / \text{Visina (m)}^2$. BSA predstavlja izračunatu površinu tela po formuli Mosteller-a koja predstavlja modifikovanu varijantu DuBois-ove formule, a ujedno se smatra najreprezentativnijom i najobjektivnijom: $BSA(\text{m}^2)=(\text{Visina(cm)} \times \text{Težina(kg)} / 3600)^{1/2}$. Izračunavana je relativna debljina zida (RWT) definisana kao $2 \times$ debljina zadnjeg zida/EDDLV prema preporukama ASE, vrednost veća od 0.42cm je označavana kao patološka hipertrofija. Izračunavan je indeks sposobnosti kontrakcije miokarda (MPI, Tei), kao količnik zbira vremena izovolumetrijske relaksacije (IVRT) i izovolumetrijske kontrakcije (IVCT) podeljen dužinom trajanja ejskcionog perioda leve komore (LVET), $MPI= IVRT+IVCT/LVET$.

Tabela 2. Referentne vrednosti dijametara, mase i volumena leve komore

Parametar	Normalne vrednosti
EDDLV (cm)	3.9-5.3 za žene 4.2-5.9 za muškarce
EDVLV (ml)	56-104 za žene 67-155 za muškarce
ESVLV (ml)	19-49 za žene 22-58 za muškarce
EF (%)	≥ 55
FS (%)	28-42
MLV (g)	≤ 115 za žene ≤ 155 za muškarce
MLVI (g/m ²)	≤ 110 za žene ≤ 134 za muškarce
RWT	< 0.42

6.9.2 Ehokardiografska procena globalne i regionalne sistolne funkcije leve komore je određivana pulsним tkivnim Dopplerom (TDI) iz apikalnog preseka četiri šupljine. Određivan je indeks miokardne performanse (MPI, Tei indeks), merene su amplitude i trajanja maksimalnih sistolnih tkivnih brzina S' u nivou mitralnog septalnog ($S'Sm$) i lateralnog anulusa ($S'Lm$) i izračunavane njihove srednje vrednosti¹⁵⁹.

Tabela 3. Normalne vrednosti sistolnih brzina merenih pulsним tkivnim Dopplerom na mitralnom anulusu

Parametar	Normalna vrednost
$S' Sm$ (cm/s)	> 8
$S' Lm$ (cm/s)	> 10

6.9.3 Ehokardiografska procena dijastolne funkcije leve komore je određivana pulsним Dopplerom i pulsним tkivnim Dopplerom¹⁶⁰.

Tabela 4. Normalne vrednosti parametara transmitralnog protoka merenih pulsним Dopplerom

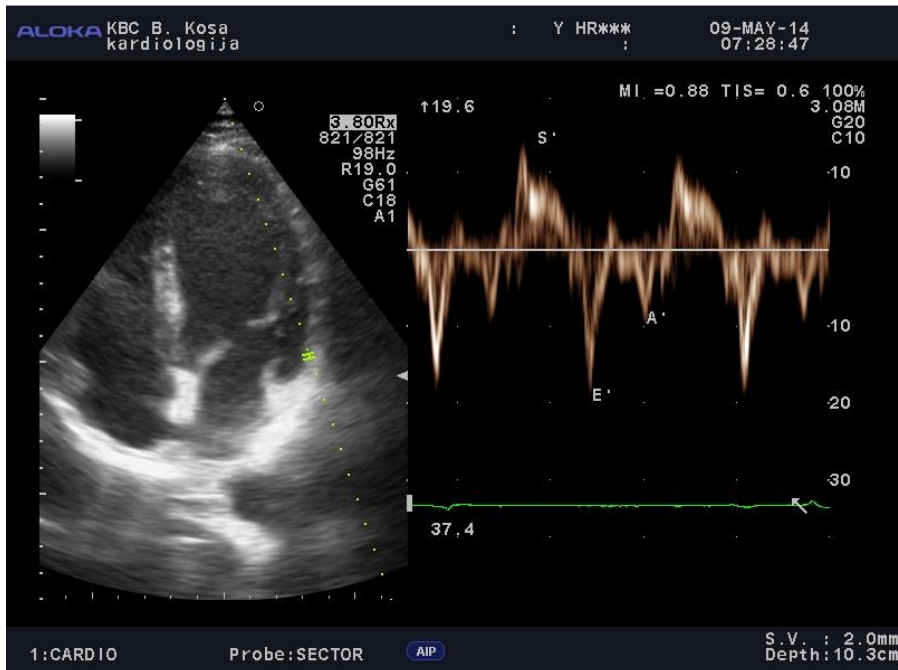
Parametar	Starost <41	Starost >55
E (cm/s)	76±19	63±11
A (cm/s)	69±17	52±9
E/A odnos	1-2	1.3±0.3
DCT (ms)	166±14	184±24
IVRT (ms)	51-83	73-101

6.9.4 Ehokardiografska procena globalne i regionalne dijastolne funkcije je određivana merenjem transmitralnog protoka pulsним Dopplerom (PW) iz preseka četiri šupljine sa vrha na kraju ekspirijuma sa pravcem snopa pulsного Dopplera koji je postavljan normalno u odnosu na ravan mitralnog prstena. Merene su brzine mitralnog dijastolnog protoka: rane maksimalne brzine E talasa i kasne maksimalne brzine A talasa, odnosa E/A, vremena deceleracije (DCT) i vremena izovolumetrijske relaksacije (IVRT). Kod bolesnika sa normalnom dijastolnom funkcijom je smatran odnos E/A veći od 1, DCT 160-200, IVRT 60-90, blagom dijastolnom disfunkcijom (I stepen) mitralni količnik E/A <0.8, DCT >200 ms, IVRT je >100 ms, anularni E' <8 cm/s, odnos E/E' <8 (septalni i lateralni). Kod pacijenata sa umerenom dijastolnom disfunkcijom (stepen II), mitralni E/A količnik je 0.8 do 1.5 (pseudonormalizacija) i smanjuje se za više od 50% tokom Valsalva manevra, E/E' (prosečni) količnik je 9 do 12, i E' <8 cm/s. Kod teške dijastolne disfunkcije (stepen III), restriktivno punjenje leve komore sa količnikom E/A ≥2, DT <160 ms, IVRT ≤60 ms, sistolna frakcija punjenja ≤40%, i prosečan E/E' odnos >13 (ili septalni E/E' ≥15 i lateralni E/E' >12). IVRT je mereno kao vreme od zatvaranja aortnih i početka otvaranja mitralnih

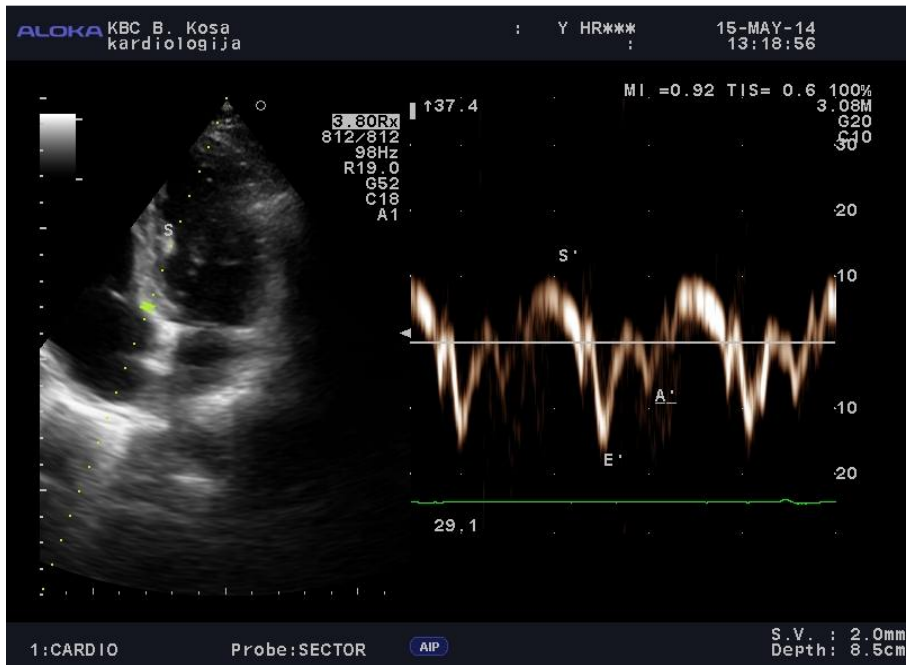
zalistaka. IVRT >110ms je tumačeno kao poremećaj relaksacije, <60ms kao povećan pritisak u levoj pretkomori.

Tabela 5. Parametri stepena dijastolne disfunkcije leve komore

Parametri	normalan	I stepen	II stepen	III stepen
E/A	1-2	<1	0.8-1.5	≥2
DCT (ms)	150-200	≥240	>240	<160
IVRT (ms)	60-95	≥100	≥100	≤80
E'Lm (cm/s)	≥10	<10	<10	<10
E'Sm (cm/s)	≥8	<8	<8	<8
E/E'Lm	≤8	≥9	9-12	>12
E/E'Sm	≤8	≥9	9-12	≥15
E/E'prosečan	≤8	≥9	9-12	>13



Slika 1. Normalan nalaz TDI na mitralnom lateralnom anulusu



Slika 2. Normalan nalaz TDI na bazalnom septumu

Pomoću TDI^{161,162} je izvršena evaluacija regionalne dijastolne funkcije postavljanjem zapreminskog uzorka u nivou lateralnog i septalnog mitralnog anulusa merenjem amplitude rane maksimalne dijastolne brzine (E') i amplitude i kasne maksimalne dijastolne brzine (A') na septumu i lateralnom anulusu, i izračunavana njihova prosečna brzina. Za vrednosti za lateralni $E' < 8.5$ cm/s i za septalni $E' < 8$ cm/s su smatrane u sklopu dijastolne disfunkcije. Kao najpouzdaniji parameter za procenu dijastolne funkcije odnos E/E' ¹⁶³ smo koristili za procenu pritiska punjenja leve komore. $E/E' \leq 8$ je smatran za normalan pritisak punjenja leve komore. Određivan je odnos E/E' (E' =srednja vrednost lateralnog i septalnog) > 13 kojim je definisan povećan pritisak punjenja leve komore, kao i odnos E/E' (lateralni) > 12 , i E/E' (septalni) > 15 . Za vrednost E/E' 8-15 dijagnoza dijastolne disfunkcije je smatrana ukoliko je izmeren indeks volumena leve pretkomore (LAVI) bio veći od 40 ml/m². Procena krutosti, stiffnes indeks leve komore (left ventricular stiffnes) je određivana na osnovu odnosa E/E' kao i odnosa ovog parametra i enddijastolne dimenzije leve komore ($E/E'/EDDLV$) i brzine napredovanja protoka krvi u lumenu leve komore kolor M-mod prikazom (MFP, Vp) od baze ka vrhu srca. Vp je merena kao nagib na mestu pojave prve boje u toku ranog dijastolnog punjenja leve komore na prelazu crne u crvenu boju na 4cm udaljenosti od ravni mitralnih kuspisa ka vrhu srca.

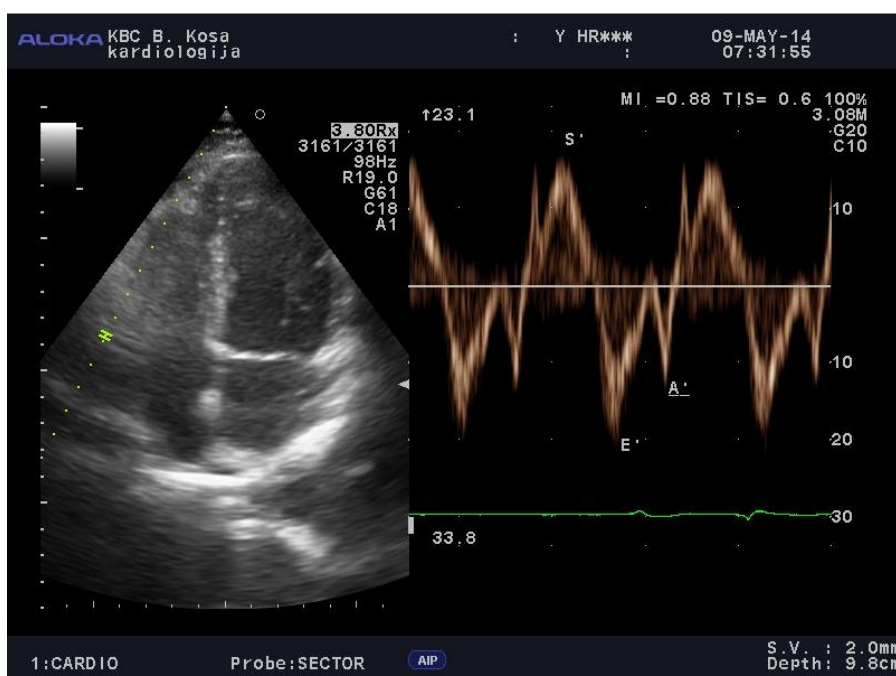
Tabela 6. Normalne i patološke vrednosti dijastolnih brzina merenih pulsним tkivnim Dopplerom (TDI) u nivou mitralnog anulusa

Parametar	Normalne vrednosti	Patološke vrednosti
E'Lm (cm/s) lateralnog	14.9 ± 3.5	<10
E'Sm (cm/s) septalnog	11.2 ± 1.9	<8
A' Lm (cm/s) lateralnog	6.6 ± 2.4	
A' Sm (cm/s) septalnog	7.8 ± 2.0	
E/E' (srednji)	≤8	≥9
E/E'Lm	≤8	≥9
E/E'Sm	≤8	≥9
Vp, MFP (cm/s)	>50	<45cm/s
E/Vp	<2.5	≥2.5

Vrednosti >50cm/s su smatrane normalnim, za vrednosti <45cm/s je smatrano da postoji dijastolna disfunkcija. Procena pritiska punjenja leve komore je određivana iz odnosa E/Vp ≥ 2.5 koji odgovara povećanom kapilarnom pritisku u plućima (PCWP> 15 mm Hg)^{163,164}. Iz odnosa E'/A' određivan je indeks regionalne dijastolne funkcije. Hemodinamska procena dijastolne funkcije je vršena određivanjem volumena leve pretkomore (LAV) pomoću "biplane area-length method" iz apikalnog preseka četiri šupljine na kraju sistole. LAV≥34ml/min^{165,166} je smatran patološkim. LAV je indeksiran prema BSA kao LAVI. Normalne vrednosti LAVI^{167,168} za oba pola su smatrane 22-28 ml/m². Određivan je indeks mase zida leve komore, ukoliko su vrednosti bile već od 122 g/m² kod žena i 149 g/m² kod muškaraca, može da ukaže na dijastolnu disfunkciju^{169,170,171}.

Tabela 7. Referentne i patološke vrednosti volumena leve pretkomore (LAV) i indeksa volumena (LAVI) po stepenima

Parametar	Normalna vrednost	Blago povećan	Umereno povećan	Značajno povećan
LAV (ml)	22-52	53-68	69-78	>78
LAVI (ml/m ²)	22-28	29-33	34-40	>40



Slika 3. Normalan nalaz TDI na trikuspidnom lateralnom anulusu.

6.9.5 Ehokardiografska procena sistolne funkcije desne komore Ehokardiografska procena sistolne funkcije desne komore je određivana merenjem veličine desne komore iz preseka četiri šupljine bazalnog, srednjeg i longitudinalnog dijametra na kraju dijastole, i merenjem u istom preseku desne komore u kratkoj i dugoj osi, u parasternalnoj dugoj osi, enddijastolnog dijametra izlaznog trakta desne komore (EDD RVOT u 2-D,M-mode), i u parasternalnoj kratkoj osi enddijastolnog i endsistolnog dijametra izlaznog trakta desne

komore. Za maksimalni dijаметar desne komore vrednosti > 42 mm na bazi, u medijalnom delu >35 mm, i longitudinalna dimenzija > 86 mm su ukazivale na dilataciju desne komore (RV)¹⁷².

Tabela 8. Mesta merenja i gornja granica referentnih vrednosti dimenzija i dijametara izlaznog trakta desne komore (RVOT).

Mesto merenja	Gornja granica referentnih vrednosti (cm)
Baza	≥4.2
Medijalni deo	≥3.7
Longitudinalna dimenzija	≥8.0
Iznad aortne valvule RVOT1	≥3.2
Iznad pulmonalne valvule RVOT2	≥2.7
Ispod plućne valvule	≥2.2

6.9.6 Ehokardiografska procena globalne sistolne funkcije desne komore Za procenu globalne sistolne funkcije desne komore određivani su anularni pokreti trikuspidne valvule tokom sistole (TAPSE), frakcionirana promena površine desne komore (FAC), indeks miokardne performanse (RVMPI), i ejekciona frakcija desne komore (EFRV). TAPSE smo određivali merenjem obima pokreta trikuspidnog anulusa prema apeksu u sistoli. Vrednosti 16-20 mm su smatrane normalne. Dobijene vrednosti MPI^{173,174} > 0.55 pulsni tkivnim Dopplerom su ukazivale na sistolnu disfunkciju desne komore. FAC je izračunavan kao količnik razlike enddijastolne površine i endsistolne površine desne komore i enddijastolne površine desne komore, $FAC: 100 \times (EDARV - ESARV) / EDARV$ ^{175,176} i izražen u procentima promene u površini desne komore. Normalna vrednost FAC je 56%±13. Vrednost FAC <45% je ukazivala na sistolnu disfunkciju. Za rano otkrivanje i procenu sistolne funkcije desne komore smo izračunavali isovolumetrijsku akceleraciju (IVA)^{177,178} kao količnik maksimalne brzine miokarda dobijene pulsni tkivnim Dopplerom tokom izovolumetrijske

kontrakcije (IVV) i vremena akceleracije (AT), $IVA=IVV/AT$ na bazalnom segmentu slobodnog zida desne komore. Kao normalna vrednost IVA je uzimana 1.8 ± 0.6 .

Tabela 9. Indeksi kontraktilnosti desne komore, funkcionalni parametri

Parametri	Normalne vrednosti
TAPSE (mm)	>16
FAC (%)	>45
S'Lt (cm/s)	>12
RVMPI	< 0.55
IVA (m/s^2)	1.8 ± 0.6

6.9.7 Ehokardiografska procena regionalne sistolne funkcije desne komore Regionalna sistolna funkcija desne komore je bila procenjena prema vodiču za desno srce Američkog i Evropskog ehokardiografskog udruženja iz 2010.g. pulsni tkivnim Dopplerom merenjem amplituda maksimalne sistolne brzine (S') na trikuspidnom lateralnom anulusu. Na regionalnu sistolnu disfunkciju desne komore je ukazivao $S' < 10 \text{ cm/s}$ ¹⁷⁹.

6.9.8 Ehokardiografska procena dijastolne funkcije desne komore Ehokardiografska procena dijastolne funkcije desne komore je vršena pomoću pulsno tkivnog Dopplera merenjem maksimalnih miokardnih brzina na lateralnom trikuspidnom anulusu u ranoj dijastoli (E') i kasnoj dijastoli (A'). Za normalne vrednosti su smatrane E' 12.9 ± 3.5 i A' 11.6 ± 4.1 . Određivana je regionalna dijastolna funkcija kao indeks regionalne dijastolne funkcije izražen kao srednja vrednost maksimalnih brzina iz odnosa E'/A'. Izračunavan je količnik dijastolne brzine E i rane dijastolne brzine na lateralnom trikuspidnom anulusu (E'Lt). Kao normalna vrednost je uzimana $E/E' > 6$, vrednost $E/E' < 6$ ¹⁸⁰ je označavala pritisak desne pretkomore $> 10 \text{ mmHg}$.

Tabela 10. Parametri dijastolne funkcije desne komore

Parametri	Normalne vrednosti
E (cm/s)	43±11
A (cm/s)	31±10
E'Lt (cm/s)	12.9 ± 3.5
A'Lt (cm/s)	11.6 ± 4.1
Odnos E/E'	< 6

Tabela 11. Stepeni dijastolne disfunkcije desne komore

Poremecena relaksacija	E/A <0.8	DT	E/E' >6
Pseudonormalizacija	E/A 0.8-2.1	DT	E/E' >6
Restriktivno punjenje	E/A >2.1	DT <120ms	E/E' >6

6.9.9 Ehokardiografska procena desne pretkomore Desna pretkomora je procenjena planimetrijski iz preseka sa vrha četiri šupljine merenjem longitudinalnog i transversalnog dijametra. Površina desne pretkomore (RA) je trasirana na kraju sistole komore. Uvećanje desne pretkomore je smatrano ako je površina RA >18 cm², dužina (glavna longitudinalna dimenzija) > 53mm i dijameter (mala dimenzija) RA > 44mm.

6.9.10 Brzine protoka na srčanim AV ušćima Brzine protoka na srčanim ušćima su merene pulsni Dopplerom (na mitralnom, trikuspidnom ušću i arteriji pulmonalis), a kontinuiranim na aortnom ušću. Gradijent na trikuspidnoj valvuli je dobijen upotrebom kontinuiranog Dopplera.

6.9.11 Test fizičkim opterećenjem Svim bolesnicima je pre uključivanja u studiju u zavisnosti od fizičkih mogućnosti urađen maksimalni test fizičkim kontinuiranim opterećenjem, protokol po Bruce-u, na pokretnoj traci marke Viasys, Healthcare, Respiratory Technologies sa progresivnim povećanjem nagiba i brzine trake u km/h, sve do maksimalnog opterećenja za životnu dob. Testom smo procenjivali funkcionalnu koronarnu rezervu, i isključili postojanje koronarne bolesti. Pacijent je za vreme testa praćen dvanaestokanalnim EKG-om uz snimanje EKG-a i merenje arterijskog krvnog pritiska na svakom stepenu opterećenja. Pozitivan test opterećenja je kategorisan horizontalnom ili nishodnom depresijom ST-segmenta ≥ 1 mm u trajanju od 60-80ms od tačke J (tj. 1.5-2 kvadratića na EKG traci), najmanje u tri sukcesivna QRS kompleksa. Pacijenti ograničenih fizičkih mogućnosti za ovaj test su upućivani na farmakološki stres test.

6.9.12 Stres-ehokardiografski test Dobutaminom (farmakološki stres-eho) je urađen na ultrazvučnom aparatu Aloka-Prosaund ALPHA 7 svim bolesnicima koji nisu bili podobni za test fizičkim opterećenjem. U testu je korišćen dobutamin kao farmakološki agens u cilju izazivanja ishemijske miokarda. Test je urađen po protokolu povećanja doze Dobutamina na svaka tri minuta prema telesnoj težini, visini i godinama života uz kontinuirano ehokardiografsko praćenje pokretljivosti segmenata i zidova miokarda leve komore i kontinuirani monitoring srčane frekvence, arterijskog krvnog pritiska i elektrokardiografskog zapisa. Dva pacijenta sa neodređenim nalazom testa su bila upućena na koronarografiju. Pozitivan test je bio određen ispadom ili smanjenom segmentnom pokretljivosti miokarda leve komore.

6.9.13 Selektivna koronarna angiografija je bila urađena kod dva bolesnika korišćenjem femoralnog pristupa i standardne Judkins tehnike. U naša dva bolesnika ovo ispitivanje je izvršeno u prvih sedam dana po prijemu. Praćen je odnos broja i procenata zapušnosti arterija tri glavna krvna suda i njihovih grana, postojanje kolaterala i opstrukcije glavnog stabla leve koronarne arterije. Oba bolesnika su imala uredan nalaz koronarografije i uključena su u studiju.

6.9.14 Test endotel zavisne vazodilatacije-brahijalni test Za kliničku procenu endotelne funkcije svim bolesnicima je urađeno ispitivanje endotelne funkcije metodom vazodilatacije brahijalne arterije izazvane protokom (flow-mediated dilation, FMD) na kompjuterizovanom ultrazvučnom aparatu VIVID IV, linearnom sondom od 7.5 MHz. Tokom istraživanja ispitanici su ležali na leđima. Brahijalna arterija je skenirana longitudinalno na 3 do 5 cm iznad antekubitalne jame. Test je rađen tako da se nakon bazičnog merenja dijametra brahijalne arterije desne ruke prekidao protok u brahijalnoj arteriji uz pomoć manžetne svingomanometra koja je bila stavljena na podlakticu i naduvavana do 50mmHg iznad vrednosti sistolnog krvnog pritiska bolesnika u trajanju od pet minuta. Po brzom izduvavanju manžetne svingomanometra ponovo je uspostavljan protok i dolazilo je do uspostavljanja reaktivne hiperemije. Nakon jednog minuta je ponovo urađeno merenje dijametra brahijalne arterije koji se normalno povećava do 20% i više. Smanjen ili odsutan odgovor je pokazivao na postojanje endotelne disfunkcije, tj endotel zavisne vazodilatacije. Nakon mirovanja od 10 minuta ponovo je meren dijametar brahijalne arterije i potom data lingvaleta Nitroglicerina od 0.5mgr (endotel-nezavisan vazodilatator). Posle tri minuta je ponovo meren dijametar brahijalne arterije. Razlika vrednosti merenja ova dva dijametra brahijalne arterije pre i posle nitroglicerina je ukazivala na postojanje i stepen endotel nezavisne vazodilatacije ili nitroglicerinom posredovane vazodilatacije endotela. Protokom posredovana dilatacija i gliceriltrinitratom indukovana dilatacija dobijene su kao procentualne promene u dijametri arterije pre i posle ishemije i gliceriltrinitrata koja je određena prema formuli: $FMD = [(D_{maks} - D_{baz}) / D_{baz}] \times 100$ (izraženo u procentima). Neka istraživanja su smatrala da dilatacija brahijalne arterije >10% ukazuje na očuvanu endotelnu funkciju. U skladu sa tim naši bolesnici su bili raspoređeni u tri grupe zavisno da li je dilatacija bila veća ili manja od 10%, na grupu sa endotelnom disfunkcijom, grupa sa očuvanom endotelnom funkcijom srednjih vrednosti FMD 10,3–19% i veće od 20% koje su smatrane normalnim^{182,183}.

6.10 Kontrolna grupa Kontrolnu grupu su činili ispitanici kod kojih je isključena OSA i koronarna bolest. Pre uključivanja u studiju su uzimani detaljni anamnestički podaci u smislu postojanja hrkanja, ekscesivne dnevne pospanosti i faktora rizika. Svi ispitanici su ispunjavali Epworth-ov upitnik (ESS). Ispitanici kod kojih nije postojao nijedan klinički znak ili sumnja na OSA su uzimani u studiju. Urađene su im laboratorijske analize, transtorakalni ehokardiografski pregled, brahijalni test i EKG. Testom opterećenja na pokretnoj traci po standardnim kriterijumima (Bruce protokol) je isključena koronarna bolest.

7. Statističke metode

Prikupljeni podaci u ovoj studiji su statistički obrađeni i analizirani korišćenjem deskriptivnih i analitičkih statističkih metoda.

Od primenjenih deskriptivnih statističkih metoda korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- mere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije).

Od primenjenih analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike i analiza povezanosti.

Korišćeni parametrijski testovi:

- T test za testiranje razlike
- analiza varijanse (ANOVA)

Korišćeni neparametrijski testovi:

- Hi- kvadrat test
- Mann-Whitney U test

Za analiziranje povezanosti korišćena je Spirmanova i Pirsonovan korelaciona analiza. Takođe, u istu svrhu korišćena je linearna regresiona analiza, univarijantna i multivarijantna.

Svi rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM, korporacija) softverskom paketu.

8. Rezultati ispitivanja

8.1 Karakteristike ispitanika i analiza opštih parametara

U ovoj studiji je obuhvaćeno ispitivanjem 161 ispitanika lečenih na odeljenju pulmologije KBC „Bežanijska Kosa“ koji su imali dokazan sindrom OSA i isključenu koronarnu bolest i 81 ispitanika kod kojih je isključen OSAS i koronarna bolest i koji su sačinjavali kontrolnu grupu.

Prosečna starost ispitanika po grupama prikazana je u tabeli 12.

Tabela 12. Prosečna starost ispitanika

Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
Kontrolna	49.4	9.9	48.0	29	76	0.092
OSAS	51.9	11.1	54.0	25	75	

Na osnovu rezultata T testa utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa po prosečnoj starosti ($t = -1.692$; $p = 0.092$) i ova razlika kako u prosečnoj vrednosti tako i u varijabilitetu je mala.

Analizirani su opšti parametri ispitanika iz OSAS i kontrolne grupe telesna visina (TV), telesna težina (TT), površina tela (BSA), i prikazani u tabeli 13.

Tabela 13. Analiza opštih parametara ispitanika i kontrolne grupe zdravih

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P vrednost
TV (cm)	kontrolna	174.5	9.8	175.0	150.0	195.0	0.804
	OSAS	174.8	9.7	176.0	154.0	194.0	
TT (kg)	kontrolna	76.4	12.5	77.5	52.0	110.0	<0.001
	OSAS	98.9	21.3	98.0	60.0	170.0	
BSA (m ²)	kontrolna	1.91	0.19	1.90	1.49	2.34	<0.001
	OSAS	2.13	0.25	2.14	1.59	2.84	

Ispitanici iz obe grupe se nisu statistički značajno razlikovali po telesnoj visini ($t = -0.248$; $p = 0.804$), dok su ispitanici iz OSAS grupe u proseku imali statistički visoko značajno veću telesnu težinu ($t = -10.179$; $p < 0.001$) i telesnu površinu ($t = -6.750$; $p < 0.001$).

Distribucija pacijenata ispitivanih grupa prema anamnestičkim podacima u odnosu na pušenje prikazana je u tabeli 14.

Tabela 14. Analiza anamnestičkih podataka u vezi sa pušenjem

		Grupa				P
		Kontrolna		OSAS		
		N	%	N	%	
Pušenje	ne	59	72.8%	103	64%	<0.001
	da	22	27.1%	58	36.0%	
Pušački staž		21.8±7.7		22.9±10.1		0.664
Broj cigareta na dan		14.0±6.7		22.0±10.3		<0.001

Uočena razlika između ispitivanih grupa prema navici pušenja je statistički visoko značajna ($X^2=22.82$; $p<0.001$), sa znatno većim udelom aktivnih i bivših pušača u OSAS grupi u odnosu na kontrolnu grupu. Po pitanju trajanja pušačkog staža ($Z= -0.434$; $p=0.664$) nije bilo značajne razlike, ali je utvrđena statistički visoko značajna razlika između ispitivanih grupa po pitanju prosečnog broja konzumiranih cigareta dnevno ($Z= -3.612$; $p<0.001$). Ispitanici u OSAS grupi su konzumirali značajno veći broj cigareta na dan (Tabela 14.).

8.1.1 Učestalost dijabetesa i hipertenzije

U tabeli 15. je učinjena analiza prisutnosti dijabetesa (DM) i hipertenzije (HTA) u ispitanika sa sindromom OSA i kontrolnoj grupi.

Tabela 15. Učestalost dijabetesa i hipertenzije

		Grupa				P
		Kontrolna		OSAS		
		N	%	N	%	
DM	ne	81	100.0%	127	78.9%	<0.001
	da	0	0.0%	34	21.1%	
HTA	ne	76	93.8%	62	38.5%	<0.001
	da	5	6.2%	99	61.5%	

Postoji visoko statistički značajna veća učestalost dijabetesa i hipertenzije u grupi ispitanika sa sindromom OSA u odnosu na kontrolnu grupu ($X^2=19.47$; $p<0.001$ i $X^2=67.03$; $p<0.001$) što je i prikazano je u tabeli 15.

8.1.2 Analiza prosečnih vrednosti glikemija, urea, kreatinina i acidum uricum

Analiza vrednosti glikemija, urea, kreatinina i acidum uricum u pogledu prosečnih vrednosti u serumu ispitanika u OSAS i kontrolnoj grupi prikazane su u tabeli 16.

Tabela 16. Glikemija, urea, kreatinin i acidum uricum po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
Glikemija (mmol/l)	kontrolna	5.1	0.5	5.1	3.8	6.7	<0.001
	OSAS	5.9	1.6	5.5	4.1	14.7	
Urea (mmol/l)	kontrolna	5.3	1.3	5.3	2.4	8.1	0.438
	OSAS	5.5	1.6	5.5	1.9	12.4	
Kreatinin (μmol/l)	kontrolna	86.2	16.4	83.3	49.0	138.4	0.018
	OSAS	91.6	16.2	91.5	43.0	158.4	
Ac. uricum (μmol/l)	kontrolna	251.0	73.4	235.0	128.0	454.0	<0.001
	OSAS	319.1	92.1	308.0	41.7	700.0	

Utvrđena je statistički značajna razlika u pogledu vrednosti kreatinina u OSAS grupi ($t = -2.385$; $p = 0.018$), i statistički visoko značajna razlika u pogledu vrednosti glikemija i nivoa acidum uricum koje su bile više u OSAS grupi u odnosu na kontrolnu grupu ($t = -5.502$; $p < 0.001$ i $t = -5.700$; $p < 0.001$). Urea se nije statistički značajno razlikovala između grupa ($t = -0.798$; $p = 0.438$).

8.1.3 Analiza vrednosti CRP, fibrinogena i mikroalbuminurije

Analiza prosečnih vrednosti CRP, fibrinogena i mikroalbuminurije u serumu ispitanika u grupi sa sindromom OSA u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe je prikazana u tabeli 17.

Tabela 17. Prosečne vrednosti CRP, fibrinogena i mikroalbuminurije po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
CRP	kontrolna	2.26	2.64	0.72	0.01	9.90	<0.001
	OSAS	5.73	6.06	5.00	0.00	49.10	
Fibrinogen	kontrolna	3.15	0.63	3.10	1.00	4.90	<0.001
	OSAS	3.71	0.88	3.70	2.20	9.70	
Mikroalb.	kontrolna	3.11	4.22	2.00	0.00	21.00	<0.001
	OSAS	10.80	19.18	5.00	0.00	145.00	

Ispitanici u OSAS grupi imali su više prosečne vrednosti oba markera inflamacije, kao i više vrednosti mikroalbuminurije u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe. Statistički visoko značajne razlike su uočene po pitanju vrednosti CRP-a ($Z = -5.340$; $p < 0.001$), fibrinogena ($t = -5.011$; $p < 0.001$) i mikroalbuminurije ($Z = -5.556$; $p < 0.001$).

8.1.4 Analiza lipidnog profila

Analiza vrednosti holesterola i triglicerida u serumu data je u tabeli 18. Tabela 18 detaljno prikazuje uočenu veću učestalost dislipidemije u OSAS grupi u odnosu na kontrolnu grupu.

Tabela 18. Razlike u nivoima lipida po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
Holesterol (mmol/l)	kontrolna	5.79	1.13	5.67	3.22	8.60	0.127
	OSAS	6.05	1.27	5.97	2.87	10.90	
HDL (mmol/l)	kontrolna	1.48	0.32	1.49	0.90	2.70	<0.001
	OSAS	1.23	0.30	1.20	0.51	2.09	
LDL (mmol/l)	kontrolna	3.76	0.98	3.61	1.57	6.44	0.472
	OSAS	3.85	0.97	3.74	1.09	7.59	
Trigliceridi (mmol/l)	kontrolna	1.28	0.88	1.16	0.46	7.74	<0.001
	OSAS	2.23	1.78	1.73	0.71	18.00	
			Da n(%)		Ne n(%)		
Hiperlipid.	kontrolna		55 (67.9%)		26 (32.1%)		0.065
	OSAS		122 (75.8%)		39 (24.2%)		
Hiper Tg	kontrolna		17 (20.1%)		64 (79.9%)		<0.001
	OSAS		80 (49.7%)		81 (50.3%)		

Analizom dobijenih podataka u grupi ispitanika sa OSAS kod 122 ispitanika je bila povećana vrednost ukupnog holesterola, kod 102 LDL, i triglicerida u 80, a vrednosti HDL holesterola ispod referentnih vrednosti je imalo 122 ispitanika. Kao što je prikazano u tabeli 17, uočena je veća učestalost hiperlipidemije i hipertrigliceridemije u OSAS grupi u odnosu na kontrolnu. Po pitanju razlika u koncentracijama ukupnog i LDL holesterola između OSAS i kontrolne grupe ispitanika, nije utvrđena statistički značajna razlika ($t = -1.530$; $p = 0.127$ i $t = -0.720$; $p = 0.472$). Statistički visoko značajna razlika je utvrđena po pitanju nižih vrednosti HDL holesterola ($t = 5.710$; $p < 0.001$) i viših vrednosti triglicerida ($Z = -7.082$; $p < 0.001$) kod ispitanika u OSAS grupi. Razlika u učestalosti hiperlipidemije nije bila

statistički značajna ($X^2=3.417$; $p=0.065$), dok je razlika u učestalosti hipertrigliceridemije bila statistički visoko značajna ($X^2=29.905$; $p<0.001$).

U tabeli 19 je prikazana analiza prosečnih vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ispitanika OSAS i kontrolne grupe.

Tabela 19. Prosečne vrednosti sistolnog (SBP) i dijastolnog (DBP) arterijskog krvnog pritiska po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
SBP (mmHg)	Kontrolna	119.6	10.7	120	100	150	<0.001
	OSAS	132.6	14.0	130	100	190	
DBP (mmHg)	Kontrolna	77.6	6.8	80	70	100	<0.001
	OSAS	82.9	9.2	80	60	120	

Uočene razlike po pitanju arterijskog krvnog pritiska bile su statistički visoko značajne. Ispitanici u OSAS grupi imali su više prosečne vrednosti i sistolnog ($t= -7.884$; $p<0.001$) i dijastolnog krvnog pritiska ($t= -4.896$; $p<0.001$) što je prikazano u tabeli 19.

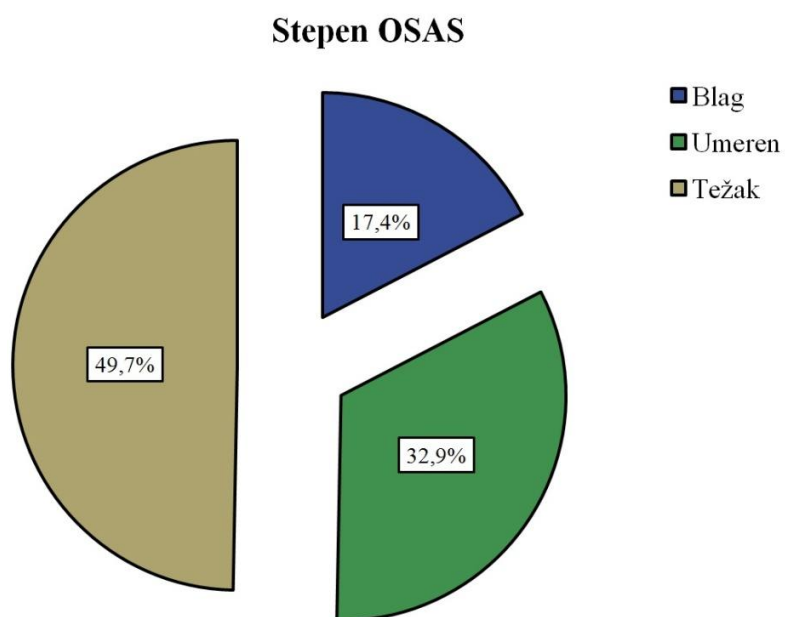
8.2 Analiza polisomnografskog nalaza, stepen težine OSAS i ostale karakteristike OSAS grupe

Na osnovu klasifikacije težine poremećaja disanja u toku spavanja prema Američkoj Akademiji za Medicinu Spavanja (AASM) koja se zasniva na broju epizoda apneja/hipopneja na sat tokom spavanja, ispitanici su raspoređeni u tri grupe. U grupi ispitanika sa blagim stepenom OSAS je bio najmanji broj ispitanika 28 (17.4%), u grupi sa umereno teškim 53 (32.9%), a u grupi ispitanika sa teškim oblikom OSAS je bio najveći broj 80 (49.7)%.

U tabeli 20. je prikazana distribucija ispitanika iz OSAS grupe prema stepenu OSAS, a ova distribucija je prikazana i grafikonom 1.

Tabela 20. Distribucija ispitanika prema stepenu OSAS

	N	%
Blag	28	17.4
Umeren	53	32.9
Težak	80	49.7
Ukupno	161	100.0



Grafikon 1. Distribucija ispitanika prema stepenu OSAS

U tabeli 21. prikazani su rezultati polisomnografskog ispitivanja ispitanika OSAS grupe.

Tabela 21. Rezultati polisomnografije

	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
AHI	36.0	21.5	32.3	6.0	111.4
Prosečna SaO ₂ (%)	91.8	4.3	93.0	75	97
ODI	32.5	26.8	22.7	0.8	122.5
Najniža SaO ₂ ≥ 2sec (%)	73.0	16.1	79	0	93
Epworth skor	12.3	6.1	13	1	26
AI	20.7	17.0	14.2	0.5	65.7
% vremena SaO ₂ ≤ 90%	20.6	22.3	10.0	0.0	74.2
Prosečna srčana frekvencija	77.8	80.1	65.7	52.3	65.7
PO ₂	10.1	1.5	10.3	5.7	13.3

AHI: apneja-hipopneja indeks; AI: apneja indeks; ODI: indeks desaturacije kiseonika; PO₂: parcijalni pritisak kiseonika

Iz rezultata polisomnografije prikazanih na tabeli 21., prosečan AHI je bio 36, prosečna saturacija kiseonika 91.8%, prosečan ODI (indeks desaturacije kiseonika) 32.5 i maksimalni 122.5, prosečan procenat vremena sa saturacijom kiseonika manjom od 90% je bio 20.6, a maksimalni 74.2.

Pauze duže od pet minuta sa SaO₂ < 88% uočene su kod 5.6% ispitanika (n=9), a PO₂ ispod normale (11.1 kPa) kod 60.1% (n=98).

8.3 Analiza ehokardiografskih parametara ispitanika

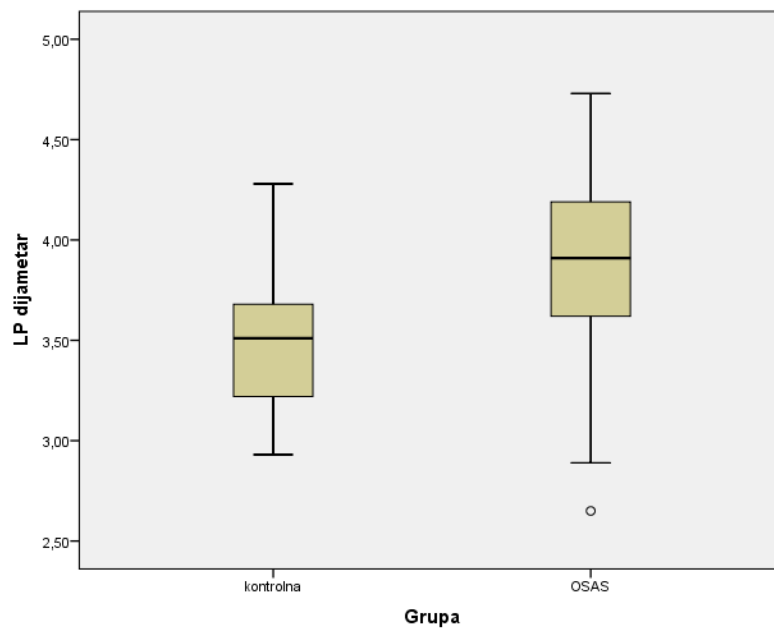
8.3.1 Ehokardiografski parametri, dijametar aorte, leve prekomore i njihov relativni odnos

Razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika po pitanju prosečnih vrednosti dijametara LA i Ao i odnosa LA/Ao prikazane su u tabeli 22.

Tabela 22. Prosečne vrednosti dijametara Ao i LA i odnosa LA/Ao po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
Ao (cm)	kontrolna	3.20	0.32	3.22	2.36	4.20	<0.001
	OSAS	3.42	0.35	3.38	2.65	5.05	
LAD (cm)	kontrolna	3.50	0.31	3.51	2.93	4.28	<0.001
	OSAS	3.89	0.41	3.91	2.65	4.73	
LA/Ao odnos	kontrolna	1.10	0.13	1.09	0.78	1.71	0.047
	OSAS	1.14	0.14	1.15	0.74	1.49	

Po pitanju vrednosti dijametara aorte ($t = -4.675$; $p < 0.001$) i dijametara leve prekomore ($t = -8.098$; $p < 0.001$) uočene razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika su statistički visoko značajno veće kod ispitanika sa sindromom OSA. Odnos LA/Ao je statistički značajno veći ($t = -2.000$; $p = 0.047$), u grupi ispitanika sa OSAS u odnosu na kontrolnu grupu. Razlika u prosečnim vrednostima dijametara LA između grupa prikazana je i grafički u grafikonu 2.



Grafikon 2. Prosečna vrednost dijametra LA po grupama

8.3.2 Standardne mere leve komore, LVEDD, LVESD, IVSd i PWd

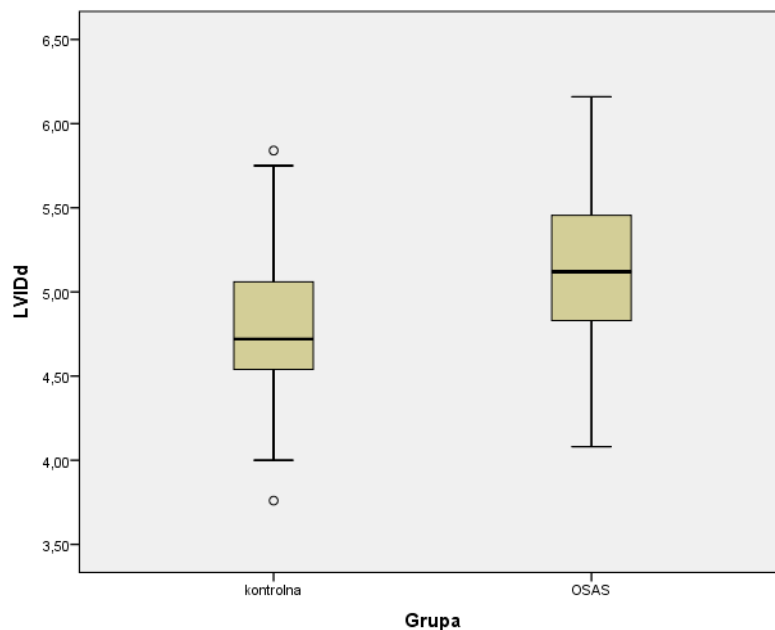
Tabela 23. prikazuje razlike između OSAS (161) i kontrolne grupe (81) ispitanika po pitanju prosečnih vrednosti dijametara leve komore u dijastoli i sistoli (LVEDD, LVESD), i debljine septuma i zadnjeg zida u dijastoli (IVSd i PWd).

Tabela 23. Prosečne vrednosti LVEDD, LVESD, IVSd i PWd ispitanika OSAS i kontrolne grupe

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
LVEDD (cm)	Kontrolna	4.78	0.42	4.72	3.76	5.84	<0.001
	OSAS	5.13	0.48	5.12	4.08	6.16	
LVESD (cm)	Kontrolna	3.06	0.41	3.11	2.01	3.91	<0.001
	OSAS	3.25	0.40	3.28	2.19	4.14	
IVSd (cm)	Kontrolna	0.97	0.13	0.98	0.69	1.43	<0.001
	OSAS	1.11	0.14	1.11	0.75	1.46	
PWd (cm)	Kontrolna	0.94	0.11	0.94	0.69	1.36	<0.001
	OSAS	1.06	0.14	1.05	0.69	1.49	

Uočene su statistički visoko značajne razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika po pitanju vrednosti dijametra leve komore u dijastoli (LVEDD) ($t = -5.430$; $p < 0.001$), i dijametra leve komore u sistoli (LVESD) ($t = -3.475$; $p = 0.001$), zatim debljine septuma u dijastoli (IVSd) ($t = -7.579$; $p < 0.001$) i debljine zadnjeg zida u dijastoli (PWd) ($t = -6.399$; $p < 0.001$) u korist grupe OSAS ispitanika.

Razlika u prosečnim vrednostima dijametra leve komore u dijastoli između grupa prikazana je i grafički u grafikonu 3.



Grafikon 3. Prosečna vrednost LVEDD po grupama

Razlike između OSAS (161) i kontrolne grupe ispitanika (81) po pitanju prosečnih vrednosti parametara mase leve komore (MLV) i indeksa mase leve komore (MLVI) prikazane su u tabeli 24.

Tabela 24. Vrednosti za MLV i MLVI po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
MLV (g)	kontrolna	189.16	55.24	182.10	88.03	389.10	<0.001
	OSAS	257.22	83.10	238.10	116.80	644.70	
MLVI (g/m ²)	kontrolna	98.09	22.52	94.42	56.65	207.30	<0.001
	OSAS	120.68	32.63	113.80	60.67	246.50	

Vrednosti MLV ($t = -7.489$; $p < 0.001$) i MLVI g/m² ($t = -6.217$; $p < 0.001$) bile su statistički visoko značajno veće u ispitanika sa OSAS u odnosu na kontrolnu grupu.

8.3.3 Volumen leve pretkomore (LA Vol) i indeks volumena leve pretkomore (LAVI)

Tabela 25. prikazuje razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika po pitanju prosečnih vrednosti volumena leve pretkomore (LA Vol) i indeksa volumena leve pretkomore (LAVI)

Tabela 25. Prosečne vrednosti za LA Vol i LAVI

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
LA Vol (ml)	kontrolna	48.44	14.91	49.00	4.69	81.04	<0.001
	OSAS	61.84	17.69	59.34	20.01	117.77	
LAVI (ml/m ²)	kontrolna	25.35	7.54	24.93	2.71	40.34	<0.001
	OSAS	29.15	8.49	27.96	10.53	65.68	

Po pitanju vrednosti LA volumena ($t = -5.758$; $p < 0.001$) i LAVI ($t = -3.352$; $p = 0.001$) razlike između ispitanika OSAS i kontrolne grupe bile su statistički visoko značajno veće u ispitanika OSAS grupe u odnosu na kontrolnu.

8.3.4 Ehokardiografski parametri globalne sistolne funkcije leve komore

U tabeli 26. su prikazane prosečne vrednosti ejectiveske frakcije (EF) i frakcije skraćanja (FS) ispitanika iz OSAS (161) i kontrolne grupe (81).

Tabela 26. Prosečne vrednosti EF i FS po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
EF (%)	kontrolna	65.91	7.26	66.0	51	85	0.646
	OSAS	65.47	6.72	65.0	48	84	
FS (%)	kontrolna	36.51	5.89	36.0	26	53	0.771
	OSAS	36.29	5.37	36.0	24	53	

Grupe ispitanika se nisu značajno razlikovale u prosečnim vrednostima EF % (t=0.459; p=0.646), i FS % (t=0.291; p=0.771).

8.3.5 Ehokardiografski parametri globalne dijastolne funkcije leve komore, transmitralni protok u grupi ispitanika sa sindromom OSA (161) prema kontrolnoj grupi (81)

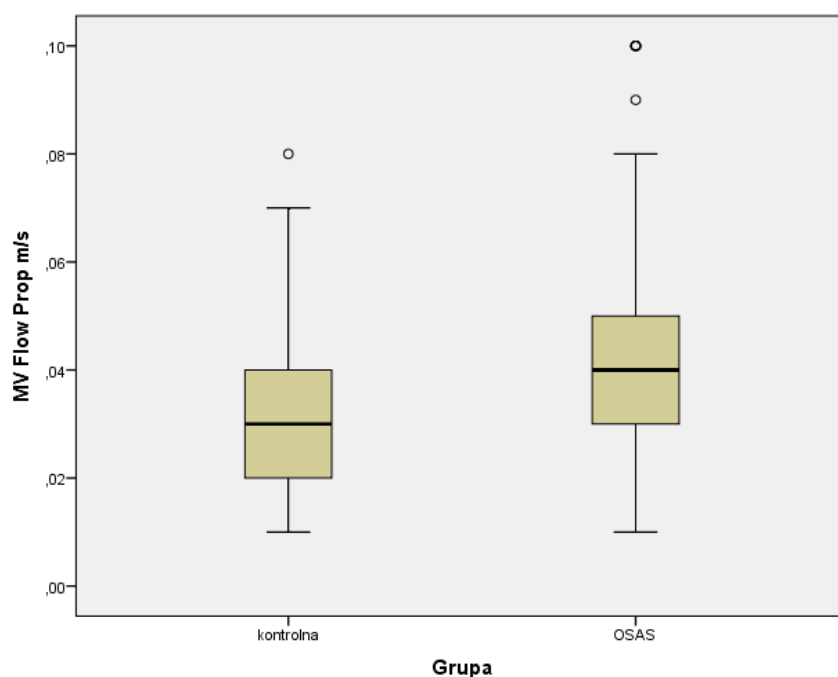
Tabela 27. prikazuje prosečne vrednosti ehokardiografskih parametara transmitralnog protoka peak E MV, peak A MV, DCT, MV Adur, MVFP i IVRT, ispitanika OSAS i kontrolne grupe i razlike u prosečnim vrednostima odnosa E/A

Tabela 27. Prosečne vrednosti za peak E MV, peak A MV, DCT, MV Adur, MVFP i IVRT i vrednosti za odnos E/A po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
E MV (m/s)	kontrolna	0.79	0.13	0.79	0.50	1.07	0.011
	OSAS	0.73	0.15	0.73	0.43	1.35	
A MV (m/s)	kontrolna	0.68	0.13	0.67	0.44	1.06	<0.001
	OSAS	0.77	0.16	0.77	0.42	1.40	
DCT (ms)	kontrolna	218.27	49.42	207.00	131	380	0.014
	OSAS	235.44	50.57	236.00	97	388	
E/A odnos	kontrolna	1.19	0.27	1.19	0.66	1.82	<0.001
	OSAS	0.98	0.27	0.92	0.47	1.89	
MV Adur (ms)	kontrolna	140.72	23.85	135	95	215	0.157
	OSAS	145.60	25.34	143	90	226	
IVRT (ms)	kontrolna	85.96	6.51	87	71	103	0.002
	OSAS	89.72	11.56	87	48	121	
MVFP (m/s)	kontrolna	0.03	0.01	0.03	0.01	0.08	<0.001
	OSAS	0.04	0.01	0.04	0.01	0.10	

Iz tabele 27. se vidi da je prosečna vrednost peak E MV ($t=2.575$; $p=0.011$) statistički značajno manja, dok je prosečna vrednost DCT statistički značajno većih vrednosti ($t= -2.474$; $p=0.014$) u grupi ispitanika sa OSAS. Po pitanju vrednosti peak A MV razlike između OSAS i kontrolne grupe su statistički visoko značajne ($t= -4.166$; $p<0.001$), dok se grupe ispitanika nisu značajno razlikovale u prosečnim vrednostima MV Adur ($t= -1.419$; $p=0.157$). Po pitanju vrednosti odnosa E/A ($t=5.352$; $p<0.001$) i IVRT ($t= -3.184$; $p=0.002$) uočene razlike između OSAS i kontrolne grupe su bile statistički visoko značajne. Takođe,

uočena razlika u prosečnim vrednostima MVFP ($t = -4.702$; $p < 0.001$) je bila statistički visoko značajno veća u ispitanika OSAS grupe. Ova razlika je prikazana i u grafikonu 4.



Grafikon 4. Prosečna vrednost MVFP po grupama

8.3.6 Parametri regionalne sistolne i dijastolne funkcije leve komore dobijeni pulsним tkivnim Dopplerom (Tissue Doppler)

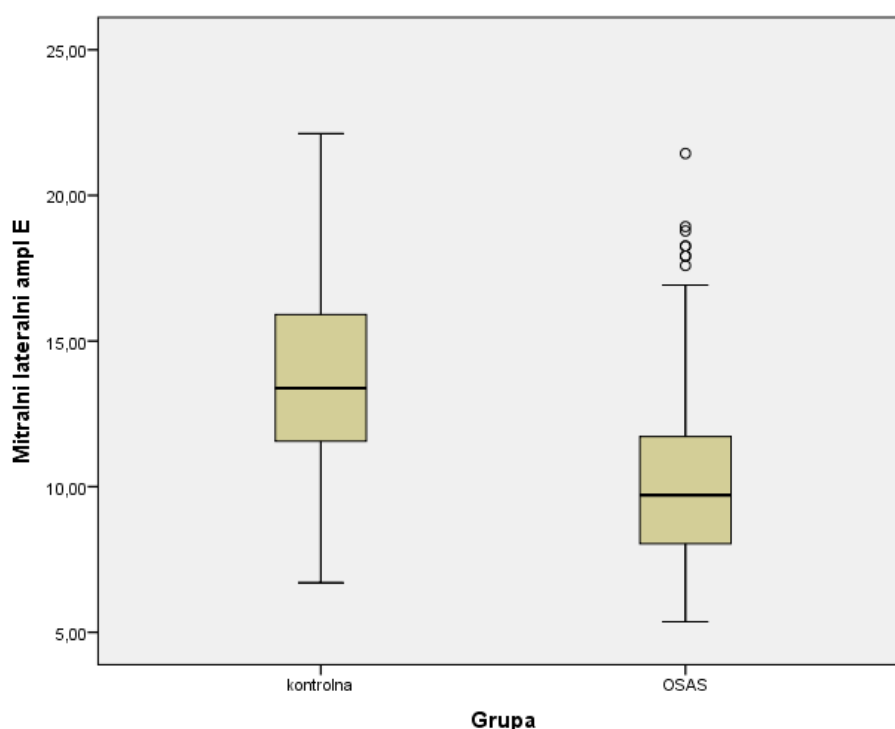
Razlike između OSAS (161) i kontrolne grupe ispitanika (81) po pitanju prosečnih vrednosti parametara maksimalnih miokardnih brzina na mitralnom lateralnom (S' Lm, E' Lm, A' Lm) i septalnom anulusu (S' Sm, E' Sm i A' Sm) prikazane su u tabeli 28.

Tabela 28. Amplitude miokardnih brzina na mitralnom septalnom i lateralnom anulusu i odnosa E'/A' i E/E' dobijenih pulsним tkivnim Dopplerom

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
S'Sm (cm/s)	kontrolna	8.81	1.45	8.54	6.36	14.40	0.649
	OSAS	8.43	1.80	8.04	5.69	16.46	
E'Sm (cm/s)	kontrolna	10.82	2.44	10.55	6.70	19.03	<0.001
	OSAS	8.51	2.41	7.87	4.02	16.58	
A'Sm (cm/s)	kontrolna	10.09	2.29	10.38	5.53	21.09	0.737
	OSAS	10.20	2.40	9.88	5.02	19.57	
S'Nm (cm/s)	kontrolna	10.31	2.14	10.22	5.86	16.58	0.002
	OSAS	9.31	2.60	8.88	4.19	19.55	
E'Nm (cm/s)	kontrolna	13.72	3.07	13.38	6.70	22.12	<0.001
	OSAS	10.37	3.24	9.71	5.36	21.44	
A'Nm (cm/s)	kontrolna	9.94	2.57	9.29	4.86	14.91	0.112
	OSAS	10.52	2.64	10.22	4.86	20.43	
E'/A' septalni	kontrolna	1.12	0.34	1.06	0.59	2.36	<0.001
	OSAS	0.86	0.28	0.79	0.46	2.24	
E'/A' lateralni	kontrolna	1.48	0.54	1.44	0.55	2.77	<0.001
	OSAS	1.03	0.40	0.91	0.37	2.70	
E/E' septalni	kontrolna	7.54	1.58	7.56	4.42	11.04	<0.001
	OSAS	9.24	3.06	8.85	4.07	28.36	
E/E' lateralni	kontrolna	6.00	1.50	5.74	3.89	11.04	<0.001
	OSAS	7.67	2.50	7.40	2.59	18.75	

Amplituda miokardnih brzina na mitralnom septalnom anulusu E' (t=6.918; p<0.001) su statistički visoko značajno niže u OSAS grupi, dok razlike u amplitudama miokardnih brzina S' (t=0.456; p=0.649) i A' (t= -0.336; p=0.737) na mitralnom septalnom anulusu nisu bile statistički značajne. Vrednosti amplituda S' (t=3.148; p=0.002) i amplituda E' na mitralnom lateralnom anulusu (t=7.601; p<0.001) su bile visoko statistički značajno niže u odnosu na kontrolnu grupu. Razlike u amplitudama A' na mitralnom lateralnom anulusu (t= -1.595; p=0.112) nisu bile statistički značajne. Postoji statistički značajna razlika između grupa po odnosu E/E' na mitralnom lateralnom (t=-6.382; p<0.001) i mitralnom septalnom anulusu (t=-4.873; p<0.001). Takođe, razlika između grupa po odnosu E'/A' na mitralnom septalnom (t=5.956; p<0.001) i odnosu E'/A' na mitralnom lateralnom anulusu (t=6.530; p<0.001) je statistički značajna.

Razlika u amplitudama E' na mitralnom lateralnom anulusu po grupama je prikazana na grafikonu 5.



Grafikon 5. Prosečne vrednosti amplituda E' na mitralnom lateralnom anulusu po grupama

8.3.7 Analiza ehokardiografskog nalaza ispitanika OSAS (161) i kontrolne grupe (81)

U tabeli 29. su prikazane ehokardiografske karakteristike OSAS i kontrolne grupe korigovane za hipertenziju i BMI.

Tabela 29. Ehokardiografske karakteristike ispitanika OSAS i kontrolne grupe korigovane za hipertenziju i BMI

	Grupa		p	p (HTA) ^a	p (BMI) ^b
	OSAS (n=161)	Kontrolna (n=81)			
LVEDD (cm)	5.13±0.48	4.78±0.42	<0.001**	<0.001*	0.090
LVESD (cm)	3.25±0.40	3.06±0.41	<0.001**	0.039*	0.842
IVSd (cm)	1.12±0.14	0.97±0.13	<0.001**	<0.001**	<0.001**
LVPWd (cm)	1.06±0.15	0.85±0.11	<0.001**	<0.001**	0.070
EF (%)	65.5±6.7	65.9±7.3	0.646	0.571	0.524
FS (%)	36.3±5.4	36.5±5.8	0.771	0.439	0.560
RV (cm)	2.37±0.39	2.24±0.32	0.004*	0.010*	0.399
FAC RV (%)	41.36±9.33	46.08±11.56	0.002*	0.019*	0.073

^aPrilagođeno za HTA ^bPrilagođeno za BMI *p<0.05 **p<0.01

U tabeli 29. se vidi da su značajnosti između grupa ostale kada se uradi prilagođavanje za hipertenziju kod LVEDD, LVESD, LVPWd, RV i FAC RV. Jedino kod IVSd kada se uradi prilagođavanje za hipertenziju i za BMI značajnost ostaje. Takođe, iz tabele se vidi da prilagođavanjem za BMI LVEDD, LVPWs i FAC RV, iako nisu značajni, imaju signifikantnost manju od 0.1 što se ne sme prevideti.

Tabela 30. prikazuje razlike između ispitanika OSAS (161) i kontrolne grupe (81) po pitanju transmitralnih i karakteristika pulsno tkivnog Dopplera (Tissue Dopplera). Slično prethodnoj tabeli, u poslednjoj koloni je prikazana signifikantnost kada se uradi

prilagođavanje za hipertenziju. Takođe, u tabeli su označene i statističke značajnosti prikazanih razlika.

Tabela 30. Transmitralne karakteristike Tissue Dopplera OSAS i kontrolne grupe prilagođene za hipertenziju

	Grupa		p	p (HTA) ^a
	OSAS (n=161)	Kontrolna (n=81)		
E/A ratio	0.98±0.27	1.24±0.25	<0.001**	0.004**
DCT (ms)	235.4±50.5	198.8±57.5	0.014*	0.258
Peak E MV (m/s)	0.74±0.15	0.79±0.13	0.011*	0.047*
Peak A MV (m/s)	0.77±0.16	0.68±0.13	<0.001**	0.081
IVRT (ms)	89.7±11.5	85.9±6.5	0.008**	0.045*
MVFP (cm/s)	0.043±0.019	0.032±0.015	<0.001**	0.002**
S'Lm (cm/s)	9.31±2.60	10.31±2.14	0.000**	0.004**
E'Lm (cm/s)	10.37±3.24	13.72±3.07	<0.001**	<0.001**
A'Lm (cm/s)	10.52±2.64	9.94±2.57	0.112	0.475
S'Sm (cm/s)	8.43±1.80	8.81±1.45	0.104	0.101
E'Sm (cm/s)	8.51±2.41	10.83±2.44	<0.001**	<0.001**
A'Sm (cm/s)	10.20±2.40	10.09±2.29	0.737	0.976
E'/A' Sm	0.86±0.28	1.12±0.34	<0.001**	<0.001**
E'/A' Lm	1.03±0.40	1.48±0.54	<0.001**	<0.001**
E/E' Sm	9.24±3.06	7.54±1.58	<0.001**	0.004**
E/E' Lm.	7.67±2.50	6.00±1.50	<0.001**	<0.001**

^aPrilagođeno za HTA *p<0.05 **p<0.01

Gotovo sve značajnosti su ostale i nakon prilagođavanja osim Peak A MV, i DCT. Parametri brzina dobijenih tkivnim Dopplerom na lateralnom mitralnom anulusu S', E' i A' i E' na mitralnom septalnom anulusu i odnosa E'/A' i E/E' su statistički značajne i nakon prilagođavanja za hipertenziju.

Tabela 31. prikazuje model multivarijantne linearne regresione analize za parametre Tissue Dopplera leve komore kao zavisne i OSA kao nezavisne varijable korigovan za HTA, BMI i pol.

Tabela 31. Multivarijantni regresioni model sa OSA kao nezavisnom i parametrima Tissue Dopplera leve komore kao zavisnom (OSA 161 i kontrolna grupa 81)

Prilagođavanje	S'Lm	E'Lm	A'Lm	S'Sm	E'Sm	A'Sm
	std β (p vrednost)					
Bez prilagođavanja	-0.189 (0.004)*	-0.444 (<0.001)**	0.104 (0.112)	-0.106 (0.104)	-0.411 (<0.001)**	0.022 (0.737)
Pol	-0.231 (<0.001)**	-0.450 (<0.001)**	0.089 (0.186)	-0.143 (0.032)*	-0.398 (<0.001)**	-0.009 (0.887)
HTA	-0.221 (0.006)**	-0.386 (<0.001)**	0.055 (0.476)	-0.127 (0.101)	-0.360 (<0.001)**	0.002 (0.977)
HTA, BMI	-0.197 (0.018)*	-0.370 (<0.001)**	0.070 (0.405)	-0.169 (0.046)*	-0.372 (<0.001)**	0.014 (0.871)
HTA,BMI, pol	-0.241 (0.004)**	-0.375 (<0.001)**	0.054 (0.531)	-0.201 (0.018)*	-0.357 (<0.001)**	-0.019 (0.827)

*p<0.05 **p<0.01

U tabeli se vidi da OSA u modelu bez korekcije utiče na sve parametre osim na A'Lm, S'Sm i A'Sm. Kada se uradi prilagođavanje za navedene parametre uticaj OSA na S'Lm, E'Lm, A'Lm, E'Sm i A'Sm se ne menja značajno (ostaju u sličnom odnosu kao i u modelu bez prilagođavanja), dok uticaj OSA na S'Sm postaje značajan u određenim modelima (kada se prilagođavanje uradi za pol, HTA, BMI i HTA,BMI i pol). Praktično, OSA ima uticaj na S'Lm, S'Sm, E'Lm i E'Sm i kada se isključi uticaj svih potencijalnih pridruženih faktora.

8.4 Ehokardiografski parametri za desnu komoru, dijometri i površina desne pretkomore i komore

U tabeli 32. Prikazane su razlike između OSAS (161) i kontrolne grupe (81) ispitanika po pitanju prosečnih vrednosti površine desne pretkomore (RA).

Tabela 32. Vrednosti površine desne pretkomore po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
RA (cm ²)	kontrolna	14.26	2.96	14.14	7.20	22.39	<0.001
	OSAS	16.52	4.38	15.57	9.73	41.36	

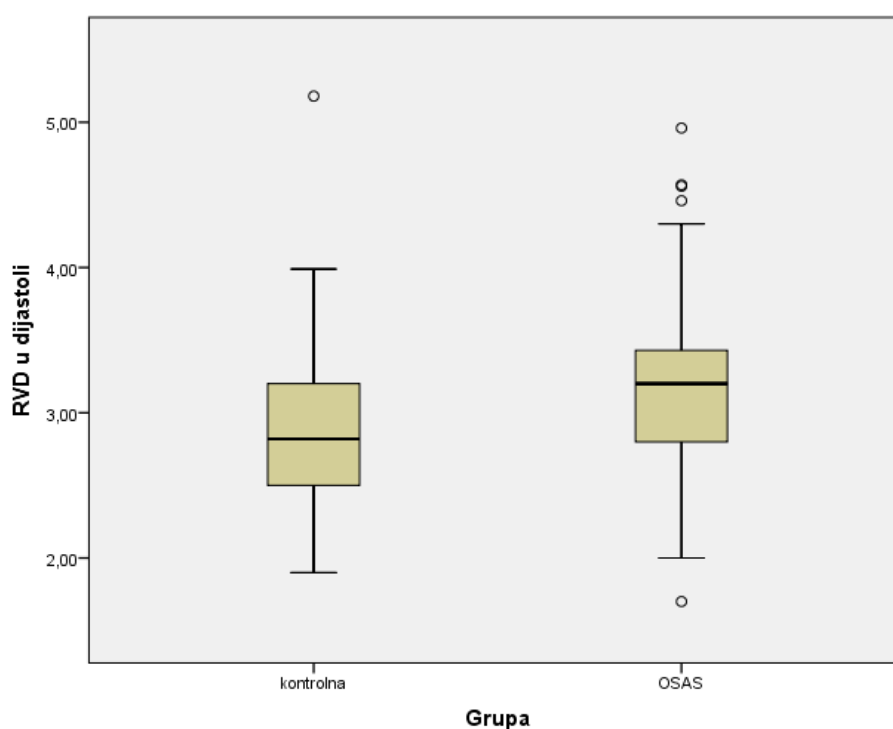
Postoji statistički visoko značajno veća vrednost površine desne pretkomore ($t = -4.676$; $p < 0.001$) u ispitanika OSAS grupe u odnosu na kontrolnu.

Razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika po pitanju prosečnih vrednosti dijametara desne komore u dijastoli (RVDD), na bazi (RV₁), sredini (RV₂), i longitudinalnog dijametra (RV long) prikazane su u Tabeli 33.

Tabela 33. Prosečne vrednosti za dijemetre desne komore po grupama, RVDD, RV₁, i RV long.

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
RVDD (cm)	Kontrolna	2.88	0.54	2.82	1.90	5.18	<0.001
	OSAS	3.15	0.57	3.20	1.70	4.96	
RV ₁ (cm)	Kontrolna	3.17	0.44	3.13	2.43	4.40	<0.001
	OSAS	3.41	0.55	3.40	2.07	5.49	
RV long (cm)	Kontrolna	4.86	0.71	4.83	2.89	7.47	<0.001
	OSAS	5.57	1.01	5.61	2.79	7.94	

Sve dobijene vrednosti po pitanju RVDD ($t = -3.437$; $p < 0.001$), RV_1 ($t = -3.312$; $p < 0.001$), i RV_{long} ($t = -6.257$; $p < 0.001$) su bile statistički visoko značajno veće u ispitanika OSAS grupe u odnosu na kontrolnu. Razlika u RVDD između OSAS i kontrolne grupe ispitanika prikazana je i u grafikonu 6.



Grafikon 6. Prosečne vrednosti za RVDD po grupama

8.4.1 Ehokardiografski parametri globalne sistolne funkcije desne komore

U tabeli 34. su prikazane razlike između OSAS (161) i kontrolne grupe (81) ispitanika po pitanju površine desne komore u sistoli i dijastoli ($RVDa$, $RVSa$), fracionirane promene

površine desne komore (FAC RV), sistolne pokretljivosti ravni trikuspidnog prstena (TAPSE), vremena akceleracije (AT), i izovolumetrijske akceleracije (IVA).

Tabela 34. Vrednosti za RVDa, RVSa, FAC RV, Tapse po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
FAC RV (%)	Kontrolna	46.1	11.5	45.5	21	75	0.002
	OSAS	41.3	9.3	42.0	11	64	
TAPSE (cm)	Kontrolna	2.39	0.31	2.36	1.70	3.11	0.396
	OSAS	2.43	0.39	2.37	1.62	3.52	
RVDad (cm ²)	Kontrolna	14.93	3.14	14.82	8.94	23.96	<0.001
	OSAS	18.26	4.84	17.49	10.40	41.35	
RVSa (cm ²)	Kontrolna	8.03	2.09	7.90	3.33	13.30	<0.001
	OSAS	10.82	3.22	10.41	4.94	25.42	

Uočene razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika bile su statistički visoko značajne po pitanju većih vrednosti RVDa ($t = -6.361$; $p < 0.001$), RVSa ($t = -7.988$; $p < 0.001$) i FAC RV ($t = 3.132$; $p = 0.002$) u grupi OSAS u odnosu na kontrolnu grupu.

8.4.2 Ehokardiografski parametri protoka na trikuspidnom ušću dobijeni pulsnim i Tissue Dopplerom

Razlike u prosečnim vrednostima parametara trikuspidnog protoka (E TV, A TV, odnos E/A, TV DCT, AT i IVA) po grupama prikazane su u tabeli 35.

Tabela 35. Prosečne vrednosti parametara trikuspidnog protoka po grupama (E TV, A TV, odnos E/A, TV DCT, AT i IVA)

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
E TV (m/s)	kontrolna	0.63	0.08	0.63	0.41	0.87	0.021
	OSAS	0.60	0.10	0.59	0.27	0.88	
A TV (m/s)	kontrolna	0.52	0.10	0.51	0.35	0.88	<0.001
	OSAS	0.59	0.11	0.59	0.37	0.92	
E/A odnos	Kontrolna	1.24	0.25	1.26	0.68	1.81	<0.001
	OSAS	1.04	0.26	1.00	0.45	1.80	
TV DCT (ms)	Kontrolna	198.85	57.50	202.50	57	320	0.106
	OSAS	212.04	59.35	205.00	82	414	
AT (ms)	Kontrolna	44.22	11.96	43.84	18.46	83.08	0.105
	OSAS	46.86	11.61	46.15	13.85	92.31	
IVA (m/s ²)	Kontrolna	3.20	1.03	3.02	1.24	5.87	0.876
	OSAS	3.20	1.17	3.06	1.57	11.13	

Uočene razlike između ispitivanih grupa prema prosečnim vrednostima A TV ($t = -5.142$; $p < 0.001$ i $t = -4.752$; $p < 0.001$), i vrednostima E TV ($t = 2.326$; $p = 0.021$) su statistički visoko značajne. Utvrđena je statistički visoko značajna razlika između grupa po pitanju prosečnih vrednosti odnosa E/A ($t = 5.607$; $p < 0.001$) koje su bile manje u grupi ispitanika sa OSAS u odnosu na kontrolnu grupu. Grupe ispitanika se nisu značajno razlikovale u prosečnim vrednostima vremena deceleracije ($t = -1.625$; $p = 0.106$). Razlike u vrednostima AT ($t = -1.628$; $p = 0.105$), i IVA ($t = 0.157$; $p = 0.876$) nisu bile statistički značajne.

8.4.3 Parametri regionalne sistolne i dijastolne funkcije desne komore dobijeni pulsним tkivnim Dopplerom (Tissue Doppler)

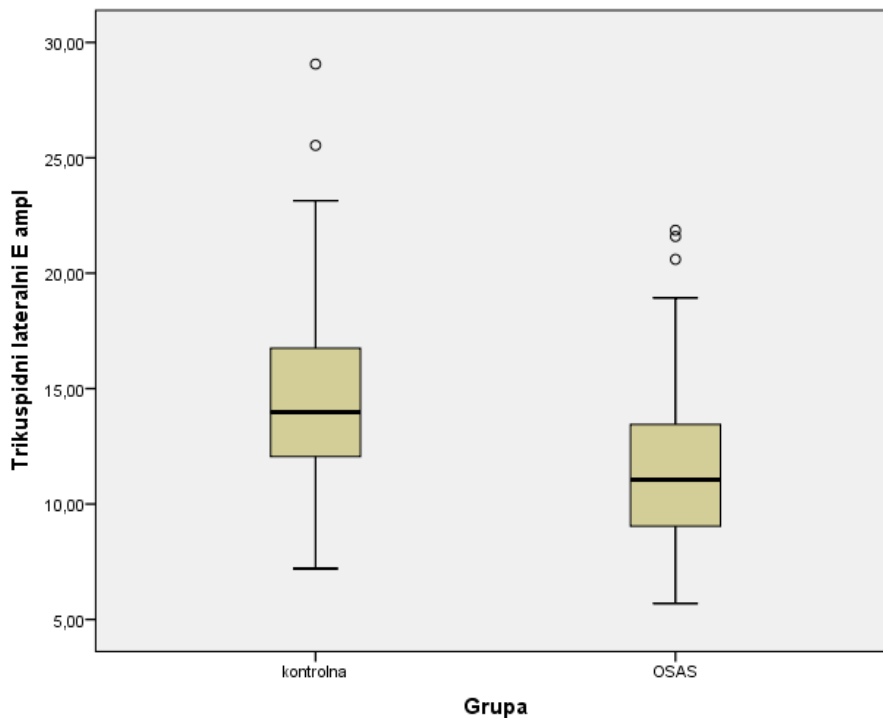
Razlike između OSAS (161) i kontrolne grupe (81) ispitanika po pitanju prosečnih vrednosti parametara amplituda brzina na trikuspidnom lateralnom anulusu S',E' i A', prikazane su u Tabeli 36.

Tabela 36. Prosečne vrednosti amplituda miokardnih brzina na trikuspidnom lateralnom anulusu (S'Lt, E' Lt i A' Lt) i odnosa E'/A' i E/E' po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
S' Lt (cm/s)	kontrolna	13.99	2.20	13.80	8.88	20.94	0.112
	OSAS	13.46	2.75	12.90	7.87	22.44	
E' Lt (cm/s)	kontrolna	14.87	3.99	13.98	7.20	29.06	<0.001
	OSAS	11.62	3.27	11.05	5.69	21.86	
A' Lt (cm/s)	kontrolna	14.24	3.98	14.23	6.36	28.80	0.547
	OSAS	13.93	3.71	13.40	7.37	25.45	
E'/A' Lt	kontrolna	1.12	0.42	0.98	0.61	2.43	<0.001
	OSAS	0.87	0.27	0.82	0.40	1.59	
E/E' Lt	kontrolna	4.54	1.34	4.36	1.96	9.72	<0.001
	OSAS	5.51	1.62	5.42	1.94	11.25	

Uočena razlika između OSAS i kontrolne grupe ispitanika bila je statistički značajna u pogledu prosečnih vrednosti amplituda miokardnih brzina E' na trikuspidnom lateralnom anulusu koje su bile statistički značajno manje ($t=6.654$; $p<0.001$) u ispitanika OSAS grupe u odnosu na kontrolnu. Razlike u prosečnim vrednostima amplituda za miokardne brzine S' ($t=1.599$; $p=0.112$) i A' ($t= -0.603$; $p=0.547$) nisu bile statistički značajne. Takođe razlika

između grupa po odnosu E'/A' i E/E' Lt je visoko statistički značajna (t=4.873; p<0.001). Ova razlika je i grafički prikazana (Grafikon 7).



Grafikon 7. Prosečne vrednosti za maksimalne dijastolne brzine na trikuspidnom lateralnom anulusu E' po grupama

8.4.4 Ehokardiografske karakteristike trikuspidnog protoka i parametara dobijenih pulsni tkivnim Dopplerom ispitanika OSAS (161) i kontrolne grupe(81)

Tabela 37. prikazuje razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika po pitanju ehokardiografskih karakteristika trikuspidnog protoka i Tissue Dopplera. U tabeli je u poslednjoj koloni prikazana i značajnost razlike kada se izvrši prilagođavanje za hipertenziju. U tabeli su označene i statističke značajnosti prikazanih razlika.

Tabela 37. Trikuspidni protok i karakteristike Tissue Dopplera OSAS i kontrolne grupe

	Grupa		p	p (HTA) ^a
	OSAS (n=161)	Kontrolna (n=81)		
Peak E TV (m/s)	0.60±0.11	0.63±0.08	0.021*	0.232
Peak A TV (m/s)	0.59±0.11	0.52±0.10	<0.001**	<0.001**
E/A	1.04±0.26	1.24±0.25	<0.001**	<0.001**
DCT (ms)	212.0±59.3	198.8±57.5	0.106	0.027*
S' Lt (cm/s)	13.46±2.75	13.99±2.20	0.112	0.177
E' Lt (cm/s)	11.62±3.27	14.87±3.99	<0.001**	<0.001**
A' Lt (cm/s)	13.93±3.71	14.24±3.98	0.547	0.207
E'/A' Lt	0.87±0.27	1.12±0.42	<0.001**	<0.001**
E/E' Lt	5.51±1.62	4.54±1.34	<0.001**	<0.001**
IVA (m/s ²)	3.20±1.18	3.20±1.03	0.990	0.512

^aPrilagođeno za HTA *p<0.05 **p<0.01

Nakon prilagođavanja ostale su značajnosti Peak A TV, i E/A. Parametri brzina dobijenih Tissue Dopplerom na lateralnom trikuspidnom anulusu E' ostaju statistički značajni i nakon prilagođavanja za hipertenziju kao i odnos E'/A' i E/E'.

Tabela 38. prikazuje model multivarijantne linearne regresione analize za parametre Tissue Dopplera desne komore kao zavisne i OSA kao nezavisne varijable korigovan za HTA, BMI i pol.

Tabela 38. Multivarijantni regresioni model sa OSA kao nezavisnom i parametrima Tissue Dopplera desne komore kao zavisnom (OSA 161 i 81 kontrolna)

Prilagođavanje	S'Lt	E'Lt	A'Lt
	Std β (p vrednost)		
Bez prilagođavanja	-0.096 (0.139)	-0.398 (<0.001)**	-0.039 (0.547)
Pol	-0.121 (0.070)	-0.397 (<0.001)**	-0.037 (0.580)
HTA	-0.142 (0.066)	-0.408 (<0.001)**	-0.099 (0.199)
HTA, BMI	-0.151 (0.073)	-0.368 (<0.001)**	-0.080 (0.345)
HTA, BMI, Pol	-0.174 (0.042)*	-0.370 (<0.001)**	-0.081 (0.346)

*p<0.05 ** p<0.01

U tabeli se vidi da OSA u modelu bez korekcije utiče na E', kao i kada se uradi prilagođavanje za navedene parametre uticaj OSA na S' i E' se ne menja značajno (ostaju u sličnom odnosu kao i u modelu bez prilagođavanja), dok je uticaj OSA na E' statistički visoko značajan i na S' značajan kada se prilagođavanje uradi za HTA, BMI i pol.

8.5 Analiza ispitanika OSAS bez dijabetesa (127) i kontrolne grupe (81).

Posebno je analizirana grupa ispitanika OSA bez dijabetesa u odnosu na kontrolnu grupu.

Tabela 39. prikazuje razlike između ispitanika OSAS grupe kod kojih je isključen dijabetes (127) i kontrolne grupe (81) ispitanika po pitanju kliničkih karakteristika. Takođe, u tabeli su označene i statističke značajnosti prikazanih razlika.

Tabela 39. Kliničke karakteristike ispitanika OSAS bez dijabetesa i kontrolne grupe

	Grupa		p
	OSAS (n=127)	Kontrolna (n=81)	
Starost (godine)	51.6±10.7	48.8±10.2	0.073
BMI (kg/m ²)	31.6±5.6	24.9±2.8	<0.001**
BMI 30+ (n.%)	67 (53.6%)	5 (6.4%)	<0.001**
BSA (m ²)	2.12±0.23	1.91±0.19	<0.001**
Hipertenzija (n.%)	69 (55.6%)	5 (6.4%)	<0.001**
Hiperholesterolemija (n.%)	94 (75.2%)	51 (65.4%)	0.132
Holesterol (mmol/l)	6.02±1.27	5.79±1.13	0.187
Hipertrigliceridemija (n.%)	56 (44.8%)	11 (14.1%)	<0.001**
Trigliceridi (mmol/l)	1.99±1.20	1.28±0.88	<0.001**
Nizak HDL(n.%)	35 (28.0%)	11 (14.1%)	0.021*
HDL (mmol/l)	1.25±0.31	1.48±0.32	<0.001**
Pušenje (n.%)	45 (36.0%)	16 (20.5%)	0.019*

*p<0.05 ** p<0.01

Grupe se nisu značajno razlikovale po pitanju učestalosti hiperholesterolemije, ali je uočena značajno veća učestalost hipertrigliceridemije kod ispitanika OSAS grupe, koji su imali i značajno veće prosečne vrednosti BMI. Učestalost hipertenzije u OSAS grupi je bila značajno veća, a takođe i udeo pušača.

Tabela 40. prikazuje razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika po pitanju ehokardiografskih karakteristika. U tabeli je u poslednjoj koloni prikazana i značajnost razlike kada se izvrši prilagođavanje za hipertenziju. Takođe, u tabeli su označene i statističke značajnosti prikazanih razlika.

Tabela 40. Ehokardiografske karakteristike ispitanika iz OSAS grupe bez dijabetesa i kontrolne grupe

	Grupa		p	p (HTA) ^a	p(BMI) ^b
	OSAS (n=127)	Kontrolna (n=81)			
LVEDD (cm)	5.09±0.49	4.78±0.42	<0.001**	<0.001*	0.244
LVESD (cm)	3.21±0.41	3.06±0.41	<0.001**	0.090	0.880
IVSd (cm)	1.11±0.14	0.97±0.13	<0.001**	<0.001**	0.009**
LVPWd (cm)	0.98±0.13	0.85±0.11	<0.001**	<0.001**	0.020*
EF (%)	65.8±6.7	65.9±7.3	0.912	0.557	0.749
FS (%)	36.5±5.4	36.5±5.8	0.960	0.456	0.850
RV (cm)	2.37±0.37	2.24±0.32	0.011*	0.018*	0.636
FAC RV (%)	42.03±9.20	46.08±11.56	0.010*	0.026*	0.052

^aPrilagođeno za HTA ^bPrilagođeno za BMI *p<0.05 ** p<0.01

U tabeli 40. se vidi da su sve značajnosti između grupa ostale kada se uradi prilagođavanje za hipertenziju, jedino je LVESD bez značajnosti. Kada se uradi prilagođavanje za BMI, ostaje značajnost IVSd i LVPWd.

Tabela 41. prikazuje razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika po pitanju transmitralnih i karakteristika Tissue Dopplera. Slično prethodnoj tabeli, u poslednjoj koloni je prikazana signifikantnost kada se uradi prilagođavanje za hipertenziju. Takođe, u tabeli su označene i statističke značajnosti prikazanih razlika.

Tabela 41. Transmitralne i karakteristike Tissue Dopplera OSAS i kontrolne grupe

	Grupa		p	p (HTA) ^a
	OSAS (n=127)	Kontrolna (n=81)		
SBP (mmHg)	131.2±11.8	119.6±10.7	<0.001**	0.015*
DBP (mmHg)	82.1±8.2	77.7±6.8	<0.001**	0.460
E/A ratio	1.04±0.27	1.24±0.25	<0.001**	<0.001**
DCT (ms)	212.8±59.8	198.8±57.5	0.103	0.048*
Peak E MV (m/s)	0.74±0.15	0.79±0.13	0.018*	0.047*
Peak A MV (m/s)	0.76±0.15	0.68±0.13	<0.001**	0.126
IVRT (ms)	90.3±11.8	85.9±6.5	<0.001**	0.040*
MVFP (cm/s)	0.043±0.020	0.032±0.015	<0.001**	0.003**
S'Lm (cm/s)	9.30±2.60	10.31±2.14	0.005**	0.006**
E'Lm (cm/s)	10.28±3.02	13.72±3.07	<0.001**	<0.001**
A'Lm (cm/s)	10.43±2.51	9.94±2.57	0.183	0.363
S'Sm (cm/s)	8.43±1.75	8.81±1.45	0.115	0.129
E'Sm (cm/s)	8.61±2.40	10.83±2.44	<0.001**	<0.001**
A'Sm (cm/s)	10.21±2.26	10.09±2.29	0.708	0.974
E'/A' Sm	0.78±0.27	1.12±0.34	<0.001**	<0.001**
E'/A' Lm	1.04±0.42	1.48±0.54	<0.001**	<0.001**
E/E' Sm	9.09±2.66	7.54±1.58	<0.001**	<0.001**
E/E' Lm	7.67±2.41	6.00±1.50	<0.001**	0.002**

^aPrilagođeno za HTA *p<0.05 ** p<0.01

Nakon prilagođavanja za hipertenziju ostaju značajnosti za IVRT, MVFP, S'Lm, E'Lm, i E'Sm, i odnosa E/E' i E'/A', dok se gubi značajnost DBP. DCT je parametar koji je postao značajan tek nakon prilagođavanja za hipertenziju.

U tabeli 42. posebno je analizirana grupa ispitanika OSAS bez dijabetesa u odnosu na kontrolnu grupu po pitanju trikuspidnih karakteristika Tissue Dopplera. U poslednjoj koloni

je prikazana signifikantnost kada se uradi prilagođavanje za hipertenziju. Takođe, u tabeli su označene i statističke značajnosti prikazanih razlika.

Tabela 42. Trikuspidni protok i karakteristike Tissue Dopplera ispitanika OSAS bez dijabetesa i kontrolne grupe

	Grupa		p	p (HTA) ^a
	OSAS (n=127)	Kontrolna (n=81)		
Peak E TV (m/s)	0.60±0.11	0.63±0.08	0.059	0.248
Peak A TV (m/s)	0.60±0.11	0.52±0.10	<0.001**	<0.001**
E/A	1.04±0.27	1.24±0.25	<0.001**	<0.001**
DCT (ms)	212.8±59.8	198.8±57.5	0.103	0.048*
MPI	0.41±0.22	0.40±0.15	0.732	0.514
S' Lt (cm/s)	13.45±2.69	13.99±2.20	0.122	0.040*
E' Lt (cm/s)	11.75±3.25	14.87±3.99	<0.001**	<0.001**
A' Lt (cm/s)	13.90±3.66	14.24±3.98	0.536	0.165
E'/A' Lt	0.88±0.27	1.12±0.42	<0.001**	<0.001**
E/E' Lt	5.48±1.57	4.54±1.34	<0.001**	<0.001**
IVA (m/s ²)	3.19±1.02	3.20±1.03	0.961	0.433

^aPrilagođeno za HTA *p<0.05 ** p<0.01

Nakon prilagođavanja za hipertenziju ostale su značajnosti Peak A TV i E/A. Parametri brzina dobijenih tkivnim Dopplerom na trikuspidnom anulusu E' i odnos E/E' i E'/A' ostaju statistički visoko značajni i nakon prilagođavanja za hipertenziju, a S' dobije u značajnosti.

8.6 Učestalost pojave poremećaja sistolne i dijastolne funkcije ispitanika sa sindromom OSA po ehokardiografskim parametrima

Svi ispitanici sa sindromom OSA (161) su imali normalnu globalnu sistolnu funkciju kao i kontrolna grupa (81). Normalnom sistolnom funkcijom leve komore je smatrana e젝ciona frakcija (EF) ≥55%.

Učestalosti poremećaja ehokardiografskih parametara regionalne sistolne funkcije leve komore i globalne i regionalne dijastolne funkcije leve komore prikazani su u tabelama 43. i 44. a desne komore u tabelama 45. i 46. Učestalost endotelne disfunkcije prikazano je u tabeli 47.

Tabela 43. Učestalost poremećaja ehokardiografskih parametara regionalne sistolne funkcije leve komore

Parametar	Normalna vrednost	Patološki nalaz (broj ispitanika)	Patološki nalaz (%)
S' Lm (cm/s)	>10	99	61.49
S' Sm (cm/s)	>8	105	65.22

Tabela 44. Učestalost poremećaja ehokardiografskih parametara globalne i regionalne dijastolne funkcije leve komore

Parametar	Normalna vrednost	Patološki nalaz (broj ispitanika)	Patološki nalaz (%)
E (cm/s)	76±13	36	22.36
A (cm/s)	69±17	38	23.60
E/A odnos	1-2	71	44.10
MV Adur (ms)	60-140	87	54.03
E/E' Sm	≤8	99	61.49
E/E' Lm	≤8	67	41.61
Prosečan E/E'	≤8	80	49.68
E' Sm (cm/s)	≥8	83	51.55
E' Lm (cm/s)	≥10	93	57.76
E'/A' Sm	0.85-1.6	107	66.45
E'/A' Lm	0.9-1.5	90	55.90
IVRT (ms)	60-95	47	29.19
MFP (cm/s)	≥ 50	62	38.50
LAVI (ml/m ²)	≤ 34	35	21.73
E/Vp	≤ 2.5	33	20.49

Tabela 45. Učestalost poremećaja ehokardiografskih parametara globalne i regionalne sistolne funkcije desne komore

Parametar	Normalna vrednost	Patološki nalaz (broj ispitanika)	Patološki nalaz (%)
RA area (cm ²)	≤18	51	32
S' Lt (cm/s)	>12	63	39.13
FAC (%)	≥45	32	19.87
IVA (m/s ²)	1.8±0.6	42	26.09
TAPSE (mm)	≥16	0	0

Tabela 46. Učestalost poremećaja ehokardiografskih parametara globalne i regionalne dijastolne funkcije desne komore

Parametar	Normalna vrednost	Patološki nalaz (broj ispitanika)	Patološki nalaz (%)
E (cm/s)	43±11	21	13.04
A (cm/s)	31±10	43	26.70
E/A odnos	≥0.8	28	17.40
TV DCT	≥120	12	7.53
E' Lt (cm/s)	14.5±3.5	77	47.82
E/E' Lt (cm/s)	<6	57	35.40
E'/A' Lt	≥1	75	46.58

Tabela 47. Učestalost poremećaja parametara endotelne disfunkcije

Parametar	Normalna vrednost	Patološki nalaz (broj ispitanika)	Patološki nalaz (%)
FMD (%)	>10		
Nakon kompresije		96	59.62
Nakon nitroglicerina		41	25.46

8.7 Stepen težine OSAS i standardni ehokardiografski parametri i parametri regionalne sistolne i dijastolne funkcije leve i desne komore

U tabeli 48. prikazana je deskriptivna statistika standardnih ehokardiografskih parametara leve i desne komore kod bolesnika sa različitim stepenima težine OSA.

Tabela 48. Standardni ehokardiografski parametri leve i desne komore kod bolesnika sa različitim stepenima težine OSA

	OSAS			P
	Blag	Umeren	Težak	
Ao (cm)	3.24±0.28	3.46±0.42	3.46±0.30	0.015*
LP (cm)	3.69±0.35	3.85±0.41	3.97±0.40	0.008**
LA/Ao odnos	1.13±0.13	1.12±0.14	1.14±0.13	0.689
LVEDD (cm)	4.95±0.42	5.11±0.52	5.20±0.46	0.070
LVESD (cm)	3.02±0.36	3.20±0.42	3.36±0.37	0.001**
IVSd (cm)	1.05±0.17	1.14±0.11	1.12±0.14	0.023*
LVPW (cm)	1.04±0.16	1.06±0.15	1.06±0.13	0.791
Peak E MV (m/s)	0.76±0.13	0.75±0.15	0.71±0.15	0.231
Peak A MV (m/s)	0.74±0.12	0.76±0.15	0.79±0.17	0.346
MV DCT (msec)	229.5±49.2	243.6±51.7	232.0±50.2	0.358
E/A odnos	1.05±0.25	1.02±0.27	0.94±0.28	0.128
IVRT	87.5±9.1	89.5±13.3	90.5±11.1	0.503
MVFP (m/s)	0.04±0.02	0.04±0.01	0.04±0.02	0.497
EF (%)	68.2±6.3	66.4±6.1	63.9±6.8	0.006**
FS (%)	38.3±5.3	37.1±5.1	35.0±5.2	0.009**
LAVI (ml/m ²)	27.10±6.92	30.84±9.68	28.72±8.01	0.151
Peak E TV (m/s)	0.61±0.10	0.60±0.09	0.59±0.11	0.729
Peak A TV(m/s)	0.60±0.13	0.59±0.12	0.59±0.10	0.953
FAC RV (%)	39.1±10.1	41.0±9.8	42.3±8.7	0.306
TAPSE (cm)	2.49±0.37	2.43±0.38	2.40±0.40	0.654

*p<0,05 ** p<0,01

Kao što se vidi u tabeli 48. postoji signifikantna razlika u dijametru Ao, LP, LVESD i IVSd u odnosu na različiti stepen težine OSA. EF i FS su snižene u obrnutom odnosu u odnosu na stepen težine OSA, dok stepen težine OSA ne utiče na ostale parametre.

8.7.1 Ehokardiografski parametri pulsnog tkivnog Dopplera koji se odnose na regionalnu sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore kod ispitanika sa različitim stepenima težine OSA.

U tabeli 49. prikazana je deskriptivna statistika ehokardiografskih parametara pulsnog tkivnog Dopplera koji se odnose na subkliničku sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore kod ispitanika sa različitim stepenima težine OSA.

Tabela 49. Ehokardiografski parametri Tissue Dopplera regionalne sistolne i dijastolne funkcije leve komore kod ispitanika sa različitim stepenima težine OSA

	OSAS			P
	Blag	Umeren	Težak	
S' Lm (cm/s)	9.17±2.27	9.48±2.86	9.24±2.55	0.847
E' Lm (cm/s)	11.72±3.96	10.51±3.36	9.84±2.77	0.034*
A' Lm (cm/s)	10.68±2.38	10.19±1.95	10.68±3.07	0.557
S' Sm (cm/s)	9.33±2.55	8.34±1.71	8.12±1.32	0.042*
E' Sm (cm/s)	9.83±3.04	8.43±2.36	8.13±2.07	0.007**
A' Sm (cm/s)	10.87±2.61	9.69±1.90	10.31±2.56	0.103
E'/A' Sm	0.93±0.32	0.89±0.26	0.83±0.29	<0.001**
E'/A' Lm	1.15±0.48	1.05±0.37	0.98±0.39	<0.001**
E/E' Sm	8.45±2.82	9.60±3.55	9.26±2.77	0.300
E/E' Lm	7.14±2.42	7.74±2.26	7.80±2.68	0.501

*p<0.05 ** p<0.01

Analizom varijansi utvrđena je signifikantna razlika u vrednostima amplitude E' na mitralnom lateralnom anulusu, kao i visoko signifikantna razlika u vrednostima amplitude E' na mitralnom septalnom anulusu i amplitude S' na mitralnom septalnom anulusu u odnosu na različiti stepen težine OSA, tako što su vrednosti S'Sm i E'Sm u obrnutom odnosu u odnosu na stepen težine OSA, kao što je prikazano u tabeli 49. Takodje vrednosti odnosa E'/A' na septalnom i lateralnom mitralnom anulusu su bile statistički značajno manje u odnosu na stepen težine sindroma OSA.

U tabeli 50. prikazana je deskriptivna statistika ehokardiografskih parametara Tissue Dopplera koji se odnose na regionalnu sistolnu i dijastolnu funkciju desne komore kod ispitanika OSAS grupe u odnosu na različit stepen težine OSA .

Tabela 50. Ehokardiografski parametri Tissue Dopplera regionalne sistolne i dijastolne funkcije desne komore kod ispitanika sa različitim stepenima težine OSA .

	OSAS			P
	Blag	Umeren	Težak	
S' Lt (cm/s)	13.73±2.45	13.17±2.92	13.57±2.75	0.626
E' Lt (cm/s)	12.65±3.77	11.32±3.24	11.50±3.10	0.211
A' Lt (cm/s)	14.73±2.80	13.04±3.33	14.25±4.11	0.091
E'/A' Lt	0.88±0.30	0.89±0.24	0.85±0.28	<0.001
E/E' Lt	5.17±1.43	5.46±1.56	5.76±1.79	0.307
IVA (m/s ²)	3.72±1.40	3.09±1.39	3.11±0.83	0.097

Kao što je prikazano u tabeli 50. parametri Tissue Dopplera koji se odnose na regionalnu sistolnu i dijastolnu funkciju desne komore nisu se značajno razlikovali u odnosu na stepen težine OSA kako je utvrđeno analizom varijansi, odnos E'/A' je statistički značajno manji u Osas teškog stepena.

8.7.2 Korelacija standardnih ehokardiografskih parametara, Tissue Dopplera i parametara polisomnografskog nalaza.

U tabeli 51. i 52. je prikazana korelacija standardnih ehokardiografskih parametara, parametara Tissue Dopplera i parametara polisomnografskog nalaza.

Tabela 51. Korelacija standardnih ehokardiografskih parametara i parametara polisomnografskog nalaza

		Prosečna Sa O2 (%)	ODI indeks desat/h	Najniža Sa O2 (%) > 2s
Ao (cm)	Rho	-0.086	0.223**	-0.113
	p	0.279	0.005	0.155
LA (cm)	Rho	-0.222**	0.246**	-0.212**
	p	0.005	0.002	0.007
LA/Ao	Rho	-0.087	0.020	-0.089
	p	0.274	0.805	0.266
LVEDD (cm)	Rho	-0.119	0.164*	-0.131
	p	0.137	0.039	0.101
LVESD (cm)	Rho	-0.190*	0.266**	-0.266**
	p	0.017	0.001	0.001
IVSd (cm)	Rho	-0.071	0.201*	-0.104
	p	0.373	0.011	0.190
LPW (cm)	Rho	-0.003	0.148	-0.071
	p	0.970	0.063	0.376
EF (%)	Rho	0.093	-0.200*	0.207**
	p	0.245	0.011	0.009
FS (%)	Rho	0.106	-0.209**	0.223**
	p	0.185	0.008	0.005
RVd (cm)	Rho	-0.061	0.021	-0.094
	p	0.442	0.789	0.239
Peak E TV (m/s)	Rho	0.062	-0.037	-0.019
	p	0.434	0.646	0.813
Peak A TV (m/s)	Rho	0.013	0.010	0.060
	p	0.874	0.903	0.454
FAC RV (%)	Rho	0.103	-0.018	0.148
	p	0.197	0.823	0.063
TAPSE (cm)	Rho	0.090	-0.073	0.033
	p	0.257	0.357	0.677

*p<0.05 ** p<0.01

ODI: indeks desaturacije kiseonika

U tabeli 51. u kojoj je prikazana korelacija parametara pulsnog i Tissue Dopplera i parametara polisomnografskog nalaza, se uočava da LA i LVESD koreliraju sa sva tri parametra, Ao, LVEDD i IVSd sa ODI, a EF i FS sa ODI i najnižom saturacijom O₂>2s.

U tabeli 52. je prikazana korelacija parametara transmitalnog protoka, Tissue Dopplera i parametara polisomnografskog nalaza.

Tabela 52. Korelacija parametara pulsnog i Tissue Dopplera leve komore i parametara polisomnografskog nalaza

		Prosečna Sa O2 (%)	ODI indeks desat/h	Najniža Sa O2 (%) > 2s
MV peak E (m/s)	Rho	0.153	-0.208**	0.209**
	p	0.054	0.009	0.008
MV peak A (m/s)	Rho	-0.261**	0.146	-0.176*
	p	0.001	0.067	0.026
MV DCT (ms)	Rho	-0.062	0.103	-0.050
	p	0.438	0.196	0.533
E/A odnos	Rho	0.285**	-0.254**	0.234**
	p	0.001	0.001	0.003
IVRT (ms)	Rho	-0.112	0.036	-0.059
	p	0.160	0.650	0.461
MVFP (m/s)	Rho	0.119	-0.043	0.038
	p	0.137	0.589	0.638
S' Sm (cm/s)	Rho	0.049	-0.022	0.036
	p	0.542	0.779	0.652
E' Sm (cm/s)	Rho	0.274**	-0.144	0.144
	p	0.001	0.069	0.070
A' Sm (cm/s)	Rho	0.004	-0.038	0.019
	p	0.957	0.632	0.816
S' Lm (cm/s)	Rho	0.046	-0.049	0.010
	p	0.564	0.543	0.902
E' Lm (cm/s)	Rho	0.213**	-0.177*	0.125
	p	0.007	0.025	0.116
A' Lm (cm/s)	Rho	0.007	0.030	-0.034
	p	0.931	0.705	0.668
LAVI (ml/m ²)	Rho	-0.040	-0.043	-0.057
	p	0.619	0.590	0.479

*p<0.05 ** p<0.01

U tabeli 52. je prikazana korelacija parametara pulsnog i Tissue Dopplera sa parametrima polisomnografskog nalaza. Vidi se da osnos E/A korelira sa sva tri parametra, pozitivno korelira sa prosečnom SaO2 i negativno sa ODI, kao i amplitude brzina E' na mitralnom i lateralnom anulusu. Peak A je u negativnom odnosu sa prosečnom i najnižom SaO2.

U tabeli 53. prikazana je korelacije parametara Tissue Dopplera desne komore i parametara polisomnografskog nalaza.

Tabela 53. Korelacija parametara Tissue Dopplera desne komore i parametara polisomnografskog nalaza

		Prosečna Sa O2 (%)	ODI indeks desat/h	Najniža Sa O2 (%) >2s
S' Lt (cm/s)	Rho	0.041	0.007	-0.007
	P	0.610	0.926	0.925
E' Lt (cm/s)	Rho	0.262**	-0.103	0.145
	P	0.001	0.198	0.068
A' Lt (cm/s)	Rho	-0.068	0.004	-0.006
	P	0.395	0.961	0.938
IVA (m/s ²)	Rho	0.039	-0.084	-0.003
	p	0.662	0.344	0.970

*p<0.05 ** p<0.01

Postoji statistički visoko značajna korelacija E' Lt sa prosečnom SaO₂, ostali parametri Tissue Dopplera desne komore nemaju korelaciju sa parametrima polisomnografskog nalaza.

Tabela 54. Korelacija indeksa dijastolne funkcije leve i desne komore i parametara polisomnografskog nalaza

		Prosečna Sa O ₂ (%)	ODI indeks desat/h	Najniža Sa O ₂ (%)>2s
E'/A' Sm	Rho	.267**	-.132	.118
	p	.001	.097	.140
E'/A' Lm.	Rho	.184*	-.188*	.142
	p	.020	.018	.073
E'/A' L trikusp.	Rho	.290**	-.086	.105
	p	<0.001	.283	.189
E/E' Lm	Rho	-.104	.047	-.021
	p	.192	.555	.795
E/E' Sm	Rho	-.156*	.017	-.032
	p	.049	.835	.693
E/E' L trikusp.	Rho	-.203*	.071	-.129
	p	.010	.375	.105

*p<0.05 ** p<0.01

Iz tabele se vidi da postoji značajna korelacija indeksa dijastolne funkcije leve i desne komore i prosečne saturacije O₂ (%), dok ODI indeks jedino značajno korelira sa E'/A' Lm.

8.8 Parametri endotelne disfunkcije (dijametar a. brachialis pre i posle kompresije, i nitroglicerina), FMD u %

Tabela 55. prikazuje razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika po pitanju prosečnih vrednosti dijametara a.brachialis pre i posle kompresije i nitroglicerina, i FMD u % posle kompresije i nitroglicerina po grupama.

Tabela 55. Prosečne vrednosti za dijametar a. brachialis pre i posle kompresije, i nitroglicerina, FMD u % po grupama

	Grupa	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum	P
A.brachialis pre kompresije (mm)	kontrolna	3.80	0.54	3.80	2.60	5.40	<0.001**
	OSAS	4.33	0.62	4.30	3.00	6.00	
A.brachialis posle kompresije (mm)	kontrolna	4.38	0.56	4.30	3.00	5.90	0.074
	OSAS	4.53	0.64	4.50	3.20	6.30	
FMD posle kompresije (%)	kontrolna	15.70	7.72	13.79	4.55	42.86	<0.001**
	OSAS	4.85	2.94	4.65	0.00	17.95	
A.brachialis pre Ntg (mm)	kontrolna	3.87	0.51	3.90	2.90	5.40	<0.001**
	OSAS	4.37	0.61	4.30	3.00	5.90	
A.brachialis posle Ntg (mm)	kontrolna	4.48	0.55	4.40	3.30	5.90	0.003**
	OSAS	4.72	0.65	4.70	3.40	6.50	
FMD posle Ntg (%)	kontrolna	16.09	6.28	14.76	5.88	37.93	<0.001**
	OSAS	8.27	3.93	7.50	0.00	26.67	

*p<0.05 ** p<0.01

Uočene razlike između OSAS i kontrolne grupe ispitanika bile su statistički visoko značajne po pitanju vrednosti dijametra a. brachialis pre kompresije ($t = -6.334$; $p < 0.001$) i pre davanja nitroglicerina ($t = -6.558$; $p < 0.001$), a. brachialis posle nitroglicerina ($t = -3.014$; $p = 0.003$), i FMD % nakon kompresije ($t = 11.983$; $p < 0.001$), i FMD % posle nitroglicerina ($t = 10.062$; $p < 0.001$). Razlika u dijametru a. brachialis posle kompresije nije bila statistički značajna ($t = -1.794$; $p = 0.074$).

8.8.1 Korelacija osnovnih karakterisika ispitivanog uzorka i FMD u % kod svih ispitanika i u grupi ispitanika bez dijabetesa, i korelacija FMD u % i parametara dijastolne funkcije

Poređena je ukupna grupa OSAS ispitanika (161) koja je obuhvatala i ispitanike sa dijabetesom (DM), grupa OSAS ispitanika bez dijabetesa (127), i kontrolna grupa (81) sa osnovnim karakteristikama i varijablama sistolne i dijastolne funkcije leve i desne komore i FMD u %.

Korelacije osnovnih karakterisika ispitivanog uzorka i FMD u % kod svih ispitanika, u grupi ispitanika bez DM i kontrolnoj grupi (Tabela 56).

Tabela 56. Korelacije FMD u % i osnovnih karakteristika ispitivanog uzorka u grupi pacijenata sa OSA, pacijenata sa OSA bez DM i kontrolnoj grupi zasebno

		OSA (n=161)	OSA bez DM (n=127)	Kontrolna grupa (n=81)
Starost	r	-0.250**	-0.287**	-0.071
	p	0.001	0.001	0.537
Glikemija	r	-0.119	-0.012	-0.102
	p	0.135	0.897	0.374
Urea	r	-0.037	-0.035	-0.039
	p	0.642	0.700	0.732
Kreatinin	r	-0.026	-0.064	0.003
	p	0.749	0.475	0.978
Acidum uricum	r	-0.099	-0.086	-0.044
	p	0.212	0.339	0.701
Holesterol	r	-0.109	-0.089	-0.128
	p	0.171	0.321	0.265
HDL	r	-0.072	-0.073	0.003
	p	0.369	0.417	0.980
LDL	r	-0.053	-0.008	-0.096
	p	0.504	0.932	0.404
Tg	Rho	-0.049	-0.041	-0.206
	p	0.538	0.647	0.071
Fibrinogen	r	-0.050	-0.071	-0.085
	p	0.526	0.430	0.458
CRP	Rho	-0.146	-0.128	-0.063
	p	0.066	0.154	0.582
Mikroalbuminur.	Rho	-0.091	-0.084	-0.029
	p	0.254	0.350	0.801
SBP	r	-0.170	-0.035	0.155
	p	0.031*	0.699	0.174
DBP	r	-0.087	-0.133	0.131
	p	0.274	0.138	0.251

*p<0.05 ** p<0.01

Korelacionom analizom je ispitivana povezanost FMD u % i navedenih parametara i to posebno u grupi pacijenata sa OSA koja je obuhvatala i sve ispitanike sa dijabetesom, grupa OSAS gde su izostavljeni ispitanici sa dijabetesom i kontrolna grupa. Jedina razlika u

značajnosti korelacije FMD u % između navedenih grupa bila je po pitanju korelacije vrednosti sistolnog arterijskog pritiska i CRP (ova korelacija nije značajna ali je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti od 0.05) u grupi svih OSAS ispitanika.

8.8.2 Analiza povezanosti FMD u % i ehokardiografskih parametara sistolne i dijastolne funkcije leve komore

Tabela 57. prikazuje korelaciju FMD u % i ehokardiografskih parametara subkliničke sistolne i dijastolne funkcije leve komore u grupi svih OSAS ispitanika, ispitanika grupe OSAS iz koje su izostavljeni dijabetičari i kontrolne grupe.

Tabela 57. Korelacija FMD u % i ehokardiografskih parametara sistolne i dijastolne funkcije leve komore kod svih ispitanika sa OSA, ispitanika sa OSA bez dijabetesa i kontrolne grupe.

		OSA (n=161)	OSA bez DM (n=127)	Kontrolna grupa (n=81)
MV peak E (m/s)	r	0.125	0.149	0.151
	p	0.116	0.095	0.186
MV peak A (m/s)	r	-0.149	-0.085	-0.045
	p	0.060	0.343	0.696
E/A odnos	r	0.229**	0.207*	0.134
	p	0.004	0.020	0.243
MV Adur. (ms)	r	0.034	0.059	-0.051
	p	0.670	0.508	0.660
MV DCT (ms)	r	0.008	0.018	-0.096
	p	0.925	0.838	0.403
IVRT (ms)	r	-0.144	-0.204*	-0.130
	p	0.069	0.022	0.256
MVFP (m/s)	r	-0.066	-0.060	0.169
	p	0.407	0.502	0.138
S' Sm (cm/s)	r	0.194*	0.230*	0.025
	p	0.014	0.010	0.827
E' Sm (cm/s)	r	0.363**	0.413**	-0.033
	p	0.001	0.001	0.775
A' Sm (cm/s)	r	0.125	0.140	-0.002
	p	0.115	0.118	0.988
E'/A' Sm	r	0.229**	0.285**	-0.040
	p	0.004	0.001	0.729
E/E' Sm	r	-0.188*	-0.214*	0.161
	p	0.018	0.016	0.159
S' Lm (cm/s)	r	0.063	0.099	0.296**
	p	0.427	0.271	0.008
E' Lm (cm/s)	r	0.215**	0.299**	-0.003
	p	0.006	0.001	0.982
A' Lm (cm/s)	r	-0.050	0.036	0.015
	p	0.528	0.692	0.895
E'/A' Lm (cm/s)	r	0.239**	0.246**	0.068
	p	0.003	0.006	0.554
E/E' Lm (cm/s)	r	-0.092	-0.122	0.011
	p	0.248	0.174	0.922
LAVI (ml/m ²)	r	-0.028	0.011	0.052
	p	0.727	0.904	0.649

*p<0.05 ** p<0.01

Korelacionom analizom utvrđeno je da u odnosu na FMD u % između grupa ispitanika sa dijabetesom i grupe bez dijabetesa postoji mala ali signifikantna razlika u korelaciji E/A i IVRT, kao i visoko signifikantna razlika u korelaciji FMD u % i mitralnog septalnog i lateralnog E' talasa, kao i vrednostima septalnog i lateralnog odnosa E'/A' i mitralnog septalnog odnosa E/ E'.

Tabela 58. Poređenje FMD u % i ehokardiografskih parametara subkliničke sistolne i dijastolne funkcije desne komore grupe ispitanika sa OSAS, ispitanika OSAS bez dijabetesa i kontrolne grupe

		OSA (n=161)	OSA bez DM (n=127)	Kontrolna grupa (n=81)
Peak E TV (m/s)	r	0.092	0.111	0.218
	p	0.246	0.217	0.056
Peak A TV (m/s)	r	0.030	0.062	-0.039
	p	0.707	0.492	0.736
E/A odnos	r	0.043	0.030	0.154
	p	0.589	0.743	0.177
TV DCT (ms)	r	0.047	0.014	-0.060
	p	0.559	0.874	0.600
S' Lt (cm/s)	r	0.013	0.052	0.102
	p	0.867	0.567	0.375
E' Lt (cm/s)	r	0.227**	0.264**	-0.062
	p	0.004	0.003	0.588
A'Lt (cm/s)	r	-0.150	-0.102	-0.047
	p	0.059	0.255	0.682
E/E'Lt	r	-0.098	-0.125	0.094
	p	0.218	0.165	0.413
E'/A' Lt	r	0.325**	0.301**	-0.034
	p	0.001	0.001	0.768
IVA (m/s ²)	r	0.003	-0.001	-0.101
	p	0.974	0.990	0.381

*p<0.05 ** p<0.01

Iz tabele 58. se vidi da su značajne korelacije FMD u %, između trikuspidnog lateralnog E', odnosa E'/A', bilo da se radi o svim ispitanicima zajedno, bilo o grupi bez DM, dok je

korelacija trikuspidnog lateralnog A' blizu konvencionalnog nivoa značajnosti ali samo kod svih zajedno, dok kada se isključe pacijenti sa DM, ova značajnost korelacije dobijena Pearsonovom korelacionom analizom se u potpunosti gubi.

8.8.3 Korelaciona analiza FMD u % i polisomnografskih parametara

U daljem tekstu prikazana je korelaciona analiza FMD u % i karakteristika polisomnografije ispitanika OSAS grupe sa dijabetesom i grupe bez dijabetesa.

Tabela 59. Korelacija FMD u % i parametara polisomnografije

		OSA (n=161)	OSA bez DM (n=127)
OSAS	Rho	-0.276**	-0.290**
	p	0.001	0.001
AHI	Rho	-0.243**	-0.238**
	p	0.002	0.007
ODI (indeks desat./h)	Rho	-0.238**	-0.235**
	p	0.002	0.008
Najniža SaO2 (%) >2s	Rho	0.227**	0.227*
	p	0.004	0.011
Prosečna SaO2 (%)	Rho	0.221**	0.218*
	p	0.005	0.014

*p<0.05 ** p<0.01

Iz tabele 59. se vidi da su sve korelacije statistički značajne u grupi ispitanika koja obuhvata i ispitanike sa dijabetesom, kao i u grupi gde je izostavljena grupa ispitanika sa dijabetesom.

U tabeli 60. prikazana je povezanost FMD u % i parametara pulsno i tkivnog Dopplera leve i desne komore.

Tabela 60. Korelacija FMD u % u odnosu na parametre pulsno i tkivnog Dopplera leve i desne komore bez prilagođavanja i prilagođeno za BMI, HTA i DM

Korelacija FMD u % i navedenih parametara	OSA grupe (161)		OSA grupa bez Dm (127)	
	Bez prilagodavanja	Prilagođeno za BMI,HTA i DM	Bez prilagodavanja	Prilagođeno za BMI i HTA
MV peak A (m/s)	-0.153 (0.054)*	-0.102 (0.206)	-0.091 (0.313)	-0.041 (0.655)
MV peak E (m/s)	0.123 (0.123)	0.113 (0.160)	0.147 (0.102)	0.146 (0.110)
Odnos E/A	0.043 (0.589)	0.038 (0.638)	0.030 (0.743)	0.027 (0.764)
E/E' Lm	-0.049 (0.538)	-0.065 (0.418)	-0.049 (0.589)	-0.067 (0.466)
E/E' Sm	-0.096 (0.228)	-0.135 (0.094)	-0.100 (0.269)	-0.138 (0.130)
E' Sm (cm/s)	0.361 (<0.001)*	0.345 (<0.001)*	0.410 (<0.001)*	0.397 (<0.001)*
E'Lm (cm/s)	0.210 (0.008)*	0.198 (0.014)*	0.291 (0.001)*	0.268 (0.003)*
A' Lm (cm/s)	-0.073 (0.361)	-0.059 (0.455)	0.001 (0.991)	0.002 (0.982)
A' Sm (cm/s)	0.117 (0.143)	0.106 (0.179)	0.128 (0.154)	0.114 (0.204)
LAVI (ml/m ²)	-0.029 (0.716)	0.010 (0.901)	0.009 (0.920)	0.018 (0.844)
IVRT (ms)	-0.148 (0.063)*	-0.156 (0.053)*	-0.209 (0.020)*	-0.198 (0.030)*
MVF P (m/s)	-0.066 (0.408)	-0.060 (0.460)	-0.060 (0.504)	-0.048 (0.596)
S'Lt (cm/s)	-0.007 (0.928)	-0.002 (0.980)	0.010 (0.913)	0.020 (0.826)
S'Sm (cm/s)	0.075 (0.347)	0.081 (0.317)	0.097 (0.285)	0.102 (0.264)
S'Lm (cm/s)	0.220 (0.005)*	0.222 (0.005)*	0.216 (0.016)*	0.213 (0.019)*
TV peak E (m/s)	0.094 (0.237)	0.074 (0.359)	0.114 (0.208)	0.102 (0.262)
TV peak A (m/s)	0.032 (0.685)	0.012 (0.887)	0.064 (0.475)	0.051 (0.576)
Odnos E/A	0.229 (0.004)*	0.183 (0.023)*	0.207 (0.020)*	0.171 (0.060)*
E' Lt (cm/s)	0.214 (0.007)*	0.202 (0.012)*	0.248 (0.005)*	0.245 (0.007)*
E/E' Lt	0.230 (0.004)*	0.226 (0.005)*	0.228 (0.011)*	0.223 (0.014)*
A' Lt (cm/s)	-0.159 (0.045)*	-0.158 (0.043)*	-0.115 (0.200)	-0.112 (0.213)

*p<0.05 ** p<0.01

Iz tabele se vidi da i kada se isključe pacijenti sa dijabetesom, kao i kada se uradi prilagođavanje koeficijenti se ne menjaju u značajnoj meri. Isto važi i za značajnost korelacije dobijene multivarijantnom regresionom analizom sa prilagođavanjem za BMI, HTA i DM. Na osnovu koeficijenata u regresionim analizama utvrđeno je da je najjača povezanost FMD u % i E' Sm, a u manjoj meri i sa E'Lm, S'Lm, odnosom E/A TV, E' Lt i E/E' Lt.

U tabeli 61. prikazan je uticaj OSA na parametre Tissue Dopplera leve komore kada se isključe pacijenti sa DM.

Tabela 61. Multivarijantni regresioni model sa OSA kao nezavisnom i parametima Tissue Dopplera leve komore bez pacijenata sa DM (127)

Prilagođavanje	S'Lm	E'Lm	A'Lm	S'Sm	E'Sm	A'Sm
	std β (p vrednost)					
Bez prilagođavanja	-0.198** (0.005)	-0.483** (<0.001)	0.094 (0.183)	-0.111 (0.115)	-0.410** (<0.001)	0.026 (0.708)
Pol	-0.260** (<0.001)	-0.495** (<0.001)	0.076 (0.301)	-0.162* (0.025)	-0.398** (<0.001)	-0.016 (0.827)
HTA	-0.223** (0.006)	-0.405** (<0.001)	0.074 (0.363)	-0.124 (0.129)	-0.367** (<0.001)	0.003 (0.974)
HTA, BMI	-0.167 (0.059)	-0.390** (<0.001)	0.093 (0.302)	-0.140 (0.120)	-0.395** (<0.001)	0.025 (0.783)
HTA, BMI, pol	-0.232** (0.008)	-0.401** (<0.001)	0.074 (0.421)	-0.186* (0.041)	-0.381** (<0.001)	-0.018 (0.841)

*p<0.05 ** p<0.01

Iz tabele se vidi da OSA utiče značajno na S'Lm, E'Lm, E'Sm i u modelima bez prilagođavanja i u modelima sa prilagođavanjem, dok na S'Sm utiče samo u modelima prilagođenim za pol i za HTA, BMI i pol.

U tabeli 62. prikazani su modeli sa OSA kao nezavisnom varijablom i parametri Tissue Dopplera desne komore kao zavisnom, i to kada se isključe pacijenti sa DM.

Tabela 62. Multivarijantni regresioni model za parametre Tissue Dopplera desne komore (OSA 127)

Prilagođavanje	S'Lt	E'Lt Std β (p vrednost)	A'Lt
Bez prilagođavanja	-0.104 (0.140)	-0.394** (<0.001)	-0.044 (0.536)
Pol	-0.126 (0.085)	-0.393** (<0.001)	-0.032 (0.659)
HTA	-0.167** (0.040)	-0.418** (<0.001)	-0.113 (0.167)
HTA, BMI	-0.164 (0.067)	-0.391** (<0.001)	-0.061 (0.493)
HTA, BMI, Pol	-0.185* (0.044)	-0.394** (<0.001)	-0.057 (0.535)

*p<0.05 ** p<0.01

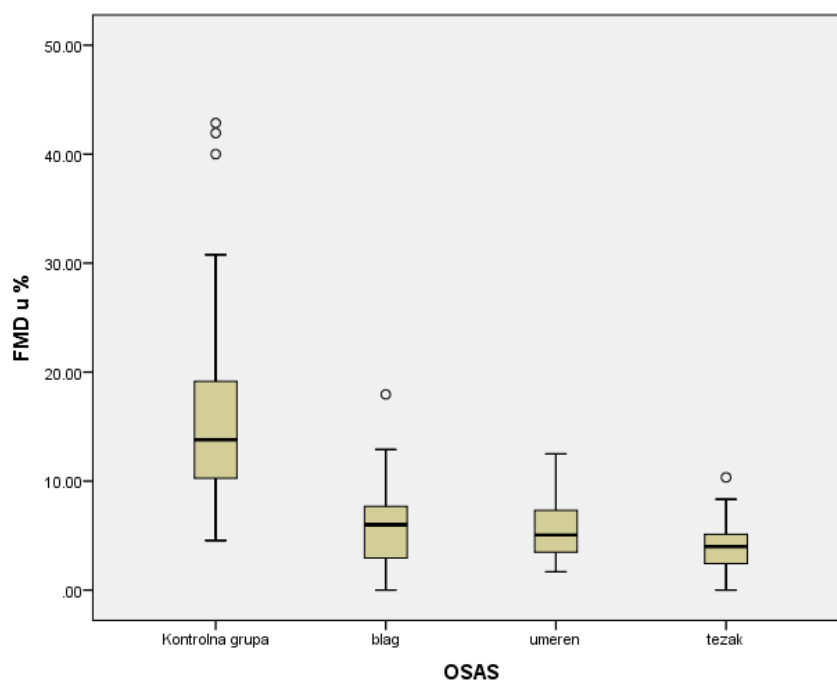
Iz tabele se vidi da OSA jedino utiče na E'Lt i univarijantno i sa prilagođavanjem za navedene parametre, dok na S'Lt utiče u modelu prilagođenom za HTA i u modelu prilagođenom za HTA, BMI i pol.

Ispitivana je povezanost stepena težine sindroma OSA i FMD u %. U tabeli 63 prikazana je deskriptivna statistika endotelne disfunkcije merene FMD u % kod kontrolne grupe kao i kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim stepenom sindroma OSA..

Tabela 63. FMD u % u odnosu na težinu sindroma OSA

Grupa pacijenata	Aritmetička sredina	SD	Median	Minimum	Maksimum
Kontrolna grupa	15.70	7.73	13.79	4.55	42.86
blag	6.29	4.09	6.00	.00	17.95
OSAS	5.47	2.73	5.06	1.69	12.50
težak	3.98	2.32	4.00	.00	10.34

Iz tabele se vidi da kontrolna grupa ima najveću prosečnu vrednost FMD u %, dok u grupi pacijenata sa OSA postoji trend pada vrednosti sa povećanjem AHI, odnosno stepena težine OSAS. Ovaj trend je i statističkom analizom pokazan, odnosno postoji statistički značajna korelacija između težine OSA i prosečne vrednosti FMD u % ($Rho=-0,280$; $p<0,001$). Rezultati su i grafički prikazani na grafikonu 8.



Grafikon 8. Povezanost stepena težine OSAS i FMD u %

9. Diskusija

Poremećaj disanja zbog opstrukcije gornjih disajnih puteva (Obstructive sleep apnea syndrome-OSAS) je čest ali i često nedijagnostikovani poremećaj. Smatra se da 85% bolesnika sa ozbiljnim poremećajem disanja u toku spavanja zbog opstrukcije gornjih disajnih puteva nije dijagnostikovano. U poslednje vreme ovaj poremećaj disanja je izazvao veliko interesovanje jer je u longitudinalnim studijama primećena njegova povezanost sa povećanim morbiditetom i mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti. Povećan je rizik nastanka arterijske hipertenzije, koronarne bolesti, poremećaja ritma i sprovođenja, srčane insuficijencije i moždanog udara. I pored ovih značajnih saznanja, još uvek nisu utvrđeni tačni parametri koji bi bili skrining testovi za otkrivanje inicijalnih poremećaja na kardiovaskularnom sistemu. S druge strane pacijenti sa ovim oboljenjem imaju često veliki broj standardnih i poznatih kardiovaskularnih faktora rizika.

Ponavljane opstrukcije gornjih disajnih puteva sa trenutnim budjenjima pokreću kaskadu patofizioloških poremećaja. Intermitentna hipoksija i reoksigenacija i hemodinamski stres koji nastaje kao posledica promena intratorakalnog pritiska pokreću moćne mehanizme u kojima bitnu ulogu ima i hiperaktivnost simpatikusa. Kaskada poremećaja obuhvata i mehanizme oksidativnog stresa, sistemske inflamacije, hiperkoagulabilnosti i hemodinamskog stresa, koji pak pokreće čitav niz hemodinamskih poremećaja koji svi zajedno vremenom utiču na srce i krvne sudove. Svakako, da je od veoma velike važnosti i insulinska rezistencija koja se javlja u jednom broju ovih bolesnika.

Veliki je problem što se ovi poremećaji javljaju kod obolelih od nekoliko desetina puta u toku noći do više stotina, pa i hiljada puta. Pored važnosti prepoznavanja i otkrivanja ovog oboljenja od neobičnog je značaja da se kod svakog pojedinog bolesnika prepoznaju i inicijalni znaci promena na kardiovaskularnom sistemu. Naročito je važno prepoznati ovo oboljenje u osoba kod kojih je jedini simptom hrkanje, dnevna malaksalost i pospanost, a oni se ne mogu pripisati ni jednoj drugoj bolesti.

Mogući uzrok dijastolne disfunkcije i insuficijencije koji se javljaju kod jednog broja bolesnika je upravo poremećaj spavanja usled opstrukcije gornjih disajnih puteva. Dosadašnje studije ukazuju da je postojanje sindroma OSA povezano sa ranom aterosklerozom i disfunkcijom leve komore. S druge strane je i prevalenca sindroma OSA kod bolesnika sa hipertenzijom, koronarnom bolešću, cerebrovaskularnim insultom i atrijalnom fibrilacijom vrlo visoka¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

Novo ehokardiografske tehnike uz korišćenje pulsog tkivnog Dopplera dale su mogućnost rane dijagnostike poremećaja dijastolne funkcije leve i desne komore u studijama bolesnika sa OSA sindromom. Međutim, nijedna od njih nije obuhvatila istovremenu evaluaciju sistolne i dijastolne funkcije obe srčane komore u bolesnika sa sindromom OSA koju smo uradili u našoj studiji. Istraživanja pratećih kardiovaskularnim manifestacija i komplikacija OSA sindroma su vrlo limitirana i u svetu, a posebno u našoj populaciji. Do sada je u međunarodnoj literaturi publikovan mali broj radova o proceni sistolne i dijastolne disfunkcije leve i desne srčane komore, a u našoj zemlji nijedan.

U našoj studiji koja je obuhvatala 161 ispitanika sa novootkrivenim i dokazanim sindromom OSA i kojima je isključena koronarna bolest učinjena je po prvi put analiza rane sistolne i dijastolne disfunkcije leve i desne komore, a takođe je i izvršena korelacija ovih nalaza sa stepenom težine sindroma OSA. Takođe je analizirana povezanost dijastolne funkcije srčanih komora i poremećaja endotelne funkcije.

Manifestna srčana insuficijencija je najgora posledica sistolne i dijastolne disfunkcije leve i desne komore izazvane ovim oboljenjem. Većina bolesnika sa sindromom OSA i bez drugih kardiovaskularnih bolesti obično imaju normalnu globalnu sistolnu funkciju leve komore ali i pored toga oni mogu da imaju inicijalnu sistolnu disfunkciju leve komore. Ovo je zbog činjenice da normalna vrednost ejsione frakcije ne znači uvek i normalnu sistolnu funkciju. S druge strane dijastolna funkcija je češće poremećena u ovih bolesnika.

Svih 161 ispitanika uključenih u studiju, kojima je prethodno isključeno postojanje koronarne bolesti su imali očuvanu sistolnu funkciju leve komore. Analizom dobijenih podataka ispitanika smo utvrdili da je prevalenca globalne sistolne disfunkcije desne

komore 19.87%. Prevalenca inicijalnih poremećaja sistolne funkcije leve komore je 65.22% (Tabela 43.), a inicijalni poremećaji sistolne funkcije desne komore su se javili kod 39.13% ispitanika (Tabela 45.). Prevalenca poremećaja globalne dijastolne funkcije leve komore određena pulsним Dopplerom je 44.10%. Prevalenca inicijalnih poremećaja dijastolne funkcije leve komore u odnosu na normalne parametre utvrđena pulsним tkivnim Dopplerom se javljala kao poremećaj u 66.45% (Tabela 44.). Određena je prevalenca globalne dijastolne disfunkcije desne komore 17.40%. Prevalenca inicijalnih poremećaja dijastolne funkcije u nivou desne komore je 47.82% (Tabela 46.).

Sistolna funkcija leve komore nastaje radijalnim i longitudinalnim skraćivanjem mišićnih vlakana, i oba ova procesa su veoma važna. Radijalno skraćenje pretežno zavisi od kontrakcije obodnih mišićnih vlakana u medijalnom delu zida i otpornije je na ishemiju. Normalna ejectiona frakcija se održava zbog kompenzatorno nepromenjene radijalne funkcije. Međutim, longitudinalno skraćenje nastaje sadejstvom subendokardijalnih i subepikardijalnih mišićnih vlakana gde su subendokardna mišićna vlakna podložnija ishemiji¹⁸⁷⁻¹⁹².

Dakle, procena longitudinalne sistolne funkcije može biti osetljiv marker za otkrivanje subkliničke promene u sistolnim performansama i rano otkrivanje sistolne disfunkcije leve komore, što smo i pokazali u našoj studiji gde je amplituda brzina na lateralnom mitralnom anulusu (S_{Lm}) bila statistički značajno niža u odnosu na kontrolnu grupu, a multivarijantnom regresionom analizom smo dokazali nezavistan uticaj OSA na inicijalnu sistolnu disfunkciju leve komore kada se uradi prilagodjavanje za hipertenziju, BMI i pol (Tabela 31.). Ovi nalazi ukazuju na značaj primene pulsnog tkivnog Dopplera u skriningu utvrđivanja inicijalnih poremećaja funkcije leve i desne komore u bolesnika sa OSA.

Podaci u našoj studiji preseka ukazuju i na oštećenu dijastolnu funkciju komora u ispitanika sa novo dijagnostikovanom sindromom OSA i normalnom globalnom ejectionom frakcijom leve komore (Tabele 36. i 37.). U studiji smo pokazali da je sistolna funkcija desne komore statistički značajno manja u odnosu na kontrolnu grupu FAC $p < 0,002$. Takođe, kao što se može videti na tabeli 36 našli smo da postoje statistički značajne razlike između ispitanika

sa sindromom OSA i kontrolne grupe koje govore za poremećaj dijastolne funkcije desne komore. Uočena je statistički značajna razlika između OSAS i kontrolne grupe ispitanika u pogledu prosečnih vrednosti amplituda miokardnih brzina na trikuspidnom lateralnom anulusu (E'Lt) koje su bile značajno manje u ispitanika OSAS grupe u odnosu na kontrolnu. Takođe je visoko statistički značajna razlika između grupa po odnosu E'/A' i E/E'.

Međutim ispitanici sa sindromom OSA imaju višestruke faktore kardiovaskularnih rizika i koegzistirajuće poremećaje koji utiču na dijastolnu funkciju kao što su starenje, gojaznost, pol, hipertenzija, trigliceridi, HDL, LDL i dijabetes.

To je bio razlog zbog koga smo analizirali ukupnu grupu ispitanika sa sindromom OSA, a potom izdvojili grupu ispitanika sa sindromom OSA bez dijabetesa i svaku pojedinačno poredili sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika, a kasnije je izvršena korekcija za višestruke faktore kardiovaskularnih rizika i koegzistirajuće poremećaje koji utiču na sistolnu i dijastolnu funkciju srčanih komora.

Analizom opštih ehokardiografskih parametara utvrdili smo da kod ispitanika sa sindromom OSA kada se isključe faktori koji utiču na dijastolnu funkciju sama OSA po sebi nezavisno utiče na debljinu slobodnog zida i septuma leve komore što se može objasniti patofiziološkim mehanizmima koji utiču nezavisno od hipertenzije i gde glavni uticaj zapravo ima intermitentni hemodinamski stres. (Tabela 29.). Poznato je da veličina leve pretkomore u korelaciji sa transmitralnim protokom daje važne informacije o neinvazivno ehokardiografski procenjenim pritiscima punjenja leve komore. Bolesnici sa sindromom OSA imaju povišene pritiske punjenja leve komore. Rani stadijum sindroma OSA nosi sa sobom subkliničke znake remodelovanja leve pretkomore, koje korelira sa stepenom težine sindroma OSA, značajno utičući na kasnije remodelovanje i leve komore i povećanje ukupnog kardiovaskularnog rizika. Dakle, uvećana leva pretkomora u pacijenata sa sindromom OSA može objasniti visoku zastupljenost aatrijalne fibrilacije u ovih bolesnika (Tabela 22 i 44.).

Usled povećanog negativnog intratorakalnog pritiska dolazi do povećanja volumena desne komore koji izaziva izbočenje septuma u levu komoru što dovodi do povećanja

enddiastolnog pritiska u levoj komori. Takođe, negativni intratorakalni pritisak se prenosi i dovodi do povišenja afterloada što se sve odražava na hemodinamske promene na nivou leve komore i leve pretkomore. Bolesnici sa sindromom OSA imaju povišene pritiske punjenja leve komore što je posledica hemodinamskih promena na nivou leve komore i leve pretkomore.

U našoj studiji smo našli da sama OSA po sebi nezavisno utiče na dijemetre desne komore u sistoli i dijastoli i na površinu desne pretkomore, što se podudara sa nalazom Colish i saradnika¹⁹³ u kohortu na 47 pacijenata sa sindromom OSA. Sa druge strane, Romero-Coral¹⁹⁴ i saradnici su takođe pokazali da OSA dovodi do oštećenja funkcije desne i leve komore određene sa MPI u grupi od 85 pacijenata sa sindromom OSA dokazanim celonoćnom polisomnografijom. U studiji smo našli značajnu povezanost parametara polisomnografskog nalaza sa funkcijama desne komore što odgovara nalazu Sannera i saradnika¹⁹⁵ koji su u 107 OSA pacijenata utvrdili signifikantnu korelaciju između AHI i ejskione frakcije desne komore određene radionukleidnom ventrikulografijom. Međutim, rezultati prethodnih studija koje su ispitivale funkciju desne komore u OSA pacijenata nisu konzistentni. Postoji široki opseg promena desne komore zavisnih od OSA koje su otkrivene kod 0-70% ispitivanih pacijenata.

Naša istraživanja su pokazala da OSA u novo dijagnostikovanih pacijenata nezavisno utiče i na regionalnu sistolnu i dijastolnu funkciju. Prethodne TDI studije su dale dodatne podatke i pokazale da je sindrom OSA praćen subkliničkom disfunkcijom leve komore. U studiji sa 80 pacijenata sa sindromom OSA Kezban Aslan¹⁹⁶ i saradnici su ustanovili da sindrom OSA dovodi do ranih promena u funkcijama leve komore pre razvoja hipertenzije i drugih kardiovaskularnih manifestacija ovog oboljenja, dijastolne disfunkcije, hipertrofije miokarda leve komore i dilatacije leve pretkomore. Altekin et al.¹⁹⁷ je takođe prikazao manju grupu bolesnika sa ranije dijagnostikovanim sindromom OSA gde je pulsni tkivnim Dopplerom detektovao longitudinalnu sistolnu disfunkciju leve komore pored dijastolne disfunkcije i očuvane globalne sistolne funkcije.

Analizom miokardnih brzina na mitralnom septalnom (E'Sm) i lateralnom anulusu (E'Lt) u našoj studiji smo našli da su vrednosti amplituda statistički visoko značajno niže ($p < 0.001$), u OSAS grupi u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe smo uočili statistički značajnu razliku između grupa po odnosu E/E' i odnosu E'/A' na mitralnom septalnom i lateralnom anulusu. Uočena razlika između OSAS i kontrolne grupe ispitanika bila je statistički značajna u pogledu prosečnih vrednosti amplituda miokardnih brzina (E'Lt) na trikuspidnom lateralnom anulusu i po odnosu E'/A' i E/E'.

Naši podaci su slični sa podacima Sun Huija koji je u studiji na malom broju bolesnika sa OSA našao signifikantnu razliku u sistolnim brzinama na mitralnom lateralnom (S'Lt), i septalnom anulusu (S'Sm) i dijastolnim brzinama ranoj (E'Sm) i kasnoj (A'Sm) i odnosa E'/A' na mitralnom septalnom anulusu kao i sistolnih (S'Lt) i dijastolnih brzina (E'Lt i A'Lt) i odnosa E'/A' na trikuspidnom lateralnom anulusu u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.

Podaci u našoj studiji preseka takođe ukazuju na oštećenu dijastolnu funkciju i oštećenu longitudinalnu sistolnu funkciju leve komore u pacijentima sa sindromom OSA i normalnom ejectionom frakcijom.

Više istraživača je pokazalo benefit u funkciji leve komore nakon uvođenja adekvatne terapije CPAP-om. CPAP je imao blagotvorno dejstvo kako na funkciju leve, tako i na funkciju desne komore. Iako CPAP poboljšava funkciju desne komore, on ne utiče na promene dimenzija desne komore. Butt i saradnici su pokazali da sindrom OSA ima isti efekat na razvoj dijastolne disfunkcije leve komore kao i izolovana hipertenzija, smanjujući komplijansu leve komore i povećavajući krutost¹⁹⁸.

Analizirali smo povezanost stepena težine sindroma OSA sa standardnim ehokardiografskim parametrima leve i desne komore kao i sa parametrima pulsog tkivnog Dopplera (Tissue Doppler). Utvrdili smo da postoji statistički značajna povezanost stepena težine OSA izražena u odnosu na AHI indeks kao blagi, umeren i težak stepen, u veličini leve pretkomore, povećanim dimenzijama leve komore u dijastoli i sistoli kao i povećanoj debljini septuma. Ejectiona frakcija (EF) je bila u okviru normalnih granica kao i frakcija skraćenja (FS) ali statistički značajno niža u bolesnika sa većim AHI. Ehokardiografski

parametri pulsnog tkivnog Dopplera koji označavaju supkliničku sistolnu i dijastolnu funkciju leve komore ukazali su da je amplituda brzina E' na lateralnom mitralnom anulusu ($E'Lm$) i amplituda brzina E' na mitralnom septalnom anulusu ($E'Sm$) bila statistički značajno manja u ispitanika sa teškim stepenom sindroma OSA ($AHI>30$) što ukazuje na uticaj stepena težine sindroma OSA na inicijalni poremećaj dijastolne funkcije leve komore. Kim i saradnici¹⁹⁹ su u studiji na 352 pacijenata sa sindromom OSA našli statistički značajno manje rane mitralne brzine E' u odnosu na kontrolnu grupu. Odnos E/E' kao najvažniji parametar dijastolne disfunkcije u proceni enddijastolnog pritiska leve komore, i pritiska punjenja se značajno povećavao sa povećanjem težine sindroma OSA.

Podaci dobijeni u našoj studiji se poklapaju sa ovim podacima (Tabela 52. i 53.). U ovoj studiji Kima i saradnika je rana dijastolna brzina E' identifikovana kao najbolji indeks koji pokazuje vezu između dijastolne disfunkcije leve komore i težine sindroma OSA nezavisno od BMI, dijabetesa i hipertenzije (Tabela 54.)

Postoji statistički značajna razlika između amplituda brzina na mitralnom septalnom anulusu S' ($S'Sm$) što govori za poremećenu longitudinalnu sistolnu funkciju leve komore u bolesnika sa umerenim i teškim stepenom sindroma OSA. Ovakav nalaz inicijalnih promena sistolne funkcije u odnosu na praktično normalne vrednosti ejskione frakcije ukazuju da je poremećena sistolna i dijastolna funkcija povezana sa stepenom težine sindroma OSA.

Iz korelacije standardnih ehokardiografskih parametara i polisomnografskih parametara, prosečnog kiseonika, prosečne saturacije O_2 , i ODI (indeksa desaturacije arterijske krvi kiseonikom) i najniže saturacije kiseonika u procentima, utvrdili smo da postoji statistički značajna povezanost obrnuta sa veličinom leve pretkomore, veličinom leve komore u sistoli, koji i koreliraju sa sva tri parametra, a dijametar aorte sa ODI, dok EF i FS sa ODI i najnižom saturacijom hemoglobina kiseonikom što potvrđuju nalazi korelacije pulsnog i tkivnog Dopplera leve i desne komore i parametara polisomnografskog nalaza (Tabela 51.).

Naši nalazi su slični nalazima Funga²⁰⁰ i saradnika koji su u studiji na 23 bolesnika sa OSA bez komorbiditeta ukazali da je stepen težine OSA povezan sa ranom dijastolnom

disfunkcijom leve komore i povećanjem veličine leve pretkomore kao ranim znacima kardiovaskularnih poremećaja.

Ovakav nalaz jasno ukazuje da zapravo intermitentna hipoksija pokreće komplikovani mehanizam koji dovodi do morfoloških i funkcionalnih promena srca. Više istraživača je pokazalo benefit u funkciji leve komore nakon uvođenja adekvatne terapije. CPAP je imao blagotvorno dejstvo kako na funkciju leve, tako i na funkciju desne komore. Iako CPAP poboljšava funkciju desne komore, on ne utiče na promene dimenzija desne komore.

Wachter i saradnici²⁰¹ su ispitujući 378 ispitanika sa sindromom OSA pokazali da je AHI indeks, kao mera težine sindroma OSA, nezavistan prediktor stepena oštećenja dijastolne funkcije leve komore, odnosno da bolesnici sa umereno teškim i teškim stepenom sindroma OSA imaju teže stepene dijastolne disfunkcije leve komore. Slične rezultate su objavili i Usui i saradnici²⁰², u studiji koja je obuhvatila 74 ispitanika sa OSA, pokazavši da je dijastolna disfunkcija leve komore direktno povezana sa težinom sindroma OSA, bez obzira na geometriju leve komore, arterijsku krutost, gojaznost i ostale pridružene kardiovaskularne faktore rizika.

I u studiji Haruki²⁰³ i saradnika na 29 ispitanika sa sindromom OSA i 20 kontrolne grupe je nadjena signifikantna korelacija između AHI i rane dijastolne brzine E' mitralnog anulusa.

Yang i saradnici²⁰⁴ su takodje pokazali povezanost dijastolne disfunkcije leve komore i težine sindroma OSA koja su u skladu sa nalazima dobijenim u našoj studiji.

Slična saznanja su i na nivou desne komore, gde je takodje pokazano postojanje inicijalne sistolne disfunkcije desne komore u ranoj fazi sindroma OSA, pre razvoja plućne hipertenzije i manifestne slabosti desnog srca. Altekin je u studiji 58 bolesnika sa sindromom OSA i 21 ispitanika kontrolne grupe našao da subklinička disfunkcija desne komore u OSA pacijenata može nastati čak i kod odsustva plućne hipertenzije i patoloških stanja koja bi mogla imati neželjene efekte na funkciju desne komore.

Bajram i saradnici²⁰⁵ su u studiji na malom broju bolesnika sa OSA u kojoj je ispitivan efekat CPAP na funkciju desne komore, našli da su dijastolna brzina E' na trikuspidnom lateralnom anulusu kao i odnos E'/A' signifikantno manji u odnosu na kontrolnu grupu, dok je dijastolna brzina A' bila slična kao u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika.

Naši rezultati koreliraju sa nalazima Altekina i saradnika, kao i sa nalazima Tugcu i saradnika²⁰⁶, ali je naša grupa ispitanika značajno veća u odnosu na prethodne dve opisane i zbog toga naši rezultati imaju posebnu vrednosti u prikazivanju i definisanju ovog vrlo važnog kardiološkog problema kod bolesnika sa sindromom OSA, u ranoj fazi bolesti, dok još uvek nema manifestnih znakova srčane slabosti leve i desne komore²⁰⁷⁻²⁰⁹.

Endotelna disfunkcija je marker u određivanju kardiovaskularnog rizika i prethodi kardiovaskularnim komplikacijama. U našoj studiji smo utvrdili da se endotelna disfunkcija javila statistički značajno češće u bolesnika sa sindromom OSA, kod 59,62%, a da 25,46% zdravih ispitanika ima endotelnu disfunkciju. FMD korelira sa indeksom desaturacije, najnižom SaO₂ i prosečnom saturacijom O₂ (Tabela 56.).

U našoj studiji smo pokazali povezanost težine OSA prema AHI. Teža AHI je bila povezana sa najnižom FMD što ukazuje da je veća disfunkcija endotela povezana sa težim stepenom sindroma OSA. Takođe smo utvrdili multivarijantnom analizom da je najbitniji prediktor nastanka endotelne disfunkcije u bolesnika sa OSA, sama OSA i da je pet puta jači prediktor od BMI i starosti u ovih bolesnika.

Kato sa saradnicima²¹⁰ je ukazao na oštećenje vazodilatacije zavisne od endotela kod grupe novo dijagnostikovanih pacijenata sa sindromom OSA u poređenju sa kontrolnom grupom. Kasnije je Ip sa saradnicima takođe ukazao na oštećenu dilataciju uzrokovanu protokom kod grupe pacijenata sa OSA koji inače nisu imali klinički poznato kardiovaskularno oboljenje.

Namtvedt i saradnici²¹¹ su pokazali da je endotelna disfunkcija direktno povezana sa postojanjem i težinom sindroma OSA, bez obzira da li se radi o bolesnicima sa prekomernom ili normalnom težinom. Ovo saznanje daje novo svetlo na problem endotelne disfunkcije. Kako su bolesnici sa sindromom OSA najčešće gojazni, postojanje endotelne disfunkcije se gotovo uvek smatralo posledicom udruženih faktora: sindroma OSA i gojaznosti. Međutim, ovo istraživanje slično nalazima u našoj studiji je pokazalo da je sindrom OSA direktan i nezavistan uzrok endotelne disfunkcije, nevezano za postojanje gojaznosti (Tabela 60.).

Seif i saradnici²¹² su pokazali, ispitujući 267 bolesnika sa OSA sindromom, da je pojava endotelne disfunkcije direktno povezana sa težinom hipoksije kod bolesnika sa OSA sindromom. Grupa naučnika sa Mayo klinike je pokazala da je sindrom OSA povezan i sa endotelnom disfunkcijom koronarnih arterija, što baca novo svetlo na kardiovaskularni rizik nastanka infarkta miokarda kod ovih bolesnika²¹³.

S druge strane, Jafari i Mohsenin²¹⁴ sa univerziteta u Kaliforniji su pokazali da direktna povezanost endotelne disfunkcije i težine sindroma OSA nije u direktnoj korelaciji sa težinom hipoksemije, već sa nivoom serumskog endoglina, medijatora oksidativnog stresa, koji se u povećanoj meri luči kod bolesnika sa sindromom OSA.

U nekim studijama je razmatran efekat i dejstvo hipertenzije na nastanak endotelne disfunkcije kod bolesnika sa sindromom OSA i kako najveći broj bolesnika ima i pridruženu hipertenziju, često loše regulisanu, ona zaista i nesumljivo doprinosi nastanku endotelne disfunkcije kod bolesnika sa OSA sindromom, ali sama OSA je nezavistan faktor nastanka endotelne disfunkcije, kao što je i pokazano u našem istraživanju, a koje je u skladu sa ranije načinjenim studijama²¹⁵⁻²²³.

Analizirajući povezanost endotelne disfunkcije utvrdili smo povezanost inicijalne dijastolne disfunkcije leve komore u odnosu na amplitude miokardnih brzina na mitralnom septalnom (E'Sm) i lateralnom anulusu (E'Lm). Postojala je povezanost poremećene longitudinalne sistolne funkcije i endotelne disfunkcije leve komore (S'Sm).

Povezanost je postojala i sa poremećenom inicijalnom dijastolnom funkcijom desne komore (E'Lt) (Tabela 60). Poremećena inicijalna sistolna funkcija desne komore nije pokazala statističku značajnost. Zapravo, rani znaci oštećenja endotela i njegova disfunkcija povezani su sa inicijalnim oštećenjem dijastolne funkcije komora. Ovakav poremećaj je najverovatnije posledica intermitentne noćne ishemije miokarda kojoj doprinosi poremećena FMD²²⁴⁻²²⁶.

Intermitentna hipoksemija i reoksigenacija koja nastaje u fazi spavanja usled opstrukcije gornjeg respiratornog puta dovodi do oksidativnog stresa koji izaziva oštećenje endotela povećanim stvaranjem slobodnih kiseoničnih radikala u sindromu OSA. Usled hipoksemije nastaje endotelna disfunkcija²²². Azot monoksid (NO) medijator endotel zavisne

vazodilatacije, nastaje od L-arginina posredovanjem NO sintetaze u endotelijumu. Koncentracija kiseonika reguliše gensku ekspresiju NO sintetaze, tako da poremećaj u koncentraciji kiseonika dovodi do poremećaja stvaranja NO²²⁷⁻²²⁹. Kao posledica, dolazi do poremećene vazodilatacije. Zapravo, nedostatak NO dovodi do protrombotičkog i inflamatornog stanja koji je početna faza u stvaranju inicijalnih promena i oštećenja endotela. Zapravo, rekurentna hipoksemija dovodi do endotelne disfunkcije u bolesnika sa sindromom OSA što može biti inicijalni poremećaj u nastanku ateroskleroze²³⁰.

U zaključku bi rekli da sindrom prestanka disanja u toku spavanja usled opstrukcije gornjeg respiratornog puta (OSA) predstavlja ozbiljan faktor rizika sa jedinstvenim načinom delovanja, gde intermitentna hipoksija pokreće komplikovan patofiziološki mehanizam koji uzrokuje promene u funkciji, a kasnije i u funkciji i morfologiji kardiovaskularnog sistema, koji pak dovode do povećanja kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Svakako da su potrebne velike studije koje bi istražile fine mehanizme delovanja sindroma prestanka disanja u toku spavanja kako u bolesnika sa novo dijagnostikovanim sindromom OSA tako i u bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima i otkrivenom OSA.

10. Zaključak

1. Prevalenca javljanja poremećaja sistolne i dijastolne funkcije srčanih komora

Sistolna funkcija

a. Prevalenca poremećaja globalne sistolne funkcije leve komore nije nađena. Svi ispitanici imaju očuvanu globalnu sistolnu funkciju leve komore (EF \geq 55%).

b. Prevalenca poremećaja regionalne sistolne funkcije leve komore je nađena u **65.22%** ispitanika.

c. Prevalenca poremećaja globalne sistolne funkcije desne komore je nađena u **19.87%** ispitanika.

d. Prevalenca poremećaja regionalne sistolne funkcije desne komore u odnosu na normalne parametre utvrđena pulsним tkivnim Dopplerom je nađena u 39.13% ispitanika.

Dijastolna funkcija

a. Prevalenca poremećaja globalne dijastolne funkcije leve komore određena konvencionalnim pulsним Dopplerom je nađena u 44.10% ispitanika sa sindromom OSA.

b. Prevalenca poremećaja regionalne dijastolne funkcije leve komore određena pulsним tkivnim Dopplerom je nađena u **66,45%** ispitanika.

c. Prevalenca poremećaja globalne dijastolne funkcije desne komore utvrđena konvencionalnim pulsним Dopplerom je nađena u **17.40%** ispitanika.

d. Prevalenca poremećaja regionalne dijastolne funkcije desne komore određena pulsним tkivnim Dopplerom je utvrđena u **47,82 %** ispitanika sa sindromom OSA.

2. Postoji povezanost težine sindroma prestanka disanja u toku spavanja i pojave inicijalne dijastolne disfunkcije srčanih komora:

- a. Postoji statistički značajna razlika u vrednostima amplitude $E'Lm$ i visoko statistički značajna razlika u vrednostima amplitude $E'Sm$ u odnosu na različiti stepen težine OSA. Vrednosti odnosa E'/A' na septalnom i lateralnom mitralnom anulusu su statistički značajno manje u odnosu na stepen težine sindroma OSA.
- b. Postoji statistički značajna korelacija između amplitude ranih dijastolnih brzina na mitralnom anulusu ($E'Sm$, $E'Lm$), i odnosa E/E' i E'/A' i prosečne SaO_2 u %. Amplituda brzina $E'Lm$ i odnos E'/A' su statistički značajno u obrnutoj korelaciji u odnosu na ODI.
- c. Postoji statistički značajna razlika vrednosti odnosa E'/A' koji je manji u odnosu na teži stepen OSAS.
- d. Postoji statistički značajna korelacija između $E'Lt$ i odnosa E/E' i E'/A' na trikuspidnom anulusu u odnosu na prosečnu SaO_2 .

3. Postoji povezanost težine sindroma prestanka disanja u toku spavanja i pojave sistolne disfunkcije srčanih komora:

- a. Nije nađena globalna sistolna disfunkcija leve komore ispitanika ($EF\%$ očuvana). Međutim, postoji statistički značajna razlika u okviru težine sindroma OSA određena apnea/hipopnea indeksom kao blaga, umerena i teška. Najteži oblik sindroma OSA ima i najnižu globalnu ejectionu frakciju (EF).
- b. Globalna sistolna funkcija desne komore procenjena standardnim metodama nije poremećena u odnosu na stepen težine OSA.

c. Ehokardiografski parametri pulsnog tkivnog Dopplera ukazuju da postoji povezanost stepena težine sindroma prestanka disanja u toku spavanja i inicijalne sistolne disfunkcije leve komore (S'Sm i S'Lm).

d. Regionalna sistolna funkcija desne komore nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na stepen težine sindroma prestanka disanja u toku spavanja.

4. Postoji korelacija između dijastolne funkcije i stepena endotelne disfunkcije u ispitanika sa sindromom prestanka disanja u toku spavanja:

a. Postoji statistički značajna korelacija između postojanja endotelne disfunkcije i inicijalne dijastolne disfunkcije leve komore (E'Sm i E'Lm).

b. Postoji statistički značajna korelacija između FMD i inicijalne dijastolne disfunkcije desne komore (E'Lt).

c. Postoji statistički značajna povezanost inicijalne sistolne longitudinalne disfunkcije leve komore i FMD (S'Lm).

d. Ne postoji povezanost FMD u odnosu na sistolnu longitudinalnu funkciju desne komore.

Sindrom OSA utiče nezavisno na ranu dijastolnu i longitudinalnu sistolnu funkciju, stoga je potrebno da se istakne važnost rane dijagnostike sindroma OSA da bi se što ranije uključila terapija i prevenirale kardiovaskularne komplikacije.

11. Literatura

1. Mc Nicholas WT. Ed. Respiratory disorders during Sleep. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 1–340.
2. Kiely JL, McNicholas WT. Overview and historical perspectives of sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Mon* 1998; 3:1–8.
3. Broadbent WH. Cheyne–Stokes respiration in cerebral haemorrhage. *Lancet* 1877; 1: 307–399.
4. 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(5):667-689.
5. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2001.
6. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. In: Diagnostic and Coding Manual Second Edition. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
7. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research, AHCRP. Systemic Review of the literature Regarding the Diagnosis of Sleep Apnea. Medline 2001.
8. Guilleminault C., Robinson A. Central sleep apnea. *Neurol Clin* 1996;14:611-628.
9. Krieger J. Respiratory physiology: breathing in normal subjects in Kryger MH, Roth T., Dement WC. Principles and practice of sleep medicine, 3d ed. WB Saunders, 2000. Philadelphia: 229-241.
10. Block A., Boysen P., Wynne J. et al. Sleep apnea, hypopnea, and oxygen desaturation in normal subjects. *N Engl J Med* 1979;300:513-517.
11. Guilleminault C., Stoohs A., Clerk M. et al. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993;104:781-787.

12. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976;27:465-84.
13. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* Jul 2007;132(1):325-37.
14. Fleetham J, Ayas N, Bradley D et al. Canadian Thoracic society guidelines: diagnosis et treatment of sleep disordered breathing in adults. *Can Respir J*. 2006; 13:387-392.
15. Chung JW, Enciso R. Patients with positional versus nonpositional obstructive sleep apnea: a retrospective study of risk factors associated with apnea hypopnea severity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2010;110:605-610.
16. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA* 2000; 284 : 3015-14.
17. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged man and woman. *Sleep* 1997;20:705-6.
18. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40–64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997; 20: 65–76.
19. Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, et al. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men – an epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 571–576.
20. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, et al. Occurrence and correlates of sleep disordered breathing in the Australian town of Busselton: a preliminary analysis. *Sleep* 1993; 16: S3–S5.
21. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* Jan 1998;157(1):144-8.
22. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter, MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing *JAMA* 2003;289:2230-2237.
23. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* Apr 22 2002;162(8):893-900.
24. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* Dec 1991;14(6):486-95.

25. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* Mar 1994;149(3 Pt 1):722-6.
26. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608–613.
27. Guilleminault C, Quera-Salva M-A, Partinen M, et al. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988; 92: 104–109.
28. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med* 2004; 98: 984–989.
29. Hader C, Schroeder A, Hinz M, et al. Sleep disordered breathing in the elderly: comparison of women and men. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: Suppl. 4, 85–91.
30. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* May 1 2003;167(9):1181-5.
31. Zhou XS, Shahabuddin S, Zahn BR, Babcock MA, Badr MS. Effect of gender on the development of hypocapnic apnea/hypopnea during NREM sleep. *J Appl Physiol* Jul 2000;89(1):192-9.
32. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* May 2000;161(5):1465-72.
33. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 435–452.
34. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1592–1599
35. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 535–542.
36. Newman AB, Foster G, Givelber R, et al. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408–2413.
37. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 174–178.
38. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 583–602.

39. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* Mar 1995;151(3 Pt 1):682-7.
40. Villaneuva AT, Buchanan PR, Yee BJ, et al. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2005;9:419–436.
41. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2219–2224.
42. Franklin KA, Gislason T, Omenaas E, et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 799–803.
43. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea - A population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002;165(9):1217-1239.
44. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, et al. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16: 909–913.
45. Remmers JE, DeGroot WJ, Sauerland EK, et al. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931–938.
46. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, BaDr. S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
47. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* Sep 1 2003;168(5):522-30.
48. White DP. Sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(1):124-8.
49. White DP. The pathogenesis of obstructive sleep apnea: advances in the past 100 years. *Am J Respir Cell Mol Biol* Jan 2006;34(1):1-6.
50. McGinley BM, Schwartz AR, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL, Patil SP. Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* Jul 2008;105(1):197-205.
51. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol* Feb 2007;102(2):547-56.

52. Badr MS, Kawak A, Skatrud JB, Morrell MJ, Zahn BR, Babcock MA. Effect of induced hypocapnic hypopnea on upper airway patency in humans during NREM sleep. *Respir Physiol* Oct 1997;110(1):33-45.
53. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol* May 1995;78(5):1806-15.
54. Onal E, Burrows DL, Hart RH, Lopata M. Induction of periodic breathing during sleep causes upper airway obstruction in humans. *J Appl Physiol* Oct 1986;61(4):1438-43.
55. Warner G, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol* Jun 1987;62(6):2201-11.
56. Hudgel DW, Chapman KR, Faulks C, Hendricks C. Changes in inspiratory muscle electrical activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep. *Am Rev Respir Dis* Apr 1987;135(4):899-906.
57. Sands SA, Edwards BA, Kelly VJ, Skuza EM, Davidson MR, Wilkinson MH, et al. Mechanism underlying accelerated arterial oxygen desaturation during recurrent apnea. *Am J Respir Crit Care Med* Oct 1 2010;182(7):961-9.
58. Fogel RB, Trinder J, Malhotra A, Stanchina M, Edwards JK, Schory KE, White DP. Within-breath control of genioglossal muscle activation in humans: effect of sleep-wake state. *J Physiol*. 2003;550:899–910. 25.
59. Phillipson EA, Sullivan CE. Arousal: the forgotten response to respiratory stimuli. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:807–809.
60. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* Dec 15 2001;164(12):2147-65.
61. Xie A, Rutherford R, Rankin F, Wong B, Bradley TD. Hypocapnia and increased ventilatory responsiveness in patients with idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* Dec 1995;152(6 Pt 1):1950-5.
62. Lam JC, Kairaitis K, Verma M, et al. Saliva production and surface tension: influences on patency of the passive upper airway. *J Physiol* 2008; 586: 5537–5547.
63. Badia JR, Farre RO, John KR, et al. Clinical application of the forced oscillation technique for CPAP titration in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1550–1554.
64. Riha RL, Brander P, Venelle M, et al. A cephalometric comparison of patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome and their siblings. *Sleep* 2005; 28: 315–320.

65. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 522–530.
66. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* Sep 1 2003;168(5):522-30.
67. Li HY, Lee LA, Wang PC, et al. Can nasal surgery improve obstructive sleep apnea: subjective or objective? *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23: e51–e55.
68. Series F, Cote C, St Pierre S. Dysfunctional mechanical coupling of upper airway tissues in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1551–1555.
69. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132: 440–446.
70. Hanly PJ, George CF, Millar TW, et al. Heart rate response to breath-hold, valsalva and Mueller maneuvers in obstructive sleep apnea. *Chest* 1989;95:735–739.
71. Sands SA, Edwards BA, Kelly VJ, Skuza EM, Davidson MR, Wilkinson MH, et al. Mechanism underlying accelerated arterial oxygen desaturation during recurrent apnea. *Am J Respir Crit Care Med* Oct 1 2010;182(7):961-9.
72. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* Feb 15 2008;177(4):369-75.
73. Saupe KW, Smith CA, Henderson KS, Dempsey JA. Respiratory and cardiovascular responses to increased and decreased carotid sinus pressure in sleeping dogs. *J Appl Physiol* (1985). 1995 May;78(5):1688-98.
74. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147–2165.
75. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829–1836.
76. Narkiewicz K, van de Borne P, Pesek C, Dyken M, Montano N, Somers V. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999;99:1183-9.

77. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:159–165.
78. F VK, Dyken ME, Skinner JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst* 1993;44:253–259.
79. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
80. Hedner J, Bengtsson-Bostrom K, Peker Y, et al. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 2006; 27: 564–570.
81. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;97:943-949.
82. Van de Borne P, Nguyen H, Biston P, et al. Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men. *Am J Physiol*. 1994;266:H548–H554
83. Somers V., Mark., Yavala D. et al. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve response to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989;76:2095-2100.
84. Morgan B., Denahan T., Ebert T. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993;74:2969-2975.
85. 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: 156–178.
86. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271–2277.
87. Friedman O, Logan AG. Sympathoadrenal mechanisms in the pathogenesis of sleep apnea-related hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 212–216.
88. Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol* 1967; 22: 867–873.
89. Loreda JS, Nelesen R, Ancoli-Israel S, et al. Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults. *Sleep* 2004; 27: 1097–1103.

90. Tun Y, Okabe S, Hida W, et al. Nocturnal blood pressure during apnoeic and ventilatory periods in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999; 14: 1271–1277.
91. Plane`s C, Leroy M, Fayet G, et al. Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J* 2002; 20: 151–157.
92. Marrone O, Salvaggio A, Bonsignore MR, et al. Blood pressure responsiveness to obstructive 2events during sleep after chronic CPAP. *Eur Respir J* 2003; 21: 509–514.
93. Leroy M, Van Surell C, Pilliere R, et al. Short-term variability of blood pressure during sleep in snorers with or without apnea. *Hypertension* 1996; 28: 937–943.
94. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni ArterioseMonitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–1270.
95. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938–948.
96. Fitzgerald RS, Robotham JL, Anand A. Baroreceptor output during normal and obstructed breathing and Mueller maneuvers. *Am J Physiol* 1981; 240: H721–H729.
97. Motta J, Guilleminault C, Schroeder JS, et al. Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-induced apnea. *Ann Intern Med* 1978; 89: 454–458.
98. Hoffstein V, Mateika J. Evening-to-morning blood pressure variations in snoring patients with and without obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 379–384.
99. Sforza E, Lugaresi E. Determinants of the awakening rise in systemic blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Blood Press* 1995; 4: 218–225.
100. Lavie-Nevo K, Pillar G. Evening–morning differences in blood pressure in sleep apnea syndrome: effects of gender. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1064–1069.
101. Ting H, Lo HS, Chang SY, et al. Post- to pre-overnight sleep systolic blood pressures are associated with sleep respiratory disturbance, pro-inflammatory state and metabolic situation in patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2009; 10: 720–725.
102. Davies RJ, Crosby J, Vardi-Visy K, et al. Non-invasive beat-by-beat arterial blood pressure during non-REM sleep in obstructive sleep apnoea and snoring. *Thorax* 1994; 49: 335–339.100

103. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, IzzoJL National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
104. D. J. Gottlieb, G. Yenokyan, A. B. Newman et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* vol. 122 no. 4, pp. 352–360, 2010.
105. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *Engl J Med.* 2000;342:1378–1384.
106. A. G. Logan, S. M. Perlikowski, A. Mente et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *Journal of Hypertension* vol. 19 no. 12, pp. 2271–2277, 2001.
107. Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS, Chan CT. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Apr;27(4):1569-73.
108. R. P. Pedrosa, L. F. Drager, C. C. Gonzaga, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* vol. 58 no. 5, pp. 811–817, 2011.
109. P. Lavie, P. Herer, and V. Hoffstein. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *British Medical Journal* vol. 320 no. 7233, pp. 479–482, 2000.
110. J. M. Marin, A. Agusti, I. Villar, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *Journal of the American Medical Association*, vol. 307, no. 20, pp. 2169–2176, 2012.
111. Brown LM, Chen H, Halpern S, Taichman D, McGoon MD, Farber HW, Frost AE, Liou TG, Turner M, Feldkircher K, Miller DP, Elliott CG. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. *Chest* 2011 Jul;140(1):19-26.
112. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104:1300.
113. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and congestive heart failure. Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671–8.
114. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and congestive heart failure. Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822–6.

115. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728–734.
116. Okuda N, Ito T, Emura N, Suwa M, Hayashi T, Yoneda H, Kitaura Y. Depressed myocardial contractile reserve in patients with obstructive sleep apnea assessed by tissue Doppler imaging with dobutamine stress echocardiography. *Chest* 2007;131:1082–1089.
117. Javaheri S, Caref B, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:539-546.
118. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: Types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation* 1998; 97:2154-2159.
119. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: A prospective study of 100 male patients. The Final Report. *Int J Cardiol* 2006; 106:21-28.
120. Grote L, Ploch T, Heitmann J, et al. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1875.
121. Paulino A, Damy T, Margarit L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:169–175.
122. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-6.
123. Kasai T, Narui K, Dohi P, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133:690-696.
124. Jilek C, Krenn M, Sebah D et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail* 2011;13:68-75.
125. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1797.
126. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:910.

127. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004; 25:1070.
128. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007; 115:1703.
129. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med* 1982; 73:317.
130. Zwillich C, Devlin T, White D, et al. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982; 69:1286.
131. Braga B, Poyares D, Cintra F, et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med* 2009; 10:212.
132. Hedner J., Grote L. The link between sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:5-6.
133. Shahar E., Whitney C., Redline S. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25.
134. Lavie P., Herer P., Peled R. et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*. 1995 Apr; 18 (3):149-157.
135. Schafer H., Ewig S., Hasper E. et al. Sleep apnea as a risk marker in coronary heart disease. *Kardiol* 1996;85(10):768-775.
136. Sanner B., Konermann M., Weiss T. et al. Obstructive sleep apnea in patients with coronary heart disease. *Wein Med Wochenschr* 1996;146 (13-14):345-347.
137. Alonso-Fernández A, García-Río F, Racionero MA, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005; 127:15-22.
138. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352:1206 –1214.
139. Hanly P., Sasson Z., Zuberi N. et al. ST segment depression during sleep obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-1345.
140. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:343–346.

141. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997;79:1512–6.
142. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659–663.
143. Andreas S, Schulz R, Werner GS, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996;7: 541–545.
144. Mak GS, Kern MJ, Patel PM. Influence of obstructive sleep apnea and treatment with continuous positive airway pressure on fractional flow reserve measurements for coronary lesion assessment. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:207–213.
145. Schafer H, Koehler U, Ewig S, et al. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999;92:79–84.
146. Steiner S, Schueller PO, Hennersdorf MG, et al. Impact of obstructive sleep apnea on the occurrence of restenosis after elective percutaneous coronary intervention in ischemic heart disease. *Respir Res* 2008;9:50.
147. Franklin K., Nilsson J., Sahlin C. et al. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995;345:1085-1087.
148. Chung F, Yang Y, Liao P. Predictive performance of the STOP-Bang score for identifying obstructive sleep apnea in obese patients. *Obes Surg* 2013 Dec;23(12):2050-7.
149. Douglas Hagemaster, OTR; Sarita Damaraju, OTR; Aneel Damaraju, OTR; Carolyn Fan, OTR; Mathew Brehm, OTR; Sara Yu, OTR; Robert Williamson, OTR; Frances Williamson, OTR; Coleen Carrell, FNP; Mohammad Emran, MD; Salim Surani, MD Reliability of Epworth Sleepiness Scale to Predict OSA Among Adolescent Children. *Chest* 2011;140(2011;140(4 Meeting Abstracts):395A.
150. Alan T. Mulgrew, MB; Nurit Fox, MSc, CCRP; Najib T. Ayas, MD, MPH; and C. Frank Ryan, MB Diagnosis and Initial Management of Obstructive Sleep Apnea without Polysomnography: A Randomized Validation Study. *Ann Intern Med* 2007;146(3):157-166.
151. Marcelo G. Gregório MD, PhD, Márcia Jacomelli MD, PhD, Daniel Inoue MD, Pedro Rodrigues Genta MD, Adelaide Cristina de Figueiredo PhD, Geraldo Lorenzi-Filho MD, PhD* Comparison of full versus short induced-sleep polysomnography for the diagnosis of sleep apnea. *The Laryngoscope* 2011; Vol 121, Issue 5, pages 1098–1103.

152. Khayat RN, et al. Cardiac effects of continuous and bilevel positive airway pressure for patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *Chest* 2008; 213(6): 1162–1168.
153. M W Johns. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103(1):30-36.
154. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
155. Gottdiener J, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning W et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086–119.
156. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-18249.
157. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M mode echocardiography. Anatomic validation, standardization and comparison to other methods. *Hypertension* 1987, 20:1251-60.
158. Sosnowski M, Korzeniowska B, Tendera M. Left ventricular mass and hypertrophy assessment by means of the QRS complex voltage-independent measurements. *Int J Cardiol* 2006;106(3): 382-9.
159. Zaca V, Ballo P, Galderisi M, Mondillo S. Echocardiography in the assessment of left ventricular longitudinal systolic function: current methodology and clinical applications. *Heart Fail Rev* 2010;23:37.
160. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–93.
161. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 : 569-82.

162. Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn XL, Delmas MC. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med* 2012 ;13(7):852-8.
163. Gonzalez-Vilchez F, Ares M, Ayuela J, Alonso L. Combined use of pulsed and color M-mode Doppler echocardiography for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure: an empirical approach based on an analytical relation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:515-23.
164. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003;91:780-4.
165. Hatle L, Sutherland GR. Regional myocardial function-a new approach. *Eur Heart J* 2000;21:1337-57.
166. Wang Y, Gutman JM, Heilbron D, Wahr D, Schiller NB. Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. *Chest* 1984;86:595e601.121.
167. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;132:1863-70.
168. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
169. Roya Sattarzadeh Badkoubeh, MD, Yaser Jenab, MD*, Arezou Zoroufian, MD, Mojtaba Salarifar, MD Doppler Tissue Imaging: A Non-Invasive Technique for Estimation of Left Ventricular End Diastolic Pressure in Severe Mitral Regurgitation. *J Teh Univ Heart Ctr* 3 (2010) 122-127.
170. Pritchett A, Jacobsen S, Mahoney D, Rodeheffer R, Bailey K, Redfield M. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1036-43.
171. Gulati V, Katz W, Follansbee W, Goresan J. 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996;77:979-84.
172. Kosiborod M, Wackers FJ. Assessment of right ventricular morphology and function. *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:245-62.

173. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:443–7.
174. Tayyareci Y, Nisanci Y, Umman B, Oncul A, Yurdakul S, Altun I, Umman S, Bugra Z: Early detection of right ventricular systolic dysfunction by using myocardial acceleration during isovolumic contraction in patients with mitral stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9(4):516-521.
175. Michal Kidawa, Krzysztof Chiżyński, Marzenna Zielińska, Jarosław D. Kasprzak, and Maria Krzeminska-Pakula, Real-time 3D echocardiography and tissue Doppler echocardiography in the assessment of right ventricle systolic function in patients with right ventricular myocardial infarction *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* first published online January 23, 2013 doi:10.1093/ehjci/jes321.
176. Haddid F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717-31.
177. Nageh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA, Nagueh SF. Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 1999;84:1448–51.
178. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Relation of mean right atrial pressure to echocardiographic and Doppler parameters of right atrial and right ventricular function. *Circulation* 1996;93:1160–9.
179. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, Cheung M, White PA, Sorensen K, Redington AN: Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel non-invasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure-volume relations in an animal model. *Circulation* 2002, 105(14):1693-1699.
180. Toyono M, Harada K, Tamura M, Yamamoto F, Takada G: Myocardial acceleration during isovolumic contraction as a new index of right ventricular contractile function and its relation to pulmonary regurgitation in patients after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2004, 17(4):332-337. 39.
181. Nageh MF, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA, Nagueh SF. Estimation of mean right atrial pressure using tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 1999;84:1448–51.
182. Neunteufl T, Heher S, Prager G i sur. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:207–10.
183. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325–33.

184. M. Galderisi, M. Y.Henein, J. Dhooge et al. Recommendations of the European association of echocardiography how to use echo-doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *European Journal of Echocardiography* vol. 12 no. 5 pp. 339–353, 2011.
185. S. M. Kim, K. I. Cho, J. H. Kwon, H. G. Lee, and T. I. Kim, “Impact of obstructive sleep apnea on left atrial functional and structural remodeling beyond obesity,” *Journal of Cardiology* vol. 60 no. 6 pp. 475–483, 2012.
186. K. I. Cho, J. H. Kwon, S. M. Kim, T. J. Park, H. G. Lee, and T. I. Kim. Impact of obstructive sleep apnea on the global myocardial performance beyond obesity. *Echocardiography* vol. 29 no. 9 pp. 1071–1080, 2012.
187. T. Nishikage, H. Nakai, R. M. Lang, and M. Takeuchi. Subclinical left ventricular longitudinal systolic dysfunction in hypertension with no evidence of heart failure. *Circulation Journal* vol. 72 no. 2 pp. 189–194, 2008.
188. R. E. Altekin, A. Yanikoglu, A. O. Baktir et al. Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea patients with speckle tracking echocardiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* vol. 28, no. 8, pp. 1917–1930, 2012.
189. Kepez A, Niksarlıoğlu EY, Hazirolan T, Ranci O, Kabul HK, Demir AU, et al. Early myocardial functional alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography* 2009; 26:388-96.
190. Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2009; 15: 782-9.
191. Shivalkar B, Van de HC, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, et al. (2006) Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 47: 1433–9.
192. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D’hooge J, et al. (2007) Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 20: 1172–80. doi: 10.1016/j.echo.2007.02.005
193. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, Almutairi S, Alharbi F, Lytwyn M, Francis A, Bohonis S, Zeglinski M, Kirkpatrick ID, Sharma S, Jassal DS. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest* 2012 Mar;141(3):674-81.

194. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, Orban M, Sierra-Johnson J, Kato M, Amin RS, Lopez-Jimenez, Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007 Dec;132(6):1863-70.
195. Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Muller HJ, Zidek W (1997) Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 10: 2079–83.
196. Kezban Aslan, Ali Deniz, Murat Cayli, Hacer Bozdemir1, Yakup Sarica, Gulsah Seydaoglu. Early left ventricular functional alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome *Cardiol J* 2013; 20, 5: 519–525.
197. R. E. Altekin, A. Yanikoglu, A. O. Baktir et al. Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea patients with speckle tracking echocardiography *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, vol. 28 no. 8 pp. 1917–1930, 2012.
198. M. Butt, G. Dwivedi, A. Shantsila, O. A. Khair, and G. Y. Lip. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circulation: Heart Failure*, vol. 5, no. 2, pp. 226–233, 2012.
199. Kim SH, Cho GY, Shin C, Lim HE, Kim YH, Song WH et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2008;101:1663–8.
200. Fung J, Li T, Choy D, Yip G, Ko F, Sanderson J et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121:422–9.
201. Wachter R, Lüthje L, Klemmstein D, Lüers C, Stahrenberg R, Edelmann F, Holzendorf V, Hasenfuß G, Andreas S, Pieske B. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *Eur Respir J* 2013 Feb;41(2):376-83.
202. Y. Usui, Y. Takata, Y. Inoue et al., “Coexistence of obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction,” *Sleep and Breathing* vol. 16 no. 3 pp. 677–684, 2012.
203. Nobuhiko Haruki, Masaaki Takeuchi, Hiromi Nakai, Yoshio Kanazawa, Noriko Tsubota, Rie Shintome, Roberto M. Lang, and Yutaka Otsuji. Overnight sleeping induced daily repetitive left ventricular systolic and diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea: quantitative assessment using tissue Doppler imaging. *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 769–775.
204. Yang SQ, Han LL, Dong XL, Wang CY, Xia H, Liu P, Wang JH, He PP, Liu SN, Li MX. Mal-effects of obstructive sleep apnea on the heart. *Sleep Breath* 2012 Sep;16(3):717-22.

205. Nihal Akar Bayram et al., Effects of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Right Ventricular Function Assessment by Tissue Doppler Imaging in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Echocardiography* Volume 25 Issue 10 pages 1071–1078 November 2008
206. Tugcu A, Guzel D, Yildirimturk O, Aytekin S. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension. *Cardiology* 2009;113(3):184-92.
207. Tanaka Y, Hino M, Mizuno K, Gemma A. Assessment of the relationship between right ventricular function and the severity of obstructive sleep-disordered breathing. *Clin Respir J* 2013 Aug 1. doi: 10.1111/crj.12051.
208. Oliveira W, Poyares D, Cintra F, Vieira ML, Fischer CH, Moises V, Tufik S, Carvalho A, Campos O. Impact of continuous positive airway pressure treatment on right ventricle performance in patients with obstructive sleep apnoea, assessed by three-dimensional echocardiography. *Sleep Med* 2012 May;13(5):510-6.
209. Michael A Pfeffer; Rupa L Iyengar; Lori B Croft; Patricia V Mena; Simonette T Sawit; Cynara Maceda; Brian J Beckford; Heather N Beebe; Jacqueline Moline; Mary Ann McLaughlin. Abstract P202: High Risk for Obstructive Sleep Apnea is Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Large Population of Middle-Aged Men without Overt Cardiac Symptoms *Circulation* 2013; 127: AP202
210. Kato et al. Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607-2610.
211. Namtvedt SK, Hisdal J, Randby A, Agewall S, Strandén E, Somers VK, Røsjø H, Omland T. Impaired endothelial function in persons with obstructive sleep apnoea: impact of obesity. *Heart* 2013 Jan;99(1):30-4.
212. Blomster H, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Vanninen E, Gylling H, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, Kokkarinen J, Randell J, Smirnov G, Seppä J, Tuomilehto H. Endothelial function is well preserved in obese patients with mild obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014 Mar;18(1):177-86.
213. Iguchi A, Yamakage H, Tochiya M, Muranaka K, Sasaki Y, Kono S, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. Effects of weight reduction therapy on obstructive sleep apnea syndrome and arterial stiffness in patients with obesity and metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2013 Nov 25;20(11):807-20.
214. Seif F, Patel SR, Walia H, Rueschman M, Bhatt DL, Gottlieb DJ, Lewis EF, Patil SP, Punjabi NM, Babineau DC, Redline S, Mehra R. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in an increased background of cardiovascular burden. *J Sleep Res* 2013 Aug;22(4):443-51.

215. Cassar A, Morgenthaler TI, Rihal CS, Prasad A, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Coronary endothelial function in patients with obstructive sleep apnea. *Coron Artery Dis.* 2014 Jan;25(1):16-22.
216. Jafari B, Mohsenin V. Endothelial dysfunction and hypertension in obstructive sleep apnea - Is it due to intermittent hypoxia? *J Cardiovasc Dis Res.* 2013 Jun;4(2):87-91. doi: 10.1016/j.jcdr.2013.04.001. Epub 2013 Jun 18.
217. Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep.* 2013 May 10;5:43-52.
218. Vrints H, Shivalkar B, Hilde H, Vanderveken OM, Hamans E, Van de Heyning P, De Backer W, Verbraecken J. Cardiovascular mechanisms and consequences of obstructive sleep apnoea. *Acta Clin Belg.* 2013 May-Jun;68(3):169-78.
219. Witkowski A, Kadziela J. Obstructive sleep apnoea, resistant hypertension and renal denervation. *EuroIntervention.* 2013 May;9 Suppl R:R105-9. doi: 10.4244/EIJV9SRA18.
220. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Lévy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013 Mar;41(3):523-38.
221. Khan A, Patel NK, O'Hearn DJ, Khan S. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Int J Hypertens.* 2013;2013:193010.
222. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, Lam WK: 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: 2166–2171.
223. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F: Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566–570.
224. Lavie L. Oxidative stress—a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:303–312.
225. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulialis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2003;4:225–228.
226. Barcelo A, Barbe F. Oxidative stress and sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:393–399.

227. Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, Ouchi Y. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 1999;87:10–14.
228. Grebe M, Eisele HJ, Weissmann N, Schaefer C, Tillmanns H, Seeger W, Schulz R: Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 897–901.
229. Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:261–266.
230. Nacher M, Serrano-Mollar A, Farre R, Panes J, Segui J, Montserrat JM. Recurrent obstructive apneas trigger early systemic inflammation in a rat model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;155:93–96.

12. Skraćenice

AHI-apneja-hipopneja indeks

Ao- aorta

AT- vreme akceleracije

BMI-indeks telesne mase

MPI,TEI - index sposobnosti kontrakcije miokarda

CNS-centralni nervni sistem

CPAP- kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima

CRP- kreatin reaktivni protein

KAB-koronarna arterijska bolest

LA-leva pretkomora

LAVI-indeks volumena leve pretkomore

LVEDD-endodijastolni dijametar leve komore

LVESD- endsistolni dijametar leve komore

IVSDd-intereventrikularni septum u dijastoli

EF- ejectiona frakcija

FAC RV- frakcionirana promena aree desne komore

FS-frakcija skraćenja

ESS- Epworthova skala pospanosti

HR- srčana frekvencija

ODI- indeks desaturacije arterijske krvi kiseonikom

OSAHS-sindrom opstruktivne apneje-hipopneje u spavanju

OSAS- sindrom opstruktivne apneje u spavanju

PaCO₂-parcijalni pritisak ugljen dioksida

LVPWd-zadnji zid u dijastoli

PaO₂-parcijalni pritisak kiseonika

SaO₂-saturacija hemoglobina kiseonikom

SHVS-sindrom hipoventilacije u spavanju

SpO₂-saturacija hemoglobina kiseonikom izmerena pulsni oksimetrom

SRBD-poremećaji disanja u toku spavanja

E-talas u fazi ranog punjenja leve komore

A – talas u fazi atrijalnog punjenja leve komore

E/A – odnos između faze ranog i atrijalnog punjenja leve komore

TDI – pulsni tkivni dopler

IVA-izovolumetrijsko ubrzanje

TAPSE-sistolna pokretljivost ravni trikuspidnog prstena

MVFP-brzine napredovanja protoka kolor M-mod prikazom

PW- pulsni Doppler

IVRT-vreme izovolumetrijske relaksacije

RWT- relativna debljina zida

BSA-površina tela

RVDad- area desne komore u dijastoli

RVSas- area desne komore u sistoli

RVDD-dijametar desne komore u dijastoli

RV1-dijametar desne komore na bazi

RV long-longitudinalni dijametar desne komore

RVOT 1 - dijametar izlaznog trakta desne komore iznad aortne valvule

RVOT2- dijametar izlaznog trakta desne komore iznad pulmonalne valvule

BSA- površina tela

MLV-masa leve komore

MLVI-indeks mase leve komore

RA-površina desne pretkomore

DCT-vreme deceleracije, usporenja

Adur-vreme trajanja A

Biografija autora

Prim. mr sci med Danica Popović-Lisulov

Rođena 08.05.1949. godine u Kikindi, gde je pohađala osnovnu školu i gimnaziju. Diplomirala na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1975.g. sa srednjom ocenom 9,12. Specijalizaciju iz Interne medicine je završila na Medicinskom fakultetu u Beogradu 1986.g. sa odličnom ocenom. Subspecijalizaciju iz kardiologije stekla na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu 1990.g.

Magistrirala u oblasti kardiologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2001.g. sa temom "Ultrasonografski nalaz na karotidnim i femoralnim arterijama kao prediktor koronarne skleroze" kod mentora Prof. dr sci med Mirjane Krotin.

04.10.2012.g. dodeljen joj je naziv primarijus od strane Ministarstva zdravlja Republike Srbije.

Po završetku studija je radila u Medicinskom Centru u Kikindi od 1975. do 1988.g i bila aktivna u svojoj Podružnici, Crvenom Krstu i Društvu za borbu protiv alkoholizma.

Od 1988.g. radi u "KBC Zemun" kao šef Intenzivne nege pulmologije, potom kao šef odeljenja za Hipertenziju kardiološke službe.

Od 1999.g. je zaposlena u "KBC Bežanijska Kosa" na odeljenju Kardiologije kao Šef postkoronarne jedinice.

Usavršavanja: Škola Ultrazvuka 1995.g. u Kragujevcu, u VMA u Beogradu 1996.g. se obučava i dobija Sertifikat i pravo na samostalan stručni rad u dijagnostici bolesti krvnih sudova, 2005.g. u dijagnostici oboljenja aorte i renalnih arterija.

Kao neinvazivni kardiolog sa bogatim kliničkim iskustvom bavi se svim oblastima neinvazivne dijagnostike, posebno u ultrazvučnoj dijagnostici oboljenja srca i krvnih sudova (karotidnih, perifernih, renalnih arterija, aorte i vena).

Član je Udruženja kardiologa Srbije, Kardiološke sekcije i Evropskog udruženja kardiologa, Evropskog udruženja za srčanu insuficijenciju, Evropskog udruženja za preventivnu medicinu, Evropskog ehokardiografskog udruženja.

Aktivan je član SLD, za šta dobija Zahvalnicu Srpskog Lekarskog Društva 2005.g.

Učestvovala na velikom broju domaćih i stranih kongresa kao prvi nosilac radova, koautor i predavač.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana **Danica Popović-Lisulov**

Broj upisa

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**POVEZANOST TEŽINE SINDROMA PRESTANKA DISANJA U TOKU
SPAVANJA I REGIONALNE I GLOBALNE SISTOLNE I DIJASTOLNE
FUNKCIJE SRČANIH KOMORA**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 04.06.2014.god.

Potpis doktoranda

Danica Popović Lisulov

Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**

Ime i prezime autora: **Danica Popović-Lisulov**

Broj upisa:

Studijski program: **Kardiologija**

Naslov rada: **Povezanost težine sindroma prestanka disanja u toku spavanja i regionalne i globalne sistolne i dijastolne funkcije srčanih komora**

Mentor: **Prof. dr sci med Mirjana Krotin**

Potpisana **Danica Popović-Lisulov**

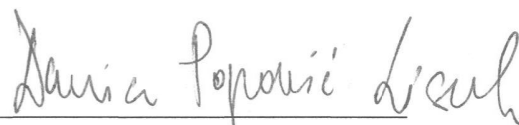
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 04.06.2014.god.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku "Svetozar Marković" da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**POVEZANOST TEŽINE SINDROMA PRESTANKA DISANJA U TOKU
SPAVANJA I REGIONALNE I GLOBALNE SISTOLNE I DIJASTOLNE
FUNKCIJE SRČANIH KOMORA**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima sam predala u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
4. Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 04.06.2014.god.

Potpis doktoranda

Danica Popović-Lisuh