

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Patofyziologické aspekty syndromu spánkové apnoe

DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor: MUDr. Milada Hobzová

Pracoviště: Klinika plicních nemocí a tuberkulózy

Školitel: prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Olomouc 2011

Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora: **MUDr. Milada Hobzová**

Název disertační práce: **Patofyziologické aspekty syndromu spánkové apnoe**

Pracoviště: **Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN a UP v Olomouci**

Školitel: **prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.**

Rok obhajoby disertační práce: **2011**

Klíčová slova: obstrukční spánková apnoe, hypoxie, trvalé přetlakové dýchání, kardiovaskulární rizika, obezita, adipokiny, adiponektin

Bibliographical identification

Author's first name and surname: **MUDr. Milada Hobzová**

Title of the doctoral thesis: **Pathophysiological aspects of obstructive sleep apnoea syndrome**

Department: **Department of Pneumology, University Hospital Palacky University Olomouc**

Supervisor: **prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.**

The year of presentation: **2011**

Keyword: obstructive sleep apnoea, hypoxia, continuous positive airway pressure, cardiovascular risk, obesity, adipokines, adiponectin

Prohlašuji, že jsem disertační práci vypracovala samostatně pod vedením školitele prof. MUDr. Vítězslava Kolka, DrSc. Všechny použité literární a odborné zdroje řádně cituji a uvádím v seznamu použité literatury.

V Olomouci 23.3.2011

.....

Děkuji svému školiteli, prof. MUDr. Vítězslavu Kolkovi, DrSc. za odborné vedení, cenné rady a lidský přístup při zpracování disertační práce.

Děkuji Mgr. Janě Zapletalové, Dr. z Ústavu lékařské biofyziky LF UP v Olomouci za pomoc se statistickým zpracováním dat.

V neposlední řadě děkuji všem, kteří mi umožnili absolvovat doktorský studijní program a kteří mne po dobu studia podporovali.

1	Úvod	8
2	Souhrn teoretických poznatků	9
2.1	Spánková medicína - historie a současnost	9
2.2	Přehled aktuálního stavu problematiky obstrukční spánkové apnoe	11
2.2.1	Klasifikace a definice obstrukční spánkové apnoe	11
2.2.2	Patofyziologie vzniku obstrukční spánkové apnoe	12
2.2.3	Predisponující faktory	14
2.2.4	Epidemiologie	15
2.2.5	Klinický obraz	16
2.2.6	Stanovení diagnózy	18
2.2.7	Možnosti léčby	20
2.2.7.1	Režimová opatření	20
2.2.7.2	Farmakoterapie	21
2.2.7.3	Konzervativní terapie	21
2.2.7.4	Chirurgická terapie:	23
2.2.8	Širší souvislosti syndromu obstrukční spánkové apnoe	26
2.2.8.1	Koincidence s plicními chorobami	26
2.2.8.2	Aktivace prozánětlivých a proaterogenních faktorů	26
2.2.8.3	Souvislost s kardiovaskulárními chorobami	27
2.2.8.4	Souvislost s metabolickým syndromem	30
2.2.8.5	Souvislost s tukovou tkání	31
2.3	Adiponektin	32
3	Cíl práce (hypotéza)	40
3.1	Hlavní cíl	40
3.2	Body k dosažení hlavního cíle (dílčí cíle)	40
4	Materiál a metodika	41
4.1	Soubor pacientů	41
4.2	Stanovení diagnózy OSA	42
4.3	Technika vyšetření adiponektinu	42
4.4	Sledované charakteristiky	42
4.5	Metodika	44
4.6	Statistická analýza	45
5	Výsledky	46
5.1	Charakteristika souborů	46
5.2	Soubor pacientů s OSA léčených CPAP	47
5.2.1	Demografické údaje a antropometrické charakteristiky	47
5.2.2	Změny parametrů OSA a vybraných antropometrických parametrů	47
5.2.3	Změny hodnot koncentrace adiponektinu v séru	50
5.2.4	Korelace adiponektinu s parametry OSA	50
5.2.5	Korelace adiponektinu s vybranými antropometrickými parametry	52
5.3	Soubor pacientů s OSA, kteří nebyli léčeni CPAP – kontrolní soubor	56
5.3.1	Demografické údaje a antropometrické charakteristiky	56

5.3.2	Změny parametrů OSA, vybraných antropometrických parametrů a hodnot koncentrace adiponektinu v séru _____	58
5.3.3	Korelace koncentrace adiponektinu v séru s parametry OSA _____	59
5.3.4	Korelace adiponektinu s antropometrickými parametry _____	61
5.4	Spojení obou souborů (léčení i neléčení CPAP) _____	63
5.4.1	Korelace koncentrace adiponektinu v séru s antropometrickými parametry obezity _____	63
5.4.2	Parciální korelace sérové koncentrace adiponektinu s antropometrickými parametry obezity _____	65
5.5	Porovnání souboru léčeného CPAP versus soubor neléčený ve změně parametrů _____	65
6	<i>Diskuze</i> _____	77
7	<i>Závěry</i> _____	86
8	<i>Souhrn</i> _____	88
9	<i>Summary</i> _____	93
10	<i>Literatura</i> _____	97
11	<i>Seznam publikací a přednášek</i> _____	112
12	<i>Seznam použitých zkratk</i> _____	125
13	<i>Seznam tabulek a grafů</i> _____	128
14	<i>Seznam příloh</i> _____	130

1 Úvod

Spánková medicína dosáhla celosvětově za posledních čtyřicet až padesát let významného rozvoje a stala se středem zájmu řady medicínských oborů. Je to díky novým patofyziologickým poznatkům, epidemiologickým souvislostem a rozvoji spánkových laboratoří s novými vyšetřovacími metodami a možnostmi léčby. Pneumologie se zaměřuje především na poruchy dýchání ve spánku. Nejčastější poruchou dýchání ve spánku z hlediska morbidity a mortality je obstrukční spánková apnoe (OSA). Patofyziologické aspekty OSA mají širší souvislosti, důsledky tohoto onemocnění mají vztah k dalším onemocněním, především kardiovaskulárním. Proto má daná problematika i význačnou společenskou, ekonomickou a odbornou závažnost. Je to nejen zvýšená nemocnost a předčasná úmrtnost, ale také i zvýšené riziko dopravních nehod a pracovních úrazů. Významný a z hlediska prevence je důležitý vztah OSA ke kardiovaskulárním a metabolickým onemocněním, především díky možnostem účinné léčby. Ve své práci jsem se zaměřila na některé patofyziologické aspekty tohoto syndromu a hledání dalších méně známých vztahů OSA, především k adiponektinu, jednomu z adipokinů tukové tkáně. Dosud publikované práce zabývající se touto problematikou prezentují protichůdné výsledky a stále se ještě hledá příčinná souvislost změny koncentrace adiponektinu ve vztahu k OSA.

Cílem práce je zhodnotit souvislost sérové koncentrace adiponektinu s oxygenací, s parametry spánkové apnoe a vybranými antropometrickými parametry obezity a zhodnotit souvislost změn v korelaci s adiponektinem při léčbě OSA přetlakovým dýcháním.

2 Souhrn teoretických poznatků

2.1 Spánková medicína - historie a současnost

Již v 19. století se objevovaly ojedinělé kazuistiky lidí trpících poruchou dýchání ve spánku, kdy například v roce 1877 londýnský lékař W. H. Broadbent uveřejnil v Lancetu zvláštní případ poruchy dýchání ve spánku, v roce 1888 uvedl podobný případ R. Caton z Liverpoolu. Známy je i literární popis obézního spavého pacienta v knize Charlese Dickense Klub Pickwickův z roku 1835 [1]. Do poloviny 20. století byl spánek vnímán jen jako pasivní stav. V roce 1928 Hans Berger registroval mozkovou aktivitu u lidí, odlišil rytmy bdělosti a spánku a položil základ elektroencefalografii (EEG). V letech 1955-1957 Aserinsky, Kleitman a Dement začali rozlišovat paradoxní spánek (rapid eyes movement - REM) a synchronní fázi spánku (non rapid eyes movement, NREM spánek) [2].

V roce 1968 byla vytvořena metodika registrace spánku – polysomnografie a dodnes celosvětově akceptovaná kritéria hodnocení spánkových stádií charakterizující noční záznam - hypnogram (Rechtschaffen a Kales) [3]. Nově jsou tato kritéria hodnocení spánkových stádií upravena dle American Academy of Sleep Medicine (AASM) v manuálu pro skórování spánku [4].

V roce 1961 vznikla Mezinárodní společnost pro výzkum spánku, později pak Evropská společnost pro výzkum spánku a Asociace profesionálních spánkových společností v USA a spojující Světová federace pro výzkum spánku. V 70. letech se rozvíjela diagnostika OSA, zkoumají se závažné komplikace poruch dýchání ve spánku především v oblasti kardiovaskulárního systému. V roce 1979 byla vytvořena první diagnostická klasifikace poruch spánku a probouzení (Roffwarg), v roce 1990 vznikla Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění (International classification of sleep disorders, ICSD), jejímž spoluautorem byl český vědec, doc. MUDr. Bedřich Roth, DrSc [2]. B. Roth je také zakladatelem spánkové medicíny v České republice a v roce 1951 první spánkové laboratoře ve střední a východní Evropě na Hennerově neurologické klinice v Praze (dnes Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha). Centrum jeho výzkumu byla především nadměrná denní spavost s dosud největším souborem pacientů s narkolepsií a hypersomnií ve světě.

Dalším přelomovým rokem ve spánkové medicíně byl rok 1981, kdy byly publikovány dva zásadní a dosud nejužívanější terapeutické postupy v léčbě OSA. Konzervativní postup publikoval australský lékař Colin Sullivan se spolupracovníky ze Sydney [5]. Ten objevil trvalý přetlak v horních dýchacích cestách (continuous positive airway pressure - CPAP), který zabraňuje vzniku apnoických a hypopnoických pauz. Tato technika byla později modifikována na dvojúrovňový přetlak (bilevel positive airway pressure - BiPAP). Chirurgický postup publikoval Američan Fujita [6]. Objevy efektivního léčení podnítily praktický zájem o OSA, který byl ještě dále podpořen objevy nepříznivého dopadu na kardiovaskulární nemocnost a délku přežití. Posledních dvacet let přineslo dramatický nárůst poznatků o OSA - o epidemiologii, komorbiditách a komplikacích, o léčení a hlavně výrazně vzrost počet úspěšně léčených nemocných. V roce 2005 vzniká nové dosud platné klasifikační dělení (ICSD-2), které odráží pokroky v diagnostice spánkových poruch.

V roce 2001 byla založena Česká společnost pro výzkum spánku a spánkovou medicínu (www.sleep-society.cz). Spánková medicína je nyní multidisciplinárním oborem s pokračující mezioborovou spoluprací nejen klinických, ale i řady teoretických oborů, je důležitou oblastí preventivní medicíny a v současné době se stala součástí pregraduální i postgraduální výuky. OSA je celosvětově v posledních dvaceti letech považována za důležitý zdravotní problém [7]. Této problematice je věnována stále větší pozornost, a to jak mezi lékaři, tak i mezi laickou veřejností. Je to dáno jednak vysokou prevalencí v populaci [1, 8], která se zvyšuje díky narůstajícímu počtu obézních osob, jednak zvýšenou morbiditou a mortalitou [1, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19] a možností účinné terapie [1, 5, 20, 21, 22]. Také v ČR díky narůstajícímu počtu spánkových laboratoří jsou spánkové poruchy častěji diagnostikovány a následně léčeny.

2.2 Přehled aktuálního stavu problematiky obstrukční spánkové apnoe

2.2.1 Klasifikace a definice obstrukční spánkové apnoe

Obstrukční spánková apnoe – obstructive sleep apnea (OSA) je řazena dle používané mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění (ICSD-2) mezi poruchy dýchání vázané na spánek. Mezi tyto poruchy jsou řazeny (dle American Academy of Sleep Medicine, 2005) dále syndromy centrální spánkové apnoe, syndromy hypoventilace/hypoxie vázané na spánek, syndromy hypoventilace/hypoxie vázané na spánek při jiném onemocnění a ostatní poruchy dýchání vázané na spánek, nespecifikované. V praxi se lze setkat u jednoho nemocného s více nozologickými jednotkami z této skupiny současně [2].

Spánková apnoe je definována jako výskyt zástav dechu ve spánku (apnoických a/nebo hypopnoických pauz), které trvají nejméně 10 sekund a opakují se více než pětkrát za hodinu spánku. Apnoe znamená přerušení proudění vzduchu nosem nebo ústy. Hypopnoe je přechodné omezení dechových objemů nejméně o 50% normální hodnoty odvozené od bazálního klidového dýchání ve spánku nebo od dechových objemů těsně před a po hypopnoi, většinou s poklesem saturace hemoglobinu kyslíkem nejméně o 3%. Apnoe je považována za obstrukční, jestliže během jejího trvání přetrvává dýchací úsilí a za centrální, jestliže dýchací úsilí není přítomno. Apnoe se nazývá smíšenou jestliže začíná jako centrální (bez dýchacího úsilí), ale dýchací úsilí se během jejího trvání obnoví, tedy končí jako obstrukční [1]. Syndrom spánkové apnoe se dle toho dělí na obstrukční, centrální a smíšený. Centrální spánková apnoe se vyskytuje asi v 10% spánkových apnoí a je buď primární (idiopatická), nebo při Cheyneově-Stokesově periodickém dýchání, nebo sekundární u chronických plicních, neuromuskulárních a skeletárních onemocnění. Centrální spánková apnoe bývá také při periodickém dýchání ve velké nadmořské výšce [23- Bradley 1986], při užívání drog a/nebo farmak a primární spánková apnoe bývá u novorozenců a kojenců.

Nejčastější poruchou dýchání ve spánku z hlediska morbidit a mortality je syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA). Je to ze dvou základních aspektů – vysokého počtu kardiovaskulárních komplikací [14, 24] a zvýšení rizika dopravní nehody díky mikrospánkům [11, 12, 13].

Dřívější definice byly založeny na počtu apnoí bez ohledu na symptomatiku [25]. Epidemiologická data však jasně ukazují, že apnoe v průběhu spánku se vyskytují v populaci celkem často, takže definice byla přehodnocena na současnou přítomnost i určitých klinických příznaků, zvláště zjištění denní spavosti. Navíc bylo zjištěno, že hypopnoe jsou klinicky stejně důležité jako apnoe [26] a onemocnění se začalo nazývat syndrom obstrukční spánkové apnoe/hypopnoe [27]. Později se zjistilo, že jsou pacienti popisující stejné klinické příznaky jako OSA, ale na polysomnografii nemají apnoe ani hypopnoe [28]. Tyto události, které jsou charakterizované zvýšením negativního esophageálního tlaku během nádechu a končí mikroprobuzením, jsou označeny jako syndrom zvýšené rezistence v horních dýchacích cestách – UARS (upper airway resistance syndrome). Rozvoj definice různých spánkových poruch byl proveden pracovní skupinou americké akademie spánkové medicíny, která upřesnila diagnostiku a stupeň tíže [29].

Ke stanovení diagnózy OSA musí být splněna následující kritéria: buď zvýšená denní spavost při vyloučení jiné příčiny nebo 2 z následujících kritérií - dušení a lapání po dechu v průběhu spánku, opakující se buzení během spánku, neosvěživý spánek, únava v průběhu dne, zhoršení koncentrace a vždy musí být monitorací prokázáno průměrně pět a více obstrukcí dechu (obstrukčních apnoí, hypopnoí nebo RERA - dechové úsilí spojené s mikroprobuzením- respiratory effort related arousal) za hodinu spánku.

OSA je definována v četných významných publikacích, sloužících v ČR jako učebnice spánkové medicíny, takto: OSA je charakterizována repetičními epizodami obstrukce horních cest dýchacích ve spánku, které vedou k apnoím a/nebo hypopnoím a k probuzením, resp. k probouzecím reakcím [1, 2, 30].

2.2.2 Patofyziologie vzniku obstrukční spánkové apnoe

Pro správné dýchání ve spánku je nutná dobrá průchodnost dýchacích cest. Kritickým místem z hlediska vzniku OSA je hltan. Stabilita a průchodnost horních dýchacích cest je velmi závislá na činnosti oropharyngeálních dilatátorů, které jsou koordinovaně aktivovány s nádechem. Hltan kolabuje, když síla těchto svalů je překročena negativním inspiračním tlakem bránice a interkostálních svalů [31]. U pacientů s OSA bývá zúžení horních dýchacích cest, které vede ke zvýšené rezistenci hltanu a vyššímu negativnímu pharyngeálnímu tlaku v průběhu inspirace. Je vyšší kontrakce svalů dilatujících hltan než u zdravé populace, což svědčí o nepoměru mezi silou kolabující hltan

a kontrakcí svalů dilatujících hltan [32]. Trvale udržované zvýšení kontrakce těchto svalů může vést k jejich únavě, což může zvýšit tendenci k uzavírání hltanu [32].

Ve spánku se snižuje aktivita nervus hypoglossus a ním dilatovaných svalů pharyngu vedoucí k zúžení průsvitu horních dýchacích cest (HDC). Takto vzniklý zvýšený odpor je již za fyziologického stavu kompenzován reflexně zvýšením dechového objemu a zvýšeným ventilačním úsilím, přičemž se zvyšuje negativní tlak v HDC, který kompenzačně vyvolá dilataci svalů pharyngu a brání kolapsu HDC a bronchů. Důležitost negativního intraluminálního tlaku pro kontrakci dilatátoru je podpořena studiemi o vlivu CPAP na funkci hltanových svalů. Účinek CPAPu je ve snížení nutné kontrakce musculus genioglossus [33]. Lokální neuromuskulární reflexy hrají tedy signifikantní roli v udržování hltanové průchodnosti. U pacientů s OSA je patrná porucha těchto reflexů. Interference těchto reflexů u pacientů s lokální anestezií, která tyto neuromuskulární reflexy zablokuje, může i u normálních jedinců vést k obstrukčním apnoím v průběhu spánku [31].

U OSA jde o opakující se kolaps horních dýchacích cest ve spánku, kdy přechodná obstrukce je při chrápání způsobena ochabnutím a „přísáním“ stěn orofaryngu s přerušením nebo omezením průchodnosti vzduchu (apnoickými nebo hypopnoickými pauzami) a následným poklesem saturace krve kyslíkem, který vede k tranzitorní hypoxémii. Dochází k fragmentaci spánku díky četným krátkým mikroprobuzením, které signifikantně přispívají ke zvýšené denní spavosti.

V průběhu apnoe či hypopnoe vlivem vagu klesá tepová frekvence a krevní tlak. Pokles pO_2 a vzestup pCO_2 aktivuje chemoreceptory v oblasti karotického sinu, oblouku aorty a v míše. Tato aktivace vede k reflexnímu zvýšení ventilace. Následně pak dochází k mikroprobuzení a zvýšení tonu svalů horních cest dýchacích, které se otevrou. Pacient hyperventiluje, má tachykardii a dochází ke zvýšení krevního tlaku v důsledku aktivace sympatiku. Zvýšená sympatická aktivita vede k vasokonstrikci, zvýšení periferní vaskulární rezistence v systémovém i plicním řečišti. Po usnutí se celý tento cyklus opakuje. Tyto periody apnoí/hypopnoí jsou doprovázeny chrápáním měnlivé intenzity (chrápání bývá někdy dlouho předstupněm OSA).

Vyvolávající příčinou apnoí může být překážka anatomická nebo fyziologická. Anatomická překážka je buď v oblasti kostěných struktur (nejčastější abnormality spojené s OSA jsou retrognacie a mikrognacie, dorzokaudální rotace mandibuly, retropozice maxily, zmenšení kostěného faryngeálního prostoru) či v oblasti měkkých tkání (hypertrofie tonzil, zvětšení uvuly, prodloužení měkkého patra, tuková depozita pod

sliznicí hypopharyngu, makroglosie, u dětí nejčastěji adenoidní vegetace). Jednou z významných příčin zbytnění měkkých tkání je obezita. Obézní pacienti s uložením tuku převážně v horní polovině těla mívají nadměrné množství tuku v oblasti měkkého patra, jazyka, zadní a laterální orofaryngeální oblasti, která zvyšuje zevní tlak na faryngeální stěnu a ovlivňuje kolapsibilitu dýchacích cest.[34]. Uložení tuku v laterální krční oblasti je zřejmě při rozvoji OSA nejdůležitější [35]. Zobrazovací metody potvrdily, že parafaryngeální tuková depozita jsou zvětšená a zužují hltan i u neobézních nemocných s OSA [1, 36]. Fyziologicky může být ochabnutí svalů horních cest dýchacích. Kolaps dýchacích cest může být na úrovni měkkého patra, kořene jazyka či víceúrovňový.

2.2.3 Predisponující faktory

Z predisponujících faktorů, které vedou k rozvoji OSA jsou to mužské pohlaví, zvyšující se věk a již zmíněná obezita [37]. U 70 -95% pacientů odesílaných k bariatrické operaci pro extrémní obezitu se vyskytuje OSA [4]. Také poloha na zádech predisponuje k OSA gravitačními mechanismy a způsobuje posun jazyka dozadu [27]. Také je známo, že konzumace alkoholu zvyšuje frekvenci a trvání apnoí. Tento efekt je způsoben kombinací redukované aktivity svalů dilatajících horní dýchací cesty a tlumivého vlivu na retikulární aktivační systém, což zvyšuje četnost mikroprobouzení [38, 39]. Podobný efekt má i diazepam [27].

Různé studie také ukazují, že patofyziologie OSA je geneticky předurčena (utváření kraniofaciálního skeletu včetně abnormalit s redukcí průchodu vzduchu horními dýchacími cestami, abnormality řízení ventilace, geneticky ovlivněné endokrinní, metabolické poruchy). Také rozložení tělesného tuku je geneticky podmíněno. Obezita v horní části těla, především parafaryngeální tuková depozita, mechanicky zužující hltan, jsou pro spánkovou apnoí větším rizikovým faktorem než obezita v abdominální oblasti a celkové množství tělesného tuku. Při studiu anatomických abnormalit je pozornost zaměřena na utváření kraniofaciálního skeletu, především těch poruch, které způsobují redukovaný průchod vzduchu horními dýchacími cestami. Jsou to prodloužení měkkého patra a uvuly, adenotonzilární hypertrofie, makroglosie. Ze změn obličejového skeletu pak patří mezi nejčastější abnormality mikrognaie a retrognacie a další vrozené mandibulární deformace, např. Pierre Robinův syndrom – mandibulární hypoplazie a další vzácné vrozené choroby [1]. Rodinný výskyt OSA byl prokázán celou řadou autorů u dětí i dospělých, obézních

i neobéznicích [36, 40, 41, 42]. Je prokázán zvýšený výskyt OSA u příbuzných prvního stupně. Prevalence OSA u příbuzných prvního stupně je v rozmezí 21% (Clevelandská studie rodin) [40] až 84% (Kalifornská studie) [41]. Nejčastěji je udávané riziko výskytu poruchy dýchání ve spánku dvakrát vyšší, přičemž toto riziko stoupá, jestliže OSA trpí více příbuzných [36]. Studie prokázaly pozitivní rodinnou anamnézu OSA jako důležitý rizikový faktor jak pro zvýšení apnoe hypopnoe indexu (AHI), tak pro výskyt přidružených symptomů – chrápání, denní spavosti [36,43]. Publikované studie dvojčat, které sledovaly chrápání, prokázaly signifikantně vyšší výskyt chrápání u monozygotních než heterozygotních dvojčat [44]. Studium dvojčat prokázalo dědičnost jak apnoických pauz, tak poklesu saturace téměř ve 40% [45]. Rodinný výskyt spánkové apnoe prokazuje i naše zkušenost [42].

2.2.4 Epidemiologie

Výskyt v populaci je udáván různými autory nejčastěji v rozsahu 2-10% populace s převahou mužů, ale odhady/prevalenční výzkumy celoživotní prevalence obstrukční spánkové apnoe v dospělém věku se pohybují až do 21% u mužů a 9 % u žen. [1]. V ČR žádný průzkum prevalence obstrukční spánkové apnoe nebyl proveden [2].

Jedna z nejobsáhlejších studií za posledních 20 let je Wisconsinská studie, která statisticky zpracovala polysomnografické symptomy OSA u pracujících žen (9%) a mužů (24%) ve věku 30-60 let, kdy však jen 2% žen a 4% mužů mělo k nočním příznakům a apnoe hypopnoe indexu (AHI)>5/hodinu spánku ještě symptomatickou denní spavost. Tyto výsledky tak ukazují důležitost hodnocení nejen samotného AHI [46]. Ve španělské studii byla prevalence u mužů s AHI>5/hodinu spánku 15,3%, přičemž 9,1% mělo AHI>20/hodinu spánku, ale jen 6,5% těchto mužů splňovalo diagnostická kritéria pro OSA [47]. Ačkoliv se OSA tradičně považovala za onemocnění postihující muže, stále více se zjišťuje prevalence u žen, především po menopauze [48]. OSA postihuje všechny věkové kategorie, nejčastější období výskytu a také období nejintenzivnějších příznaků je 4. a 5. dekáda věku s vyšším výskytem u mužů. Ve vyšších věkových kategoriích je prevalence OSA nižší, zdá se, že dokonce klesá i u jedntolivých nemocných [1]. Taktéž u dětí je poměrně vysoká prevalence, ale předpokládá se nižší než u dospělých, a na rozdíl od dospělých je příčinou adenotonzilární hypertrofie, která se ve většině případů vyřeší chirurgicky odstraněním adenoidní vegetace [27]. Na druhou stranu se u některých

nemocných OSA objeví až ve stáří. Může to být způsobeno ztrátou vlastního chrupu a následnou změnou čelistí, vedoucí ke změně tvaru hltanu a k apnoím [49]. Terapeutické možnosti v tomto věku jsou stejné jako u mladších, i když chirurgická intervence se v tomto věku nepreferuje. Někdy potíže odstraní spánek se zubní náhradou [49].

Lindberg [50] ve své práci o epidemiologii OSA v roce 2010 uvádí výskyt symptomatické OSA zhruba 3-7% dospělých mužů a 2-5% dospělých žen, kteří jsou kandidáty léčby. Přitom je ale vysoké procento těch, kteří trpí buď chrápáním v kombinaci se zvýšenou denní spavostí nebo OSA bez denních symptomů, což je stále kontraverzní. Výskyt diagnostikované OSA také ovlivňuje informovanost lékařů o této problematice a dostupnost vyšetření ve spánkových laboratořích. V lokalitách, kde jsou pacienti častěji odesíláni k vyšetření pro podezření na OSA, je procento pacientů s diagnostikovaným onemocněním daleko vyšší. Incidence samotného chrápání je mnohem vyšší, chrápe každý třetí dospělý člověk - toto jednoduché benigní nebo habituální chrápání pouze „ruší okolí“ a nemá klinické příznaky nemoci. Nemocní s OSA však mají prokazatelně vyšší mortalitu a morbiditu [1, 10]. Zvýšená mortalita je evidentní především u pacientů ve věku do 50 let [15, 51]. Léčba OSA pomocí CPAP tuto mortalitu snižuje [52].

Prevalence OSA je vyšší u pacientů s hypertenzí (30-83%), srdečním selháním (12-53%) ischemickou chorobou srdeční (30-58%) a cévní mozkovou příhodou (43-91%) [22]. Výrazně častěji bývají postiženy osoby s nadváhou. V literatuře se uvádí, že více jak 50% pacientů s výraznou obezitou (body mass index - BMI > 40 kg/m²) je postiženo těžkou OSA [53].

Prevalence také vykazuje určité etnické rozdíly, což je dáno jednak rozdílným výskytem obezity mezi národy, jednak etnickými rozdíly v anatomických dispozicích k OSA. V Severní Americe je vyšší prevalence OSA u Afroameričanů a Hispánců než u bělochů [1]. Dalším dokumentovaným zjištěním je, že u asijské populace jsou častější poklesy saturace než u bělochů při srovnatelné hodnotě body mass index (BMI). Asiáté mají tedy s nižší hodnotou BMI stejnou hodnotu AHI [54].

2.2.5 Klinický obraz

Klinický obraz má různý stupeň závažnosti, následky této spánkové poruchy se projevují i v bdělém stavu. Příznaky proto můžeme rozdělit na noční a denní.

Z nočních příznaků je typické chrápání, jehož patofyziologickým podkladem jsou zejména zužující se horní dýchací cesty. Chrápání se však v populaci vyskytuje poměrně často, habituální chrápání se udává u 25% mužů a 15% žen a výskyt samotného chrápání progresivně narůstá se zvyšujícím se věkem. Ve věku nad 40 let chrápe 60% mužů a 40% žen [27], ale jen malá část pacientů s habituálním (silným každodenním) chrápáním má OSA [27].

Dalším typickým nočním příznakem jsou apnoické/hypopnoické pauzy při spánku, probouzení se s pocitem nedostatku dechu a lapání po dechu při probouzecích reakcích, neklidný spánek, může se vyskytnout noční polyurie (u dětí často i pomočování), velmi častá mikroproubouzení, noční pocení, srdeční arytmie, pacienti s OSA mohou také trpět insomnií, která je navozena opakovaným nočním buzením ve spánku.

Z denních příznaků je nejčastěji nadměrná denní spavost a usínání při monotónní činnosti jako důsledek opakovaných mikroprobuzení při apnoích a fragmentace spánku. Typické jsou mikrospánky vedoucí k častjším úrazům a dopravním nehodám (je udávané až sedmkrát vyšší riziko dopravní nehody) [55]. Bývá ranní únava s pocitem nevyspání a neosvěžení se spánkem, bolesti hlavy a pocit suchosti v ústech a krku, může se vyskytnout pyróza. Dochází k poruše koncentrace, zhoršení výbavnosti paměti, snížení intelektuálních schopností a zhoršení pracovního výkonu, k depresivnímu ladění, mohou být i změny osobnosti, jsou častější poruchy potence. Může se vyskytnout periferní neuropatie.

OSA se klasifikuje dle Flemonse [56] podle frekvence epizod apnoe a hypopnoe ve spánku jako lehká (5-15 epizod za hodinu spánku), středně těžká (15-30 epizod za hodinu spánku) a těžká (30 a více epizod za hodinu spánku). Taktéž se podle symptomatologie denní spavosti dělí na lehkou (ospalost a usínání v době aktivit, které nevyžadují větší pozornost), středně těžkou (ospalost nebo epizody usínání v době aktivit vyžadující určitou pozornost) a těžkou (nežádoucí ospalost nebo usínání při činnostech vyžadující aktivní pozornost, jako je například jídlo či řízení motorového vozidla) [56]. Přestože pacienti mají signifikantní dechové problémy v průběhu spánku, většinou u nich nejsou detekovány dechové obtíže v bdělosti [27]. Velmi důležitým aspektem OSA je zhoršení kvality života těchto pacientů. Studie také prokazují větší riziko mortality [57].

2.2.6 Stanovení diagnózy

Diagnózu spánkové apnoe stanovuje somnolog ve spánkovém centru (spánkové laboratoři), která jsou zřizována při odbornostech pneumologie, neurologie, otorhynolaryngologie (ORL) a psychiatrie. V České republice je v posledních letech zaznamenán výrazný nárůst počtu spánkových laboratoří, které se zabývají diagnostikou a léčbou spánkových poruch.

Diagnostika vychází z anamnestických údajů, kdy správně odebranou anamnézou můžeme již získat podezření na spánkovou apnoei. Zjišťujeme mimo klinické projevy spánkové apnoe také kouření, abusus alkoholu a farmak, která zhoršují projevy syndromu spánkové apnoe (některá hypnotika, především benzodiazepinového typu a myorelaxantia užívaná ve večerních hodinách).

K subjektivní kvantifikaci denní spavosti pacienti vyplňují speciální dotazníky, z nichž u nás i celosvětově nejvíce používaný dotazník je Epworthská škála spavosti [58] (tabulka 1). Tato škála zachycuje tendenci spát v denní době v osmi různých situacích v běžném životě za poslední týden. Jako známka nadměrné denní spavosti se považuje hodnota 10 a vyšší. Další ze známých dotazníků je Standfordský protokol. Objektivně se denní spavost určí testem mnohočetné latence usnutí (MSLT - multiple sleep latency test), kdy se polysomnograficky měří latence usnutí v pěti subtestech v denní době ve dvouhodinových intervalech, kdy se nemocný spánku nebrání [59].

Objektivní nález u OSA není specifický. U nemocných s OSA bývá obezita, široký krátký krk, prodloužené měkké patro, zvětšené patrové tonzily, velký jazyk. Velice jednoduchá a přitom značně informativní je kvantifikace zúžení v oblasti hltanové branky, dle Mallampatiho. Nemocný otevře maximálně ústa a hodnotí se velikost prostoru mezi horní hranou jazyka a měkkým patrem vyjádřená stupněmi I - IV (ve stadiu I je hltanový prostor zcela prostorný a přehledný, ve stadiu IV je okraj patrových oblouků zakryt jazykem [1, 9]).

K pomoci pro stanovení diagnózy se v poslední době rozšiřují různá screeningová zařízení, která umožní vyšetření pacienta v domácím prostředí (jsou to například: záznam pravidelnosti dechu - Sleep Strip, screeningový přístroj RU Sleeping či Apnea Link). Tato screeningová vyšetření však neurčí povahu apnoí, zda se jedná o obstrukční či centrální apnoe. Rostoucí počet pacientů, kteří jsou diagnostikováni a léčeni pro OSA, vyvolává

nutnost základních informací u lékařů v první linii, kteří by měli do spánkových laboratoří odesílat pacienty se suspektním nálezem a také zvládat základní péči o pacienty se CPAP [61].

Jednoduchým a většinou dostatečným vyšetřením pro potřeby diagnostiky a kvantifikace OSA je limitovaná polygrafie, kdy se zaznamenávají pouze parametry týkající se dýchání (není zde elektroencefalografie, sledování pohybů očí a elektromyografie) [61] (příloha 4). Při limitované noční monitoraci spánku sledujeme minimálně saturaci hemoglobinu kyslíkem, srdeční frekvenci, průtok vzduchu před nosem a ústy, pohyby hrudníku, pohyby břicha, polohu pacienta, přítomnost chrápání. Vzhledem k celosvětově dlouhým čekacím dobám na kompletní vyšetření ve spánkových laboratořích jsou tyto jednodušší diagnostické metody poměrně často používány.

Zlatým standardem a nejpřesnějším vyšetřením je plná polysomnografie (PSG) (příloha 2), což je paralelní záznam elektroencefalografie (EEG), elektromyografie (EMG) bradových a bérceových (souvislost se syndromem neklidných nohou) svalů, očních pohybů (EOG), které napomáhají k určení fáze spánku. Současně jsou registrovány a nahrávány dýchací zvuky zaznamenávána saturace hemoglobinu kyslíkem, srdeční frekvence, průtok vzduchu před nosem a ústy, pohyby hrudníku, pohyby břicha, poloha pacienta, přítomnost chrápání. Pacient je snímán ve spánku videokamerou v infračerveném osvětlení. Při polysomnografii je možnost, na rozdíl od limitované polygrafie, zaznamenat mikroprobouzení [61, 62, 63].

Tato vyšetření se provádějí přes noc ve spánkových laboratořích, či spánkových centrech, která vede erudovaný somnolog a kam jsou na základě podezření či screeningových vyšetření pacienti odesíláni. K potvrzení diagnózy OSA musí být splněny klinické příznaky, především zvýšená denní spavost při vyloučení jiné příčiny spavosti nebo lapání po dechu v průběhu spánku, opakující se buzení během spánku, neosvěživý spánek, únava v průběhu dne, zhoršení koncentrace a vždy musí být monitorací prokázáno průměrně pět a více obstrukcí dechu (obstrukčních apnoí nebo hypopnoí) za hodinu spánku.

2.2.7 Možnosti léčby

Terapie je komplexní a dělíme ji na režimová opatření, farmakoterapii, konzervativní a chirurgickou terapii.

2.2.7.1 Režimová opatření

Režimová opatření mají za cíl ovlivnění rizikových faktorů. Jsou to opatření fyziologická postihující etiologické faktory OSA. Jeden z nejdůležitějších ovlivnitelných rizikových faktorů pro OSA je redukce hmotnosti. Ta má také pozitivní efekt na chrápání, ale ne tak výrazně jako na OSA. Zhubnutí je při léčbě OSA velmi důležité a především u velmi obézních nemocných přináší významné zlepšení stavu. Redukce hmotnosti se doporučuje i při léčbě CPAP, kdy umožní snížení hodnoty přetlaku či dokonce ukončení jeho používání.

Dalším opatřením je úprava životosprávy a změna životního stylu se zařazením vhodných pohybových aktivit zaměřených nejen na redukci, ale ke zlepšení celkové kondice. Důležitost posílení dýchacích svalů a nácvik správného dýchání je pro častou hypoventilaci a koincidenci s jinými plicními chorobami, především s CHOPN (chronická obstrukční plicní nemoc). Je nutno dodržovat zásady správné spánkové hygieny (jde o všeobecně známá opatření: nepřejídání se před spánkem, přiměřená teplota a vlhkost v ložnici, před spaním omezit fyzickou a duševní zátěž apod.)

Doporučení abstinence kouření nemá bezprostřední efekt na zlepšení OSA, dokonce po zanechání kouření může dojít k přechodnému zhoršení – není již efekt povzbuzování vigilance nikotinem, může dojít ke zvýšení hmotnosti, ale zlepší se kvalita sliznice faryngu se zmenšením dispozice k jejímu kolapsu a omezí se rozvoj CHOPN, onemocnění současně zhoršující dýchání ve spánku [1].

Doporučujeme vynechání konzumace alkoholu před spaním.

Důležitou roli má i poloha ve spánku, kdy se doporučuje nespát v poloze na zádech (většina případů OSA se zhorší v poloze na zádech). Doporučované naštítné plátýtko do pyjama dorzálně ve střední části hrudníku, což zabraňuje spát v poloze na zádech, má význam spíše jen u lehčích poruch a bohužel tento postup není pacienty vždy tolerován.

2.2.7.2

Farmakoterapie

Farmakologická terapie je u OSA bez většího efektu. Spíše je vhodné eliminovat některá hypnotika (je možné použít tzv. hypnotika III. generace), sedativa benzodiazepinového typu, léky s myorelaxačním účinkem zhoršující OSA.

Je však důležitá řádná léčba přidružených chorob, které mohou mít vliv na OSA a na noční dušnost (tyreopatie, srdeční selhávání, z plicních onemocnění nejčastěji chronická obstrukční plicní nemoc, astma bronchiale a intersticiální plicní fibrózy). Ve spolupráci s ORL je nutno léčit zhoršenou nosní průchodnost (nosní kongesce, alergické rhinitis, polypy apod.) k zajištění volného průchodu vzduchu nosem.

Centrální stimulancia, jako je modafinil, se podávají k potlačení nadměrné denní spavosti, když tato přetrvává po jinak správné a kompletní léčbě OSA (včetně redukce váhy, režimového opatření, CPAP)[64].

2.2.7.3

Konzervativní terapie

Konzervativní terapie zahrnuje ortodontickou terapii a přetlakové dýchání.

Ortodontická terapie mandibulárními protraktory (oral appliances) je léčba ortodontickými aparáty, které do jisté míry umožňují aktivní předsunutí (protruzi) mandibuly. Jsou vyráběny na základě modelů pacientových zubů získaných otiskem, jejich nevýhodou je bolestivost tempoporomandibulárních kloubů a zvýšená salivace [65]. Ortodontická léčba je indikována především u ronchopatií a mírných forem OSA [21, 66] a nebo v případech, kdy pacient netoleruje indikovaný CPAP [20].

Kontinuální přetlakové dýchání (CPAP) je při dobré toleranci pacienta metodou volby OSA a nejefektivnější léčbou, která zvyšuje intraluminální tlak. Objevil a poprvé jej použil Australan Colin Sullivan [5]. Jde o trvalý přetlak aplikovaný nosní (méně často celoobličejovou) maskou do dýchacích cest, který zabraňuje vibraci a sevření ochablých stěn orofaryngu. CPAP působí jako „pneumatická dlaha“ v dýchacích cestách. Přístroj se skládá z výkonné turbíny a masky, do které proudí vzduch pomocí ohebné hadice. Turbínka je řízena tak, aby tlak, kterým působí proti odporu v dýchacích cestách a kalibrované odporové štěrbině byl stále stejný. V masce je kalibrovaná odporová štěrbina, kterou odchází trvale vzduch, včetně vydechovaného vzduchu.[1]. Výběr masky

je limitující pro dobrou compliance pacienta. Masky jsou na trhu k dispozici v různých tvarech a velikostech, aby byla možnost dle tvaru a velikosti nosu a obličeje vybrat individuálně nejvhodnější masku. Nesmí totiž docházet k úniku vzduchu mezi maskou a obličejem, jinak se snižuje účinnost CPAP, dochází k buzení, unikající vzduch může dráždit oči s rizikem konjunktivitidy. Výběr masky je limitující pro dobrou compliance pacienta. Také nesprávně utažené popruhy masky jsou rizikem pro dekubity, nejčastěji v oblasti kořene nosu. Tlak vzduchu potřebný k odstranění apnoických pauz se stanovuje individuálně pro každého pacienta. Zjišťuje se prostřednictvím autoCPAPu (automaticky titrující CPAP) v průběhu tří nocí s určením průměrného tlaku, který se nastaví na CPAP pro pravidelné domácí používání. Principem autoCPAPu je postupně se zvyšující přetlak při opakovaní apnoí, hypopnoí, omezení dýchání nebo chrápání.[1]. Další alternativou je nastavení manuální titrací, což je perzónálně náročnější. Modernější přístroje CPAP s C flex funkcí umožňují jednodušší výdech tím, že v expiriu poklesnou o určité procento nastaveného tlaku. Možnost postupného zvyšování přetlaku, což usnadňuje usínání se CPAP, umožňuje takzvaná tlaková „rampa“. Přístroj během zvoleného intervalu (5–45 minut) postupně zvyšuje přetlak od 4 mbar do zvoleného optimálního přetlaku [1].

Taktéž je možno doplnit CPAP zvlhčovačem, kdy zvlhčení inspirovaného vzduchu zlepšuje compliance CPAP [67]. Sofistikovanější zvlhčovače mají regulovaný ohřev vzduchu. Toto ovšem zvyšuje nárok na čištění a hygienické udržování přístroje. Pacient CPAP používá v domácím prostředí každou noc, při řádně užívané léčbě nevzniká důvod k pracovnímu omezení. Tato léčba je indikována za předpokladu splnění schvalovacích kritérií, na jejichž podkladě je přístroj schválen revizním lékařem pojišťovny pro domácí užívání. Dle těchto stávajících schvalovacích kritérií musí být splněna nejen diagnóza syndromu obstrukční spánkové apnoe, ale pacient musí trávit minimálně 20%, u vyjmenovaných přidružených chorob (hypertenze, ischemická choroba srdeční a chronická obstrukční plicní nemoc) stačí 15% doby spánku v saturaci pod 90% SaO₂. V současné době se vedou jednání k úpravě a aktualizaci stávajících kritérií.

Vedlejší účinky CPAP jsou otlaky v místě dotyku masky, nejvíce na kořeni nosu, suchost v horních dýchacích cestách, serózní ranní rýma, může se vyskytnout kongesce nosní sliznice a konjunktivitida. Někdy je obtěžující hluk přístroje, který je však pro okolí méně obtěžující než explozivní chrápání. Netoleranci přístroje CPAP může také zapříčinit klaustrofobii.

Kontraindikací CPAP je komunikace dýchacích cest s nitrolebním prostorem, fraktura baze lebny, dále nejasná zranění obličeje a dýchacích cest, dlouhá vlající epiglottis,

alergie na hmotu masky a jiné materiály přístroje, rekurentní sinusitidy a mediotitidy, některé formy emfyzému, neschopnost obsluhy přístroje, nezájem o léčbu ze strany nemocného [1]. Je třeba vzít v úvahu i to, že případná předchozí provedená uvulopalatopharyngoplastika (UPPP) může následně zkomplikovat aplikaci CPAP [68].

Léčba pomocí CPAP snižuje jak mortalitu, tak morbiditu pacientů a výrazně zvýší kvalitu jejich života [69]. Efekt CPAP byl prokázán mnoha studiemi [52, 69, 70] Při správném a dostatečném používání CPAP mizí apnoe a hypopnoe, vymizí probouzecí reakce, obnovuje se normální struktura spánku, mizí denní únava a ospalost, zlepšuje se kognitivní deficit, normalizují se kardiovaskulární parametry a rizika [71, 72], zlepšuje se noční polyurie, sekundární erektilní dysfunkce, zlepšuje se pracovní výkon a celkově kvalita života léčených pacientů, klesá riziko dopravních nehod [73]. CPAP je celosvětově rozšířená metoda a v České republice se užívá od roku 1994 [74].

Dvojúrovňový přetlak v dýchacích cestách (BiPAP)

Tlak nutný k udržení průsvitu při expiriu je nižší než tlak nutný k zamezení vzniku apnoí a hypopnoí. Je proto možné léčit dvěma tlaky- inspiračním, který je shodný s tlakem CPAP, a expiračním, který je nižší. BiPAP se používá především u nemocných s koincidencí OSA a CHOPN, při alveolární hypoventilaci (Pickwickův syndrom), při kombinaci OSA a centrální spánkové apnoe nebo v případě extrémně vysokých tlaků CPAP, které pacienti obtížně tolerují. BiPAP je metodou volby při poruchách dýchání ve spánku u nervosvalových onemocnění.

2.2.7.4 Chirurgická terapie:

Chirurgické výkony jsou indikovány v případě odstranitelné anatomické překážky. Předchází jim ORL vyšetření, včetně speciálních vyšetřovacích technik, které přinášejí doplňující informace o patologii v ORL nálezů a pomáhají lépe rozhodovat o způsobu chirurgické terapie. K podrobnějšímu vyšetření patří rhinomanometrie – kvalitativní vyšetření průchodnosti horních cest dýchacích (nosní dutiny a nosohltanu), Müllerův manévr - pomocí flexibilního endoskopu a a při simulaci apnoe, podtlaku v hltanu, se sleduje intenzita kolapsu oblasti retropalatální a retrolinguální, Mallampatiho skóre posuzující strukturální poměry v oblasti hltanové branky, cefalometrie - antropometrické vyšetření pomocí RTG lbi k posouzení velikosti zúžení oblastí hltanu při patologii obličejového skeletu, vyžadující následně spolupráci se stomatochirurgy [75]. Chirurgické

výkony můžeme rozdělit na oblast nosu a nosohltanu, oblast velopharyngeální úžiny a oblast retrobazilingvální [76, 77, 78] , stomatochirurgické operace a jiné, méně časté chirurgické operace.

- Oblast nosu a nosohltanu

Mezi chirurgickou léčbu oblasti nosu a nosohltanu jsou zahrnuty výkony zlepšující nosní průchodnost. Nejčastěji se provádí plastika nosního septa při deviaci nosní přepážky, resekce nosních polypů, elektrokoagulace hyperplastické nosní sliznice, u dětí adenotomie.

- Oblast velopharyngeální úžiny

Klasickou operací v oblasti velopharyngeální úžiny je uvulopalatopharyngoplastika (UPPP), byla popsána již v 80. letech [6]. Principem operace, která má od dob svého popisu řadu modifikací, je resekce části měkkého patra a uvuly spolu s oboustrannou tonzilektomií a odstraněním části patrových oblouků. Cílem operace je vytvořit co nejprostornější pharynx. UPPP je dnes indikována u lehčí až středně těžké OSA a v závažnějších případech tam, kde není možno používat CPAP. Laserová uvuloplastika (LAUP- laser asisted uvuloplasty) je obdobná metoda z počátku 90. let s možností ambulantního provedení [79, 80]. Principem operace, která je opět v mnoha modifikacích, je snesení uvuly a provedení zářezů na měkkém patře laserem, efektem je opět úbytek hmoty patra. LAUP je indikován nejčastěji u prostého chrápání a lehkých forem OSA. V Německu, kde je spánková medicína více rozvinuta, je tato operace kontraindikována již při hodnotě AHI>10 [81].

Radiofrekvenční termoablace (RFTA) je moderní technika spočívající v zavedení bipolárních jehel do podslizniční vrstvy měkkého patra nebo kořene jazyka. Jehly předávají okolní tkáni radiofrekvenční energii, což vede ke kontrolovanému termálnímu poškození svaloviny a koagulační nekróze. Ta se hojí jizvou menšího objemu než byla původní tkáň. Důsledkem je zmenšení objemu a a částečně vyztužení měkkého patra, které může příznivě ovlivnit tendenci velopharyngeální oblasti ke kolapsu a kmitání. Ovlivnění poměrů v dané oblasti je při RFTA menší než u ostatních metod, ale nedochází zde k poškození sliznice. Na měkkém patře je tato metoda nejčastěji používána pro prostou ronchopatii [77, 78].

- Oblast retrobazilingvální

Za kořenem jazyka jsou operační korekce obtížnější, jsou indikovány zpravidla u OSA v případě nemožnosti používat CPAP. Z nejčastějších metod v této oblasti se používá radiofrekvenční termoablace (RFTA) v případě hypertrofie kořene jazyka. Princip metody je stejný jako u RFTA v oblasti měkkého patra, jen se používají vzhledem k síle svaloviny

silnější jehly a zásah lze provést několikrát při různé lokalizaci vpichů. Zpravidla se provádí jako první fáze chirurgického řešení spolu s UPPP.

- Stomatochirurgické operace

Stomatochirurgické operace jsou náročnější a jsou prováděny v indikovaných případech. Jsou to především předsunutí musculus genioglossus (principem operace je vyříznutí kosti spolu s úpnem svalu v oblasti spina mentalis a předsunutí kostního fragmentu anteriorně před vytvořené okénko, kde je kostní segment po vytažení vpřed rotován o 90° a fixován, často se provádí spolu se závěsem jazyky) a maxilomandibulární předsun (jak maxila, tak mandibula se předsouvá o 1 cm dopředu s následnou nutností dlouhodobé maxilomandibulární fixace) [66, 77].

- Jiné, méně časté chirurgické metody

Poslední možností u těžkých apnoiků, kteří nemohou užívat CPAP a mají vysoké riziko kardiovaskulárního onemocnění a kde nelze aplikovat jinou chirurgickou metodu je tracheostomie.

Jen pro výčet všech možných operací lze uvést i fixaci kořene jazyka stehem, která se u nás běžně neprovádí. Málo užívaná implantace zpevňujících materiálů je limitována jen na čistou ronchopatii a taktéž sklerotizace patra, která se v Evropě se prakticky nepoužívá [78].

2.2.8 Širší souvislosti syndromu obstrukční spánkové apnoe

2.2.8.1 Koincidence s plicními chorobami

Poměrně častá je koincidence s jinými plicními chorobami, z restrikčních chorob především s intersticiálními plicními nemocemi. OSA se vyskytuje spolu s plicní restrikcí u neuromuskulárních onemocnění, kyfoskoliózy a hypoventilačním syndromu při obezitě [82, 83]. Často bývá spojení OSA s CHOPN [84]. Dle různých autorů v letech 1995-2005 se udává výskyt CHOPN u pacientů s OSA v rozmezí 5,8-16,3%. Byly i práce popisující chronický systémový zánětlivý syndrom, jehož součástí je právě OSA a CHOPN [85], kde společnými znaky je srdeční selhávání, metabolické abnormality, systémový zánět a rozvoj plicní hypertenze. Při sledování na našem pracovišti v průběhu jednoho roku se u pacientů léčených pro OSA prokázal výskyt CHOPN u 12,3% pacientů [86].

2.2.8.2 Aktivace prozánětlivých a proaterogenních faktorů

OSA vyvolává endotelovou dysfunkci a zrychluje vznik aterosklerózy [87]. Jako příčina vzniku endoteliální dysfunkce u OSA se předpokládá repetitivní hypoxie, která zvyšuje výskyt volných kyslíkových radikálů a vytváří nerovnováhu prokoagulačních a antikoagulačních faktorů [88]. Studie in vitro na zvířatech prokazují, že intermitentní hypoxie také navozuje aterosklerózu [89]. To, že OSA skutečně způsobuje vznik endoteliální dysfunkce bylo potvrzeno mnoha studiemi, které prokázaly zlepšení nebo normalizaci endoteliální dysfunkce po léčbě CPAP [87]. Byla opakovaně prokázána větší intimomediální šířka na karotidách u nemocných s OSA než u zdravých kontrol, a to i u nemocných s lehkou OSA [91].

Je popsán vztah mezi závažností spánkových poruch dýchání a oxidativním stresem [92, 93] a systémovým zánětem. Je zvýšení hladiny C - reaktivního proteinu [94], interleukínu 6, tumor necrosis factoru alfa (TNF α) a adhezivních molekul v cirkulaci [92, 93]. Příčinou změny hemokoagulace je zvýšená agregace trombocytů, zvýšená koncentrace fibrinogenu a viskozity krve [17].

Intermitentní hypoxie, která je pro OSA charakteristická, částečně predisponuje k selektivní aktivaci prozánětlivých transkripčních faktorů, jako je nukleární faktor

kappa B (NF κ B), s následným nárůstem prozánětlivých cytokinů (TNF α , interleukin-6, interleukin -8). Tyto cytokiny hrají roli v patogenezi aterosklerózy a hypertenze [27]. Intermitentní hypoxie zvyšuje produkci reaktivních forem kyslíku – ROS (reactive oxygen species). Tyto deriváty molekulového kyslíku mají tendenci neřízeně oxidovat různé molekuly v buňce a vytvářejí tzv. oxidační stres. Jsou řízeně tvořeny jako obranná odpověď na stresové podněty, ale antioxidační aktivita je potlačena, což je příčinou oxidativního stresu [27, 95]. Zvyšuje se NF κ B a AP-1 (activator protein 1), dochází ke zvýšení prozánětlivých cytokinů a adhezivních molekul na endoteliálních buňkách (intracelulární adhezní molekuly - ICAM-1) a vaskulární buněčné adhezní molekuly (VCAM-1), které zvyšují adhezi a způsobují endoteliální dysfunkci a následné možnosti vzniku aterosklerózy a kardiovaskulárních (KV) nemocí. Intermitentní hypoxie je však méně efektivní než trvalá hypoxie v aktivaci protektivního hypoxií indukovaného faktoru HIF 1 (hypoxia inducible factor 1), který aktivuje transkripci genů kódujících proteiny (vaskulární růstový endoteliální faktor-VEGF, erythropoetin - EPO a endotelin 1 - ET-1), které dále navýší dodávku kyslíku do tkání nebo dosáhnou metabolické adaptace na sníženou nabídku kyslíku (glukosový transportér –1 a glykolytické enzymy). Tyto nálezy ukazují možnost, že intermitentní hypoxie asociovaná s OSA může selektivně aktivovat molekulární cestu, která je proaterogenní.[27, 93], což přispívá ke zvýšené aterogenezi u pacientů s OSA.

2.2.8.3 Souvislost s kardiovaskulárními chorobami

U OSA se častěji vyskytuje ischemická choroba srdeční (ICHS), arytmie, srdeční selhání a je vyšší výskyt cévní mozkové příhody než u ostatní populace [17]. OSA je popisována jako nezávislý rizikový faktor pro kardiovaskulární (KV) onemocnění [8, 17, 18, 19]. U části pacientů s OSA mohou být prvním projevem OSA kardiovaskulární projevy [14, 16, 96]. V diagnostice a léčbě pacientů s KV onemocněním a OSA je nutná mezioborová spolupráce [97].

Populace nemocných s OSA má vysokou incidenci jiných současně přítomných rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění (obezita, hyperlipidémie, vyšší věk, mužské pohlaví, často i kouření a nadměrné užívání alkoholu), které ztěžují určení OSA jako nezávislého rizikového faktoru pro KV onemocnění [98, 27].

V patogenezi negativních kardiovaskulárních důsledků apnoe hrají klíčovou úlohu: aktivace sympatického a pokles aktivity parasympatického nervového systému v důsledku intermitentní hypoxie a probouzecích reakcí [71] a zvýšení afterloadu levé komory srdeční při opakujících se vzestupech systémového krevního tlaku při ukončení apnoe a endotelová dysfunkce.

- **Souvislost s hypertenzní nemocí**

Jsou publikovány přesvědčivé důkazy četných studií o nezávislém spojení OSA a hypertenze [14, 99, 100, 101] a toto spojení je podpořeno studiemi, které prokazují pokles krevního tlaku při léčbě CPAP [72, 100, 102, 103, 104, 105, 106].

Někteří autoři udávají u OSA pacientů dvakrát vyšší výskyt arteriální hypertenze než v běžné populaci [107], v jiných publikacích je prevalence hypertenze u pacientů s OSA udávána v rozmezí 35–80% [100].

Jsou studie prokazující, že nad 60% těch, kteří mají AHI >30 má hypertenzi [100, 108].

Vysoké procento pacientů (až 40%) s rezistentní primární hypertenzí má nediodagnostikovanou spánkovou apnoe [109, 100, 110]. OSA bývá dnes považována jako jedna z častých příčin sekundární hypertenze, noční hypertenze a farmakorezistentní hypertenze [100, 110, 111, 112], dokonce je popsáno, že 10 z 11 pacientů, kteří nemají noční fyziologický pokles krevního tlaku má AHI > 10 [111]. Nejnovější studie také prokazují, že OSA je často příčinou maskované hypertenze, která je spojena s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod a orgánového poškození [113]. Efekt léčby CPAP je u hypertenze pozitivní. Významný je pokles i u farmakorezistentní hypertenze při léčbě CPAP [114]. Bylo prokázáno snížení hypertenze také v nočních hodinách při terapii CPAP [115]. Efekt poklesu systolického i diastolického tlaku závisí na compliance k léčbě, je tím vyšší, čím delší je používání CPAP v průběhu noci [102].

Dle studií, které provedly analýzu dat, byl zjištěn vliv chrápání a OSA jako nezávislý rizikový faktor pro hypertenzi u mladých a ve středním věku, ale nebyl signifikantní u starších nad 60 let [116]. Zajímavá je publikovaná studie na zdravých osobách, kdy čtrnáct dnů intermitentní hypoxie (která je charakteristická pro OSA) zvýšilo krevní tlak (systolu o 8 mm Hg a diastolu o 5 mm Hg v průměru), potvrzeno 24 hodinovou ambulantní monitorací a zvýšilo aktivitu sympatiku v průběhu dne [117]. Jsou randomizované studie prokazující efekt antihypertenziv na pokles krevního tlaku, ale z dlouhodobého hlediska k udržení antihypertenzního efektu je nutná kombinace antihypertenziv a CPAP [118].

- **Souvislost s ischemickou chorobou srdeční**

Narůstají také důkazy o nezávislém spojení mezi OSA a ischemickou chorobou srdeční (ICHS) [27, 119]. Prospektivní studie u pacientů středního věku s OSA prokazují vyšší incidenci ICHS (16,3%) než u pacientů s prostým chrápáním bez OSA (5,4%) [120]. Někteří autoři udávají dva až třikrát vyšší prevalenci ICHS u pacientů s OSA [121]. Efektivní léčba CPAP snižuje kardiovaskulární riziko [120, 122, 123]. Taktéž výskyt infarktu myokardu je pravděpodobně vysoký, jak ukazují některé studie. Lee et al. publikovali práci, v níž u skupiny 120 pacientů s akutním infarktem myokardu prokázali OSA s AHI>15 u 65,7% pacientů [124]. Zatím však není úplně jasné, zda OSA zvyšuje riziko náhlé smrti [14]

- **Souvislost s arytmiemi**

Studie jednoznačně prokazují vyšší výskyt arytmií u pacientů s OSA, nečastěji se vyskytují noční fibrilace síní, ventrikulární tachykardie a komorové ektopické stahy [125]. Pro OSA je charakteristický výskyt arytmií především ve spánku, a to v REM fázi spánku, kdy bývá i nejvíce apnoí [126]. Noční poklesy arteriální oxygenace zapříčiňují jak noční sinusovou bradykardii, tak supraventrikulární tachykardii [127].

- **Souvislost se srdečním selháváním**

Spánkové poruchy dýchání se prezentují u pacientů s chronickým srdečním selháváním až v 50%, kdy je rovnoměrná prevalence výskytu OSA, centrální spánkové apnoe a Cheyne - Stokesova dýchání [128]. Epidemiologické studie potvrzují vyšší prevalenci spánkových poruch dýchání a OSA u městnavého srdečního selhání [129]. U pacientů s OSA a srdečním selháváním léčba CPAP snižuje mortalitu na srdeční selhání [130]. Léčba CPAP zlepšuje systolickou funkci levé komory [131]. Jsou literární práce prokazující zlepšení globální funkce pravé komory srdeční po léčbě CPAP [132, 133]. V souladu s tím bylo i naše sledování globální funkce pravé komory srdeční u 75 pacientů, kdy byla horší globální funkce pravé komory srdeční prokázána u pacientů s těžkou OSA [134].

- **Souvislost s cévní mozkovou příhodou**

Narůstají důkazy o nezávislém spojení mezi OSA a cévní mozkovou příhodou (CMP) [27]. U pacientů s onemocněním koronárních arterií, u kterých byla prokázána OSA, byl v desetiletém sledování zjištěn vyšší výskyt CMP v závislosti na výši AHI [135], i další studie prokazují vyšší incidenci ischemické CMP u těžké OSA [136].

Je popisován až čtyřikrát vyšší výskyt cévní mozkové příhody než u ostatní populace v důsledku menšího zásobení CNS kyslíkem během apnoických pauz [24, 137]. Asociace OSA a CMP je zřejmě způsobena více faktory, které se při OSA zvýšeně vyskytují. Jsou to hypertenze, změny mozkové hemodynamiky, paradoxní embolizmus, srdeční arytmie, hyperkoaguabilita, akcelerovaná ateroskleróza a také změny nitrolebního tlaku.[9, 14, 17]. Někteří autoři prokazují vyšší výskyt stenózy karotické tepny u pacientů s CMP a OSA, která není závislá na známých rizikových faktorech [139]. Je prokázáno, že OSA zvyšuje mortalitu u CMP [140], a to i po adjustaci na známá rizika [141] a studie prokazují, že léčba CPAP snižuje riziko iktu a nové kardiovaskulární příhody nebo smrti u těchto pacientů [142].

2.2.8.4 Souvislost s metabolickým syndromem

Četné práce popisují spojení OSA a metabolického syndromu (MetSy) [14, 143, 144, 145, 146, 147]. Coughlin et al publikovali až 9,1 krát vyšší riziko metabolického syndromu u pacientů s OSA ve srovnání s kontrolní skupinou [143]. Spojení OSA a MetSy (kombinace hypertenze, centrální obezity, inzulinové rezistence, dyslipidemie a OSA) je někdy popisováno jako metabolický syndrom Z [148]. Přitom obezita je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik OSA [38]. OSA je dle současných názorů řazena mezi faktory metabolických onemocnění, z nichž nejvýznamnější je diabetes mellitus II. typu [149]. Na jedné straně narůstají evidentní důkazy, předpokládající, že OSA je nezávislým rizikovým faktorem pro metabolickou dysfunkci [150], na druhé straně však nezávislá asociace mezi OSA a metabolickým syndromem nebyla jednoznačně prokázána, hlavně pro podíl vlivu obezity [151]. OSA je spojena se zhoršeným metabolismem glukosy, s inzulinovou rezistencí a diabetem II. typu [17, 152, 153, 154]. Zlepšení inzulinové senzitivity je u pacientů s metabolickým syndromem a OSA po úspěšné léčbě neinvazivní ventilací [146, 154, 155]. Další výzkumy popisují také zlepšení kardiovaskulárních a metabolických rizik po léčbě CPAP [52, 70].

Dřívější práce popisují nezávislý vztah mezi OSA a MetSy nebo jeho komponentami. Nyní se předpokládá, že je potvrzený vztah mezi OSA a HN. Na vztah OSA s inzulinovou rezistencí a dyslipidemií jsou však i protichůdné názory, především u lehčích forem OSA, díky současné viscerální obezitě [151]. Studie in vitro na zvířatech prokazují, že

intermitentní hypoxie (která se právě u OSA vyskytuje) navozuje aterosklerosu [89] a vede k inzulinové rezistenci a dyslipidemii [156].

V České republice se tomuto tématu věnovala Blažejová et al., v jejich práci byl prokázán vyšší výskyt hypertenze, obezity a kouření u pacientů s OSA [157] a na Slovensku Szabóová et al. [158] prokázali u pacientů s OSA závažnou aterosklerózu.

2.2.8.5 Souvislost s tukovou tkání

Obezita je nejvýznamnějším rizikovým faktorem pro vznik OSA [37]. Narůstající obezita populace je celosvětovým problémem, je to rozšířené onemocnění, které je charakterizováno zmnožením tukové tkáně. Incidence OSA v prevalenčních studiích úzce koreluje se zvyšující se hodnotou BMI [47]. To prokazují i výzkumy se zlepšením lehké OSA po redukci váhy [159]. Obezita vede ke zvýšení systémového zánětu, oxidativnímu stresu, metabolické dysregulaci a endoteliální dysfunkci a rozvoji kardiovaskulárních onemocnění [160].

Tuková tkáň je složena z adipocytů, ve kterých se vytvářejí velké vakuoly, obsahující triacylglyceroly. Tukové buňky patří mezi největší v lidském těle; průměrná velikost se pohybuje kolem 50 μm , postupně se zvětšují až do hmotnosti 1 μg a poté dochází k diferenciaci a produkci nových tukových buněk. Tuková tkáň tvořící více než 10% tělesné hmotnosti produkuje biomolekuly, které mají regulační efekt na řadu metabolických procesů a některé z nich jsou sledovány v souvislosti s OSA [146]. Dříve se považovala bílá tuková tkáň jen za zásobárnu energie. Nyní je však jasné, že bílá tuková tkáň je endokrinním orgánem, a to obzvláště u obézních [156, 161]. V současnosti je počet adipocyty secernovaných molekul více jak 100, souhrně se nazývají adipokiny [156, 162]. Dělíme je na adipokiny *de iure*, chemokiny a zánětlivé cytokiny. Tukové buňky produkují řadu látek, jejichž regulace bývá obvykle u obézních jedinců poškozena. a zdá se, že mnohé z nich se přímo podílejí na rozvoji kardiovaskulárních chorob [155]. Příčiny nejsou zcela jasné. Teoreticky se předpokládá, že tato dysfunkce může být díky oxidativnímu stresu, stresu endoplasmatického retikula a adipocytární hypoxií. Nepřímé důkazy o hypoxii bílé tukové tkáně jsou poskytovány pozorováním, že adipocyty bílé tukové tkáně nejprve hypertrofují a pak teprve dochází k hyperplazii. Velké adipocyty u obézních mohou být větší než 200 μm , což je více než difuzní vzdálenost pro kyslík. Bílá tuková tkáň je tedy u obézních nedostatečně perfundována ve srovnání s bílou tukovou tkání

u neobézních (měřeno pozitronovou emisní tomografií a xenonovým promýváním) [163]. Měření oxygenace viscerální bílé tukové tkáně jehlovými senzory u hlodavců prokázalo hypoxii u obézních zvířat [164]. Jsou jen limitovaná publikovaná data z humánních studií, ale tyto práce ukazují, že okysličení podkožní bílé tukové tkáně inverzně koreluje s procentem tělesného tuku [165]. V současnosti je několik in vitro studií, které zkoumají vliv intermitentní hypoxie na funkci adipocytů. Jsou informace předpokládající, že intermitentní hypoxie redukuje produkci adiponektinu [166], ale k upřesnění této problematiky je třeba dalších výzkumů. Výsledky klinických studií naznačují, že abnormální profil adipokinů by mohl být spojen s OSA a že terapie CPAP by ho mohla zlepšit [155]. V souvislosti s OSA se studují mnohé z adipokinů - leptin, ghrelin, adiponektin, rezistin, AFABP (acid fatty acid binding protein), PBEF (pre-B cell enhancing factor)/visfatin, RPB-4 (retinol binding protein-4) a další, jejich počet stále narůstá. Pacienti s OSA mívají vyšší hladinu leptinu [167], což svědčí pro leptinovou rezistenci [34, 168]. Jsou studie prokazující pokles sérové hladiny leptinu již po několika týdnech léčby CPAP [169]. Na druhé straně jsou práce popisující, že sérová hladina leptinu byla signifikantně vyšší u léčených pacientů s OSA než u kontrol s vyšší BMI [170]. Adipocytární protein A-FABP (adipocyte fatty acid-binding protein), zvaný také FABP4, je dle studií zvýšen u těžké OSA ve srovnání s kontrolami bez OSA nebo lehkou OSA a signifikantně koreluje s inzulínovou rezistencí. Předpokládá se, že AFABP by mohl být mediátorem rozvoje metabolické dysfunkce u OSA [171]. Studie prokazují pozitivní vztah mezi sérovou hladinou A- FABP a obezitou, hyperglykemií, inzulínovou rezistencí a metabolickým syndromem [145]. Ve většině existujících prací je hladina cirkulujících adipokinů u OSA pacientů stanovena, avšak hodnoty odrážejí celkové zásoby adiponektinů produkovaných různými zánětlivými buňkami, adipocyty, játry a jinými tkáněmi. Zřejmě takovéto nálezy neposkytují informace o specifických zánětlivých a protizánětlivých odpovědích nebo o probíhajícím procesu ve specifických zánětlivých buňkách. [172].

2.3 Adiponektin

Adiponektin je protein produkovaný adipocyty převážně bílé tukové tkáně [144]. Bývá označován také dalšími synonymy (např. AdipoQ, ACRP30 - adipocyte complement - related protein of 30 kDa, apM1 nebo GBP28- gelating binding protien 28kDa). Je to protein obsahující 244 aminokyselin [173, 173].

V lidské plasmě je adiponektin přítomen v různých heterogenních formách. Biologická aktivita rozličných multimerických izomerů není doposud plně známa, zdá se však, že různé izoformy mají různě velký účinek u různých onemocnění [160, 173, 175]. Monomerní forma je přítomna pouze v tukové tkáni. Molekula adiponektinu se sestává ze dvou strukturálně odlišných domén. Adiponektinové receptory se nacházejí v řadě orgánů. Adipocytární receptor AdipoR1 se nachází především ve svalech skeletu, adipocytární receptor AdipoR2 se nachází především v játrech [173, 174]. Gen pro adiponektin je polymorfní a je lokalizován v regionu, který také obsahuje lokusy pro diabetes mellitus 2. typu a metabolický syndrom [160].

Většina publikovaných prací popisuje negativní korelace adiponektinu s triacylglyceroly a LDL cholesterolem, s volnými mastnými kyselinami, s C - reaktivním proteinem a pozitivní korelace s HDL cholesterolem [160]. Adiponektin, jak se zdá, má antiaterogenní (také díky své vazebné schopnosti ke kolagenu) a cévy chránící efekt, antidiabetický efekt, a to nezávisle na body mass indexu (BMI). Je klíčovým katalyzátorem inzulínové senzitivity [178]. Má efekt protizánětlivý, kardioprotektivní (redukuje endoteliální dysfunkci) [160]. Díky protizánětlivým vlastnostem adiponektin snižuje úroveň adhezivních molekul - vaskulárních adhezivních molekul (VCAM1) a intracelulárních adhezivních molekul (ICAM1) a prozánětlivých cytokinů jako TNF- α , IL-8 a IL-6. Souběžně zvyšuje hladinu protizánětlivých cytokinů jako IL-10 [93]. Adiponektin inhibuje aktivaci NK kappa B v endoteliálních buňkách, kde také tlumí produkci reaktivních forem kyslíku (ROS) indukovanou vysokými hladinami glukózy. Soudobé klinické studie ukazují na pozitivní korelaci plazmatických koncentrací adiponektinu a IL-10. Adiponektin má vztah k imunitnímu systému, kdy je schopen se vázat k poškozenému endotelu a povrchu apoptotických buněk, podobné vlastnosti vykazuje také v srdci. Adiponektin působí jako regulátor kardiálního poškození přes jeho protizánětlivý účinek a jako faktor zabraňující přestavbě srdeční tkáně [160].

Aby se mohl adiponektin stát ukazatelem kardiovaskulárního rizika, je třeba zjistit, které jeho formy jsou kardioprotektivní a objasnit mechanismus jeho účinku v různých patofyziologických stavech [160]. Podobně by se mohla koncentrace adiponektinu považovat za ukazatele metabolické kompenzace u osob s vysokým rizikem vzniku KV komplikací aterosklerózy, což potvrdilo i zjištění, že osoby se známkami zánětu mají nízké koncentrace [176]. Adiponektin se také zdá být dobrým indikátorem inzulínové senzitivity [177]. Adiponektin se odlišuje od většiny adipokinů exprimovaných tukovou tkání tím, že

jeho hladina klesá u osob s obezitou a viscerální obezitou, inzulinovou rezistencí a DM (na rozdíl např. od leptinu či resistinu) [178].

Ve vztahu k OSA se předpokládá, že intermitentní hypoxie, která je s OSA spojena, signifikantně redukuje produkci adiponektinu [165]. Předpokládá se také, že OSA snižuje expresi adiponektinu v tukové tkáni. V mnohých publikacích je popisovaný redukováný adiponektin u těžké OSA [179, 180] a v některých studiích je popisována částečná reverzibilita snížené koncentrace adiponektinu v séru při terapii CPAP [180]. Adiponektin je zkoumán celou řadou lékařských odborností u různých onemocnění.

Jsou ale nekonsistentní publikovaná data ze studií adiponektinu [155, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188]. Jako příklad různých, mnohdy protichůdných výsledků, lze uvést několik následujících studií, z nichž velká část publikací je z oblasti Asie, kde je problematika adiponektinu a adipokinu intenzivně sledována a prezentována. V ČR jsou zatím výzkumy a publikace z oblasti kardiovaskulárních rizik, aterosklerózy a dyslipidemie. V oblasti spánkové medicíny je tato problematika sice známá, ale dosud nejsou, mimo tuto studii, žádné publikované výzkumy vztahu adiponektinu a OSA.

Snížený adiponektin u pacientů s OSA byl popsán v japonské studii u 213 mužů s kardiovaskulárním onemocněním. Byl signifikantně spojen s viscerální obezitou a inzulinovou rezistencí, ale nekoreloval s BMI a podkožním tukem, přestože koreloval s tělesnou váhou a viscerálním tukem. Zajímavé bylo, že nekoreloval se žádným ze sledovaných parametrů OSA (AHI, procento doby spánku v saturaci pod 90% SaO₂, minimální saturace) a nebyl rozdíl v koncentraci adiponektinu u lehké či středně těžké a těžké OSA. Závěrem bylo konstatováno, že plazmatický adiponektin je více úzce spjat s obezitou než s OSA [181].

Snížení adiponektinu u těžké OSA (59 pacientů) oproti zdravým kontrolám bez OSA (21 pacientů) popisuje korejská studie z ORL kliniky, kde byla prokázána korelace adiponektinu s AHI, odběry však byly provedeny večer před PSG. Autoři se domnívají, že adiponektin může být prognostický faktor léčby OSA [187].

Lam et al. [189] popisuje v čínské práci snížení koncentrace adiponektinu u 134 mužů s OSA, které je nezávisle spojeno s aktivitou sympatiku a tíží OSA a je nezávislé na obezitě. Tato studie předpokládá, že aktivace sympatiku je patologickou cestou, která by mohla přispívat k určení hladiny adiponektinu u OSA.

Masserini et al. [190] prokazuje nízkou hladinu adiponektinu u obézních s OSA oproti zdravé kontrole, ale léčba CPAP za jednu noc tuto hladinu signifikantně nemění [190].

Protichůdné údaje po jedné noci léčby CPAP uvádějí japonští autoři prezentující signifikantně nižší sérovou koncentraci adiponektinu u těžké OSA než u kontrol večer a ještě s dalším snížením při kontrole ráno. Současně prokazují zvýšení koncentrace adiponektinu již po jedné noci léčby CPAP. Výsledky této studie předpokládají, že hypoxický stres indukuje dysregulaci adiponektinu na transkripční i posttranskripční úrovni a je zodpovědný za redukci adiponektinu v séru u těžké OSA. To může být důležité pro KV rizika či jiná onemocnění ve spánku v závislosti na OSA [179].

Signifikantně nižší koncentraci adiponektinu v séru u skupiny s OSA oproti kontrole bez OSA nezávisle na obezitě prokázal také Kanbay et al. [191] na souboru 106 pacientů s OSA, který rozdělil na obézní a neobézní skupinu.

Wolk et al.[183] (USA) v kontrastu s očekáváním snížené exprese nebo sekrece adiponektinu, která by vysvětlovala zvýšené riziko kardiovaskulární morbidity u OSA, zjišťuje při večerním měření sérové koncentrace adiponektinu signifikantně vyšší sérovou koncentraci adiponektinu u pacientů s OSA než bez OSA. Skupina 35 pacientů s OSA byla bez komorbidit oproti 33 obézním kontrolám bez OSA. Závěr této práce konstatuje, že OSA kromě toho také spouští jakýsi „kompenzatorní“ proces, který by mohl být chápán jako ochraňující (protektivní) pro kardiovaskulární systém. Mechanismus tohoto vlivu OSA na adiponektin není známý a jeho dokázání je potřeba dořešit. Wolk et al. [183] předpokládají, že OSA by mohla uplatňovat stimulační vliv na endokrinní funkce tukové tkáně, což bylo dokázáno zvýšením adiponektinu u jinak zdravých jedinců s OSA nezávisle na obezitě (byli zařazení normotenzní, nekuřáci a jinak zdraví). Nízká sérová koncentrace adiponektinu tak nemůže vysvětlit spojení mezi OSA a kardiovaskulárním onemocněním, kromě toho možná zvýšená koncentrace adiponektinu v plasmě potencuje protektivní mechanismy proti riziku kardiovaskulárního onemocnění [183].

Naopak efekt CPAP na sérovou koncentraci adiponektinu s negativní korelací mezi AHI a adiponektinem u obézních pacientů s OSA popisuje práce brazilských autorů z roku 2010 (ovšem na malém souboru - 29 pacientů včetně kontrol bez OSA) a prokazuje, že léčba OSA pomocí CPAP hodnotu adiponektinu zvyšuje a změny hladiny adiponektinu jsou nezávislé na obezitě [192].

McArdle [182] prezentuje, že nebyl rozdíl mezi jinak zdravými pacienty s lehkou OSA a obézními bez OSA v sérové koncentraci adiponektinu, ale signifikantní rozdíl byl v jiných metabolických parametrech (ovšem soubor byl jen 28 osob).

Studie z roku 2010 sledující koncentraci různých adiponektinů - ghrelinu, lepinu, adiponektinu a resistinu u 55 pacientů s OSA a 15 kontrol bez OSA prokázala, že

u pacientů s OSA byla pouze zvýšená hladina ghrelinu, která korelovala s parametry OSA, ale nebyl signifikantní rozdíl mezi hladinou adiponektinu, leptinu, resistinu u skupiny s OSA oproti skupině bez OSA. Taktéž dle výsledků této studie adiponektin nekoreloval s parametry OSA [184].

Po léčbě CPAP prokazuje také Zhang et al. [193] nezávislý efekt OSA na koncentraci adiponektinu. Demonstrovali, že se koncentrace adiponektinu nezvýšila třetí ani sedmý den, ale až čtrnáctý den léčby došlo k signifikantnímu zvýšení.

Taktéž Kohler et al. [188] neprokázal zvýšení sérové koncentrace adiponektinu po čtyřech týdnech léčby CPAP u 94 pacientů se středně těžkou a těžkou OSA. Tato práce byla první rozsáhlá dvojité slepá randomizovaná, sledující benefit CPAP na hladinu adiponektinu u OSA.

V protikladu s tím jsou studie referující, že užívání léčby CPAP po 2-3 měsících signifikantně zvýší sérovou koncentraci adiponektinu u OSA pacientů [180, 192, 194]. Protichůdně však toto nebylo prokázáno v randomizované kontrolované studii u diabetiků s OSA [145, 195].

Zvýšení sérové koncentrace adiponektinu po léčbě CPAP u pacientů s OSA a kontrolní skupinou bez OSA prokázali Zhang et al. [193] a Carneiro et al. [180]. Carneiro et al. [180] na malém souboru šestnácti pacientů s OSA prokazují nižší koncentraci adiponektinu oproti skupině bez OSA a u sedmi pacientů zvýšení hladiny adiponektinu léčbou CPAP po třech měsících. Limitací studie bylo zařazení pacientů s těžkou OSA a výraznou desaturací 71%SaO₂ [180].

Intenzivně se sleduje i ovlivnění koncentrace adiponektinu u OSA obezitou. Obezita nepochybně přispívá k rozvoji KV onemocnění u četných jedinců s OSA. V současné době však zůstává omezená znalost s ohledem na spolupůsobení mezi těmito dvěma skupinami chorob. Většina cirkulujících adiponektinů se u obézních a u OSA zvyšuje, ale protizánětlivé adipokiny jako je adiponektin se snižují s následným lehkým stupněm zánětu u obou diagnóz [172]. Většina pacientů s OSA je obézních, proto není jasné, zda adiponektiny jsou syntetizovány díky obezitě a/nebo kvůli OSA [172].

Na druhé straně je popsána snížená koncentrace adiponektinu s negativní korelací dle počtu faktorů pro metabolický syndrom [144], uvažuje se o hladině adiponektinu jako ukazateli metabolického syndromu, který je spojen s hypoadiponektinemií [186].

V kontrastu s touto úvahou je popsáno zjištění, že u pacientů s metabolickým syndromem, kdy se po 4-6 týdnech redukovala hmotnost, se změnily parametry metabolického syndromu, ale nedošlo ke změně hodnoty adiponektinu [144].

Studie provedená na 661 japonských pacientech zkoumala adiponektin jako biomarker metabolického syndromu, kdy bylo prokázáno, že s narůstajícím počtem komponent metabolického syndromu klesá plasmatická koncentrace adiponektinu, jeho koncentrace negativně korelovala s obvodem pasu, viscerálním tukem, koncentrací triacylglycerolů, glykemií a inzulinémií nalačno, pozitivně s hladinou HDL cholesterolu [184]. Také další výzkumy prokazují pokles adiponektinu u obézních a u diabetiků 2. typu [196, 197,].

U OSAS koncentrace adipokinů většinou nejsou ovlivněny tímto syndromem. To částečně vyplývá ze studií, které sledovaly neobézní pacienty s OSA bez komorbidit [93, 182]. Pokles koncentrace adiponektinu byl přisuzován zejména obezitě. Proto dlouhodobá léčba CPAP neměla vliv na hladinu adiponektinu [198]. Nicméně u obézních s OSA léčba CPAP ovlivnila sníženou koncentraci adiponektinu [192].

Souhrnně tyto nálezy předpokládají, že obezita je častěji determinujícím faktorem pro hladinu adiponektinu než OSA.

Jen některé studie hodnotí vztah mezi OSA, hladinou adiponektinu a inzulinovou senzitivitou. Dvě z těchto studií [181, 198], které sledují jen pacienty s OSA bez kontrolních skupin zjistili, že inzulinová senzitivita byla pozitivně spojena s hladinou adiponektinu. V této studii však šlo o obézní pacienty, kde nedošlo k poklesu BMI a ani poklesu procenta tělesného tuku během terapie CPAP za tři měsíce. Zpočátku terapie vysoká hladina adiponektinu po dvou dnech klesla, především u pacientů s hypertenzí, ale po třech měsících se opět zvýšila, vrátila se prakticky na vstupní hodnotu a další zvýšení již vysoké hladiny adiponektinu bylo pozorováno jen u hubených jedinců. Práce potvrdila inverzní relaci mezi BMI a adiponektinem.

Oproti tomu Zhang a Carneiro et al. [180, 193] prokázali, že hypoadiponektinemie nebyla spojena s inzulinovou senzitivitou a nebyla spjata s BMI.

Výsledky těchto prací plně dokumentují složitost tohoto problému.

Vztah sérové koncentrace adiponektinu ke KV onemocněním sledovali Ouchi et al. [199], kde vyšší koncentrace adiponektinu představovala nízké riziko infarktu myokardu u zdravých jedinců - mužů. Na druhé straně je proti tomu zjištění, že koncentrace adiponektinu významně nekorelovala s rizikem srdečního onemocnění ani u amerických indiánů, ani u britských žen. Tato nekonzistentní data by mohla být způsobená rozdíly ve studovaných populacích (etnikum, pohlaví, typ onemocnění). Snížená koncentrace adiponektinu v séru se demonstrovala jako úzce spjatá s endoteliální dysfunkcí a kardiovaskulární morbiditou [199] .

Práce britských autorů [201] prezentuje zvýšenou koncentraci adiponektinu spojenou se zvýšeným rizikem kardiovaskulární mortality jak u pacientů se srdečním selháváním a kardiovaskulárním onemocněním, tak u těch, kteří neměli srdečním selháváním a kardiovaskulárním onemocněním.

Taktéž práce holandských autorů [175] obsahující soubor 2484 pacientů popisuje vysokou koncentraci adiponektinu jako prediktor mortality především u pacientů s výskytem kardiovaskulárního onemocnění. Studie předpokládá, že adiponektin chrání před metabolickými a kardiovaskulárními nemocemi, ale u pacientů postižených KV onemocněním, je adiponektin kompenzatorně zvýšen a indikuje vyšší mortalitu. Uvažuje se zde také o různých izoformách adiponektinu, které mají různou vazebnou afinitu na adiponektinové receptory (AdipoR1 a AdipoR2) a mohou se projevovat různou biologickou aktivitou a ne všechny izoformy mají protektivní charakter na kardiovaskulární nemoci [175].

Kalifornská studie [203] 3 000 tisíc osob ve věku 69-79 let prokázala, že zvýšení adiponektinu je spojeno s vyšším rizikem úmrtí a kardiovaskulární mortalitou. Jako vysvětlení by mohlo být, že je třeba měřit různé izomery adiponektinu, které mohou mít různý účinek [203].

Rakouští autoři [202] prezentovali v roce 2007 zajímavou studii 687 pacientů, kteří všichni podstoupili koronární angiografii. Následně byli pacienti rozděleni do 4 skupin podle přítomnosti či nepřítomnosti koronárního postižení a přítomnosti či nepřítomnosti MetSy (metabolického syndromu) dle definice ATP III (Adult treatment panel III). Zajímavé byly výsledky, kdy nejvyšší koncentrace adiponektinu byla u pacientů bez MetSy a současně bez koronárního poškození (adiponektin $12,1 \pm 8,3$ $\mu\text{g/ml}$), statisticky signifikantně byla nižší koncentrace adiponektinu při přítomnosti jen jedné z chorob a statisticky signifikantně nejnižší ($p < 0,001$) byla u pacientů s přítomností jak MetSy, tak koronárního poškození (koncentrace adiponektinu $6,7 \pm 3,8$ $\mu\text{g/ml}$). Tato práce tak prokazuje, že nízká koncentrace adiponektinu je nezávisle spojena jak s MetSy, tak s koronární aterosklerózou. Ve studii však nebyly měřeny izoformy adiponektinu. [202].

Zajímavý je i výzkum s úvahou o snížení adiponektinu v cirkulaci u pacientů s akutním koronárním syndromem, kdy příčinou snížení by mohlo být vychytávání adiponektinu v ischemické lézi s následným snížením jeho koncentrace v periferní cirkulaci [204].

Oproti tomu Pischon et al. [194] popisuje spojení zvýšené koncentrace adiponektinu s poklesem rizika infarktu myokardu u zdravých mužů.

Vaverková et al. [205] sledovala vztah adiponektinu v plazmě k sérové koncentraci solubilních adhezivních molekul u 264 pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebo dyslipidémií. Byl zjištěn očekávaný pozitivní vztah mezi adiponektinem a HDL cholesterolem a neočekávaná korelace s VCAM1 a negativní vztah k vysoce senzitivnímu C- reaktivnímu proteinu, což ukazuje na antiaterogenní potenciál adiponektinu. Byla vyslovena hypotéza, že adiponektin se akumuluje v arteriální stěně pouze v místech poškození endotelu nebo aterosklerotických plátech, kde probíhá exprese VCAM1. Vysoké hladiny adiponektinu tak pravděpodobně chrání cévní stěnu před adhezí leukocytů a progresí aterosklerózy, což může být protektivní zejména v časných stádiích rozvoje onemocnění [205].

Vztah adiponektinu k oxygenaci je v odborné literatuře prezentován zatím ojediněle. Souvislost adiponektinu s oxygenací uvádí práce japonských autorů na poměrně malém souboru 31 pacientů. V této studii je plazmatický adiponektin vyšetřován nikoliv u obézních, ale u kachektických jedinců s CHOPN, kdy koncentrace adiponektinu v séru byla signifikantně vyšší než u kontrol bez CHOPN. Koncentrace adiponektinu se dávala do korelace s plicními funkcemi a byla v této studii signifikantně vyšší jak u skupiny kachektických s CHOPN, tak u pacientů s normální váhou a CHOPN, než u kontrolní zdravé populace a negativně korelovala s BMI. Zvýšený adiponektin by mohl podle závěrů této studie snížit výskyt kardiovaskulárních příhod u kachektických pacientů s CHOPN [206].

Příčinou těchto diskrepantních nálezů jsou často nehomogenní skupiny pacientů, protože je známo, že koncentraci adiponektinu ovlivní spousta jiných faktorů mimo hypoxémii, či intermitentní hypoxémii u OSA. Jsou to BMI, inzulínová senzitivita, pohlaví, kouření, hyperaktivita sympatického nervového systému, vysoká hladina IL-6 a TNF α a zvýšená aktivita glukokortikoidů [207].

3 Cíl práce (hypotéza)

Sledování změny sérové hladiny adiponektinu, proteinu, který je produkován tukovou tkání, u pacientů s OSA při léčbě CPAP a hledání vztahu adiponektinu k parametrům OSA a dalším antropometrickým parametrům.

Světově publikované údaje jsou v tomto směru mnohdy protichůdné, v ČR žádný výzkum v této oblasti dosud proveden nebyl. Cílem práce je prokázat možnou souvislost hypoxie u pacientů s polysomnograficky verifikovaným syndromem obstrukční spánkové apnoe s hladinou adiponektinu a ovlivnění sérové koncentrace adiponektinu pomocí terapie CPAP, která odstraňuje apnoické pauzy a normalizuje okysličení krve kyslíkem v průběhu spánku. Hypotetický předpoklad je, že u pacientů s OSA, kteří mají koincidenci s metabolickým syndromem a zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění je hladina adiponektinu nízká. Je také prokázáno, že produkce adiponektinu klesá u osob s obezitou, inzulinovou rezistencí a u diabetiků, tito pacienti jsou součástí našeho souboru. Proto je předpoklad, že léčba CPAP sérovou hladinu adiponektinu zvýší. Kontrolní soubor tvoří pacienti s OSA, kteří nejsou léčeni pomocí CPAP.

3.1 Hlavní cíl

Zhodnotit souvislost mezi sérovou koncentrací adiponektinu a syndromem obstrukční spánkové apnoe.

3.2 Body k dosažení hlavního cíle (dílčí cíle)

1. Zhodnotit souvislost hypoxie u polysomnograficky verifikované OSA (měřeno pomocí průměrné saturace a procenta doby spánku v saturaci pod 90 % SaO₂) se sérovou koncentrací adiponektinu (jak u skupiny léčené CPAP, tak u skupiny neléčené CPAP).
2. Zhodnotit souvislost tíže OSA (hodnoceno pomocí AHI, ODI a Epworthské škály spavosti) se sérovou koncentrací adiponektinu - korelace adiponektinu s těmito

parametry (jak u skupiny léčené CPAP, tak u skupiny neléčené CPAP).

3. Zhodnotit souvislost vybraných antropometrických parametrů (BMI, procenta celkového tělesného tuku, obvodu pasu) se sérovou koncentrací adiponektinu - korelace adiponektinu s těmito parametry (jak u skupiny léčené CPAP, tak u skupiny neléčené CPAP).
4. Zhodnotit ovlivnění sérové koncentrace adiponektinu léčbou CPAP..Hodnocení po měsíci a po roce léčby.
5. Porovnání výsledků souboru pacientů léčených CPAP se souborem pacientů neléčených CPAP (kontrolní soubor) ve změně sledovaných parametrů po roce a jejich vyhodnocení.

4 Materiál a metodika

4.1 Soubor pacientů

Prospektivní studie byla provedena ve spánkové laboratoři, která je součástí Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy Fakultní nemocnice Olomouc, v období 2006-2010 Sleduje pacienty s polysomnograficky verifikovaným syndromem OSA. Do souboru nebyli vstupně zařazeni pacienti léčení kyslíkem, s chronickou obstrukční plicní nemocí III. a IV. stádia, s léčeným astma bronchiale, pacienti medikující kortikoidy a pacienti s klinicky manifestním srdečním selháváním. Soubor tvoří 82 pacientů s OSA, kteří byli léčení přetlakovým dýcháním (CPAP), kontrolní skupinu tvoří 77 pacientů s OSA, kteří nebyli léčení CPAP, protože nesplňovali indikační kritéria zdravotní pojišťovny pro přidělení CPAP. Z etických důvodů nebylo možno do kontrolního souboru zařadit pacienty, kteří by splňovali indikační kritéria zdravotních pojišťoven pro CPAP a nebyla jim tak poskytnuta adekvátní možná léčba.

Studie byla schválena etickou komisí a všichni pacienti podepsali informovaný souhlas (příloha 2) se zařazením do sledování a anonymním zpracováním jejich naměřených dat. Při vstupu byly oba soubory porovnány v kvantitativních i kvalitativních parametrech.

4.2 Stanovení diagnózy OSA

Diagnóza OSA byla stanovena vždy na základě noční monitorace spánku polysomnografií. Vyšetření bylo prováděno přes noc ve spánkové laboratoři na Plicní klinice Fakultní nemocnice Olomouc. K vyšetření byly použity přístroje Alice 5 firmy Respiromics (viz část záznamu vyšetření - příloha 3) a Easyscreen firmy Heinen+Löwenstein (viz část záznamu vyšetření - příloha 4). I přes automatické vyhodnocení nálezů, byly noční záznamy vždy manuálně přeskórovány. Základní vyšetřované parametry - průtok vzduchu před nosem a ústy, dýchací pohyby hrudníku a břicha, saturace hemoglobinu kyslíkem transkutánní pulsní oxymetrií, srdeční frekvence, dýchací zvuky a poloha těla vyšetřovaného. U diagnostického přístroje Alice 5 byl navíc proveden záznam EEG, EOG a EMG a videozáznam z monitorace spánku, kdy byl pacient snímán kamerou v infračerveném světle.

Diagnózu OSA splňovali pacienti, kteří měli počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku (AHI)>5 a současně měli klinické příznaky OSA. Jako lehká byla označena OSA s AHI 5-15, středně těžká s AHI 15-30 a těžká s AHI>30 apnoí a/nebo hypopnoí za hodinu spánku [57].

4.3 Technika vyšetření adiponektinu

Koncentrace adiponektinu v séru byla vyšetřena za standardních podmínek (odběr ráno nalačno vsedě po zklidnění, separace v chlazené centrifuze) technologií ELISA v sendvičovém uspořádání (diagnostická souprava Biovendor, Brno, Česká Republika) na bioroboru DSX (Dynex, UK).

4.4 Sledované charakteristiky

Demografické charakteristiky

Celkem bylo sledováno 159 pacientů. Soubor pacientů s OSA léčených CPAP obsahuje 82 pacientů (71 mužů, 11 žen). Věk pacientů byl v rozmezí 21-73 let s průměrným věkem 53,5 roků (směrodatná odchylka 10,1). Kontrolní soubor pacientů

s OSA, který nebyl léčen CPAP obsahuje 77 pacientů (66 mužů, 11 žen). Věk pacientů byl v rozmezí 32-77 let s průměrným věkem 54,4 roků (směrodatná odchylka 9,4).

Antropometrické charakteristiky

Bylo provedeno základní antropometrické vyšetření - výška, váha, výpočet body mass index ($BMI = \text{hmotnost (kg)} / \text{výška(m)}^2$). Jako nadváha je považována hodnota $BMI > 25$, jako obezita je považována hodnota $BMI > 30$.

Byl vyšetřen obvod pasu (patologická hodnota u mužů > 102 cm, u žen patologická hodnota > 88 cm) a procento celkového tělesného tuku metodou bioelektrické impedance, přístrojem Omron BS 306 (patologická hodnota u mužů $> 20\%$, u žen $> 24\%$).

Charakteristiky parametrů OSA

- Epworthská škála spavosti - subjektivní hodnocení zvýšené denní spavosti pacientem pomocí standardizovaného dotazníku, který pacient vyplnil vždy před vyšetřením (příloha 1). Jako patologická hodnota je považován počet > 10 bodů.

Parametry naměřené při polysomnografii jsou:

- průměrný počet apnoí a hypopnoí za hodinu spánku – apnoe/hypopnoe index (AHI), (patologická hodnota je $AHI > 5$)
- průměrný počet poklesů saturace hemoglobinu kyslíkem za hodinu spánku – oxygen desaturation index (ODI), jako pokles je hodnoceno snížení saturace o 3% vztaženo k hodnotě saturace těsně před poklesem
- průměrná noční saturaci hemoglobinu kyslíkem
- procento doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2 (p90) –každý pokles saturace pod 90% SaO_2 je patologický

Koncentrace adiponektinu v séru

Jako norma je považována koncentrace adiponektinu v séru v rozmezí 5-10mg/l. Hodnoty < 5 mg/l jsou považovány za snížené, hodnoty > 10 mg/l jsou považovány za zvýšené.

4.5 Metodika

Všichni pacienti s diagnózou OSA léčení pomocí CPAP byli vyšetřeni před zahájením terapie CPAP, po měsíci terapie (v rozmezí 4 - 6 týdnů) a po roce terapie CPAP (12 - 14 měsíců). Při kontrolním vyšetření byli pacienti vyšetřeni polysomnograficky za současného užití vlastního CPAP ventilátoru, na kterém byl vstupně individuálně nastavený přetlak pro každého pacienta pomocí automaticky titrujícího CPAP ventilátoru (průměrná hodnota ze tří nocí). Ze studie byli vyloučeni pacienti nedostatečně užívající CPAP (průměrně méně jak tři hodiny za noc, čímž bylo zohledněno i vynechání léčby při respiračním infektu či jiné přechodné zdravotní překážce).

Kontrolní skupina pacientů s OSA, kteří nebyli léčení CPAP byla vyšetřena vstupně a po roce (12-14 měsíců).

Ze sledování byli vyloučeni pacienti, kteří v průběhu tohoto roku prodělali ORL operaci pro chrápání nebo se v daném termínu nedostavili ke kontrole.

Součástí vyšetření bylo provedení antropometrické měření (výška, hmotnost, výpočet BMI, změření obvodu krku, pasu, boků a procenta celkového tělesného tuku), provedení polysomnografického vyšetření. Odběr krve k vyšetření koncentrace adiponektinu v séru byl proveden ráno po monitoraci spánku. Získané hodnoty vyšetření byly zaznamenány a následně statisticky vyhodnoceny.

U parametrů OSA (Epworthská škála spavosti, AHI, ODI, průměrná noční saturace hemoglobinu kyslíkem, procento doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2) a vybraných antropometrických parametrů se vztahem k obezitě (BMI, procento celkového tělesného tuku, obvod pasu) byla provedena korelace s adiponektinem u obou skupin.

U obou skupin bylo u parametru AHI, který určuje tíži spánkové apnoe, provedeno rozdělení souboru na dvě skupiny dle tíže při hledání korelační závislosti adiponektinu na tíži OSA.

Dále byly oba soubory pacientů (léčení CPAP a neléčení CPAP) rozděleny na dvě poloviny, jejímž středem byla hodnota mediánu BMI a sledovali jsme takto vzniklé dva podsoubory (část s nižší vstupní hodnotou BMI než medián BMI a část s vyšší vstupní hodnotou BMI než medián BMI) vstupně a po roce, u skupiny léčené CPAP i po měsíci. U všech podsouborů byla provedena korelace adiponektinu s BMI, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu. Cílem tohoto rozdělení bylo podrobnější hledání korelační

závislosti adiponektinu na parametrech obezity (zda v některém z podsouborů nebude odlišná korelační závislost sérové koncentrace adiponektinu na parametrech obezity).

Následně jsme sloučili hodnoty BMI, procenta celkového tělesného tuku a obvodu pasu u obou skupin (léčení a neléčení CPAP). Tento nově vzniklý spojený soubor byl rozdělen na dvě poloviny, jejímž středem byla opět hodnota mediánu BMI (vstupně i po roce) a porovnávali jsme takto nově vzniklé dva podsoubory (část s nižší hodnotou BMI než medián BMI a část s vyšší hodnotou BMI než medián BMI). V každém podsouboru byla provedena korelace adiponektinu s BMI, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu.

K verifikaci vlivu parametrů obezity byla provedena ještě parciální korelace adiponektinu s procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu s vyloučením vlivu BMI (adjustace na BMI) u spojeného souboru.

4.6 Statistická analýza

K porovnání souborů (bez CPAP a s CPAP) v kategoriálních parametrech byl použit Fisherův přesný test. Ve změně kvantitativních parametrů byly soubory porovnány pomocí Studentova dvouvýběrového t-testu, resp. Mann-Whitney testu.

K porovnání změny parametrů v čase byl, v závislosti na normalitě dat, použit buď Studentův párový t-test nebo Wilcoxonův párový test. U párových charakteristik byly porovnány jen hodnoty u těch pacientů, kde byla kontrola i po roce. Vzájemná závislost parametrů byla posouzena pomocí Spearmanovy korelační analýzy.

Normalita dat byla ověřena pomocí testu Shapiro-Wilk. Testy byly dělány na hladině signifikance 0,05. Oba soubory (pacienti s OSA léčení CPAP a kontrolní soubor pacientů s OSA, kteří nebyli léčení CPAP) byly porovnány ve změně parametrů a rozdíly v hodnotách jednotlivých parametrů byly graficky znázorněny sloupcovým grafem a kvartilovým box grafem, který popisuje distribuci hodnot měřeného parametru pomocí kvartilů. Silná čára uvnitř boxu reprezentuje medián hodnot (tj. 2. kvartil), dno boxu reprezentuje 1. kvartil a víko boxu 3. kvartil. Výška boxu odpovídá mezikvartilovému rozpětí (tj. charakteristice variability dat – v intervalu mezi 1. a 3. kvartilem leží 50% naměřených hodnot). Anténky dole a nahoře symbolem kroužek a extrémní hodnoty symbolem hvězdička. Ke statistické analýze byl použit software SPSS verze 15 (SPSS Inc., Chicago, USA).

5 Výsledky

5.1 Charakteristika souborů

Bylo provedeno porovnání souboru pacientů s OSA léčených CPAP se souborem pacientů s OSA, kteří nebyli léčeni CPAP v kvantitativních a kvalitativních parametrech při vstupním vyšetření.

Oba soubory se vstupně signifikantně nelišily v pohlaví ($p=0,648$) i věku ($p=0,848$). Nebyly statisticky významné rozdíly v zastoupení nejčastěji se vyskytujících přidružených chorob. Soubory se nelišily v zastoupení pacientů s léčenou hypertézí ($p=0,677$), s léčbou diabetes mellitus ($p=0,448$), s léčenou ischemickou chorobou srdeční ($p=0,099$) a s anamnestickým údajem akutní koronární příhody ($p=0,354$), výskytem chronické obstrukční plicní nemoci ($p=0,838$).

Taktéž nebyl statisticky signifikantní rozdíl ve vstupních hodnotách koncentrace adiponektinu v séru ($p=0,483$).

Vstupně měla skupina pacientů s OSA léčená CPAP statisticky signifikantně vyšší hodnoty všech parametrů pro OSA: vyšší průměrné hodnoty počtu apnoí a hypopnoí/hodinu spánku - AHI ($p<0,0001$), vyšší hodnotu průměrného počtu desaturací za hodinu spánku - ODI ($p<0,0001$), vyšší podíl procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2 ($p<0,0001$), nižší průměrné hodnoty noční saturace kyslíku ($p<0,0001$), vyšší hodnotu Epworthské škály spavosti ($p=0,002$).

Z parametrů obezity měla skupina léčená CPAP statisticky signifikantně vyšší hodnoty ve všech naměřených parametrech obezity: vyšší hodnotu BMI ($p<0,0001$), větší obvod krku ($p<0,0001$), větší obvod pasu ($p=0,0001$), větší obvod boků ($p=0,0001$), vyšší procento celkového tělesného tuku ($p=0,039$).

Signifikantně vyšší zastoupení kuřáků bylo ve skupině bez léčby CPAP ($p=0,021$).

5.2 Soubor pacientů s OSA léčených CPAP

5.2.1 Demografické údaje a antropometrické charakteristiky

Vyšetřili jsme 82 pacientů - 71 mužů (86,6%) a 11 žen (13,4%), antropometrické parametry jsou uvedené v tabulce 1

Tabulka 1 Vstupní antropometrické parametry souboru pacientů s OSA léčených CPAP.

	průměr ± SD	minimum	maximum
věk	53,5±10,1	21	73
hmotnost (kg)	113,5±22,9	84	188
výška (cm)	173,7±11,6	156	208
BMI (kg/m ²)	36,9 ± 6,7	27,2	126,0
obvod krku (cm)	45,7±3,8	39	57
obvod pasu (cm)	121,0 ± 14,3	98	167
obvod boků (cm)	118,9±12,4	100	166
% tělesného tuku	36,7 ± 6,8	4,5	50,0

Přidružené choroby a kouření:

V souboru bylo 4,9% kuřáků, 40,2% exkuřáků a 54,9% nekuřáků. Léčenou hypertenzi mělo 67 (81,7%) pacientů, diabetes mellitus byl léčen u 21 (25,6%) pacientů, ischemickou chorobu udávalo 7 (8,5%) pacientů, chornická obstrukční plicní nemoc byla u 15 (18,2%) pacientů. Hodnoty výsledků vyšetření byly statisticky zpracovány vstupně, po měsíci a po roce léčby CPAP, kde počet vyšetřených pacientů poklesl z původních 82 na 73. Tento pokles byl způsoben úmrtím jednoho pacienta, dva pacienti se nedostavili v daném termínu ke kontrole, jeden absolvoval v mezidobí ORL operaci zkreslující výsledky měření a pět pacientů bylo vyřazeno pro nedostatečnou complianci při léčbě CPAP.

5.2.2 Změny parametrů OSA a vybraných antropometrických parametrů

Statisticky byly vyhodnoceny změny tíže spánkové apnoe a vybraných antropometrických parametrů, kde jsme porovnávali párové hodnoty vstupně a po měsíci

(tabulka 2), vstupně a po roce. Při hodnocení párových charakteristik byli zařazeni jen pacienti, kteří byli kontrolováni i po roce (tabulka 3).

Tabulka 2 Sérologické koncentrace adiponektinu, parametry OSA a antropometrické parametry při vstupním vyšetření a po měsíci léčby CPAP.

Parametr	vstup (n=82)	po měsíci (n=82)	<i>p</i>
	medián (25th-75th percentile) průměr ± SD	medián (25th-75th percentile) průměr ± SD	vstup vs. po měsíci
Adiponektin (5,0-10,0 mg/l)	8,00 (5,48-11,38) 9,18 ± 5,59	6,90 (5,28-9,20) 7,90 ± 3,88	0,036^a
AHI	53,8 (37,3-68,0) 54,1 ± 22,3	4,66 (1,12-8,00) 7,06 ± 9,27	<0,0001^a
ODI	60,6 (38,1-74,8) 58,2 ± 23,6	9,0 (3,0-15,3) 12,9 ± 16,7	<0,0001^a
Ø saturace kyslíku (%)	90,0 (87,0-92,0) 88,7 ± 4,6	93,0 (92,0-94,0) 93,2 ± 2,2	<0,0001^a
% doby spánku pod 90% SaO ₂	30,9 (19,2-51,5) 38,0 ± 25,3	0,0 (0,0-4,0) 6,2 ± 15,5	<0,0001^a
Epworthská škála spavosti	10,0 (7,0-14,0) 10,8 ± 5,1	5,00 (4,0-8,0) 6,35 ± 3,88	<0,0001^a
BMI (kg/m ²)	36,0 (32,4-40,0) 36,9 ± 6,7	36,0 (32,3-40,1) 37,0 ± 6,7	0,502 ^a
obvod pasu (cm)	118,0 (109,0-128,8) 121,0 ± 14,3	118,0 (109,0-128,0) 120,3 ± 15,0	0,518 ^a
% tělesného tuku	35,8 (31,5-41,0) 36,7 ± 6,7	36,4 (31,2-40,6) 36,3 ± 6,5	0,131 ^b

Vysvětlivky: ^a Wilcoxonův párový test, ^b Studentův párový test

AHI – apnoe/hypopnoe index

ODI – počet poklesů saturace za hodinu (oxygen desaturation index)

BMI – body mass index

Tabulka 3 Sérologické koncentrace adiponektinu, parametry OSA a antropometrické parametry při vstupním vyšetření a po roce léčby CPAP.

Parametr	vstup (n=73)	po roce (n=73)	<i>p</i>
	medián (25th-75th percentile) průměr ± SD	medián (25th-75th percentile) průměr ± SD	vstup vs. po roce
Adiponektin (5,0-10,0 mg/l)	8,00 (5,58-11,63) 9,46 ± 5,75	6,70 (5,43-9,00) 6,99 ± 2,49	< 0,001 ^a
AHI	54,0 (39,2-68,2) 55,4 ± 21,4	5,10 (2,30-9,40) 6,73 ± 5,80	< 0,0001 ^a
ODI	59,3 (38,4-73,6) 57,9 ± 23,5	7,9 (3,0-13,6) 10,6 ± 10,3	< 0,0001 ^a
Ø saturace kyslíku (%)	90,0 (87,0-92,0) 88,6 ± 4,7	94,0 (92,0-95,0) 93,3 ± 2,4	< 0,0001 ^a
% doby spánku pod 90% SaO ₂	29,2 (19,0-54,2) 38,3 ± 25,9	0,0 (0,0-3,0) 7,1 ± 18,3	< 0,0001 ^a
Epworthská škála spavosti	10,0 (7,0-14,0) 11,1 ± 5,2	5,00 (3,0-8,0) 5,97 ± 4,04	< 0,0001 ^a
BMI (kg/m ²)	35,8 (32,3-39,5) 36,8 ± 6,9	35,3 (31,0-39,7) 36,3 ± 6,7	0,107 ^a
obvod pasu (cm)	117,0 (109,0-128,0) 120,9 ± 14,6	117,0 (109,0-124,5) 118,7 ± 14,2	0,001 ^a
% celkového tělesného tuku	35,5 (31,5-41,0) 36,7 ± 6,8	35,7 (31,9-39,9) 35,9 ± 6,9	0,111 ^b

Vysvětlivky: ^a Wilcoxonův párový test, ^b Studentův párový test

AHI – apnoe/hypopnoe index

ODI – počet poklesů saturace za hodinu (oxygen desaturation index)

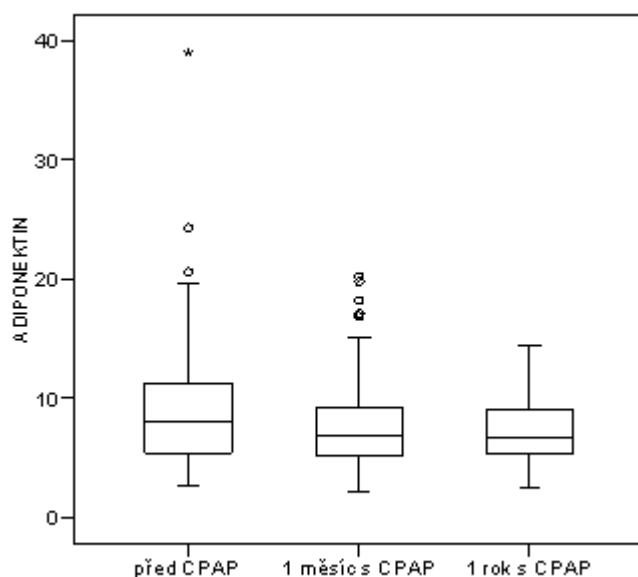
BMI – body mass index

5.2.3 Změny hodnot koncentrace adiponektinu v séru

Při analýze dynamiky hodnot koncentrace adiponektinu v séru bylo zjištěno signifikantní snížení hodnot adiponektinu již po jednom měsíci užívání CPAP (medián poklesl z 8,00 na 6,90; $p=0,036$) - viz tabulka 2.

Také po roce užívání CPAP byl signifikantní pokles hodnoty koncentrace adiponektinu v séru oproti vstupu (medián poklesl z 8,00 na 6,70; $p=0,001$)- viz tabulka 3.

Hodnoty jsou názorně zobrazeny v grafu 1.

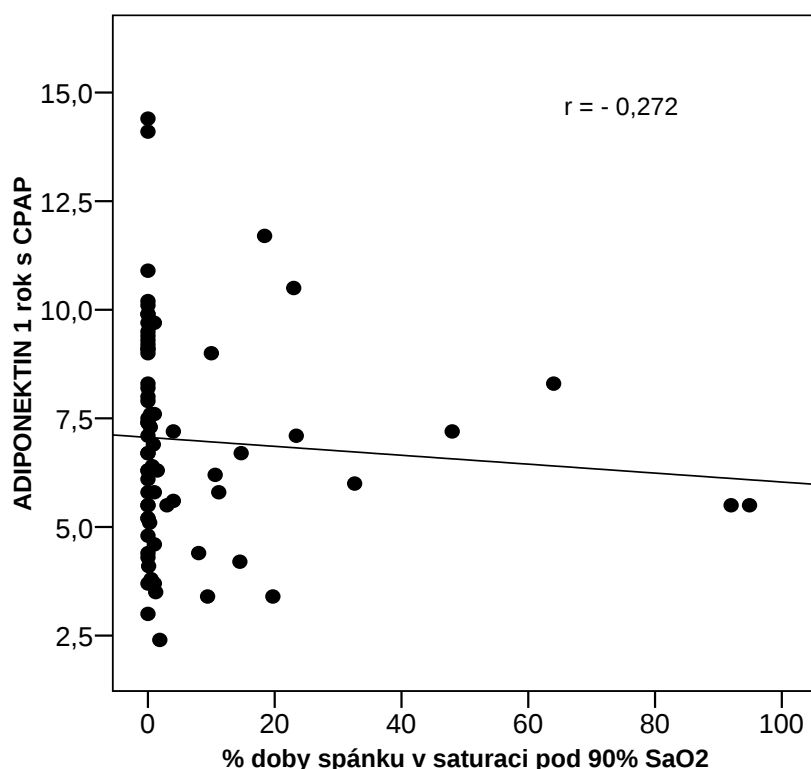


Graf 1 Změna sérové koncentrace adiponektinu.

5.2.4 Korelace adiponektinu s parametry OSA

Pomocí testu normality Shapiro-Wilk byla prokázána nenormální distribuce hodnot adiponektinu, proto pro korelaci adiponektinu s vybranými parametry byly použity neparametrické metody. Spearmanovou korelační analýzou se neprokázala signifikantní závislost mezi hodnotami koncentrace adiponektinu v séru a Epworthské škály spavosti, ODI, průměrné noční saturace či procentem doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2 vstupně ani po měsíci užívání CPAP. Po roce užívání CPAP se prokázala statisticky signifikantní negativní korelační závislost mezi hodnotami koncentrace adiponektinu v séru a procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2 ($p=0,021$, $r=-0,272$) - viz graf 2. Nebyla prokázána

signifikantní závislost mezi koncentrací adiponektinu a Epworthskou škálou spavosti, ODI nebo průměrnou noční saturací (tabulka 4).



Graf 2 Závislost mezi koncentrací adiponektinu v séru a procentem doby spánku v saturaci pod 90% SaO₂ (p=0,021, r=- 0,272, Spearmanova korelační analýza).

Tabulka 4 Korelace sérové koncentrace adiponektinu s parametry OSA vstupně, po měsíci a po roce.

Vs adiponektin	r			p		
	vstup (n=82)	Po měsíci (n=82)	po roce (n=73)	vstup (n=82)	po měsíci (n=82)	po roce (n=73)
Epworthská škála spavosti	-0,041	0,000	0,078	0,714	0,997	0,514
ODI	-0,179	0,004	-0,17	0,108	0,969	0,891
Ø saturace	-0,079	-0,061	0,051	0,480	0,593	0,669
% doby pod 90% SaO ₂	0,005	0,082	-0,272*	0,964	0,469	0,021

Vysvětlivky: * signifikantní korelace

ODI – počet poklesů saturace hemoglobinu kyslíkem za hodinu spánku
(oxygen desaturation index)

K upřesnění vztahu tíže OSA (vyjádřené pomocí hodnoty AHI) a koncentrace adiponektinu v séru byla korelována hodnota koncentrace adiponektinu a AHI, kdy byl soubor rozdělen na dvě skupiny - první skupina s lehkou a středně těžkou OSA ($AHI \leq 30$) a druhá skupina s těžkou OSA ($AHI > 30$). Vztah adiponektinu a AHI zobrazuje tabulka 5. Neprokázali jsme souvislost (Mann-Whitney U- test) při vstupním měření mezi koncentrací adiponektinu v séru a AHI (rozděleno na skupinu s lehkou a středně těžkou OSA a skupinu s těžkou OSA), $p=0,684$; tato závislost nebyla prokázána ani při měření jeden měsíc léčby CPAP ($p=0,300$) či po roce léčby CPAP ($p=0,438$).

Tabulka 5 Závislost koncentrace adiponektinu v séru na tíži spánkové apnoe určené pomocí vstupní hodnoty AHI před léčbou CPAP.

Tíže spánkové apnoe před léčbou určená pomocí AHI	Adiponektin vstup	Adiponektin po měsíci	Adiponektin po roce
	medián průměr $\pm$ SD	medián průměr $\pm$ SD	medián průměr $\pm$ SD
$AHI \leq 30$ ($n=13$, po roce $n=9$)	8,50 9,10 $\pm$ 4,39	8,50 7,78 $\pm$ 2,59	6,10 6,38 $\pm$ 2,41
$AHI > 30$ ($n=69$, po roce $n=63$)	7,70 9,10 $\pm$ 5,77	6,70 7,92 $\pm$ 4,10	6,90 7,07 $\pm$ 2,51
p ($AHI \leq 30$ vs $AHI > 30$)	$p = 0,684$	$p = 0,300$	$p = 0,483$

5.2.5 Korelace adiponektinu s vybranými antropometrickými parametry

Byla hledána souvislost vybraných antropometrických parametrů se vztahem k obezitě (BMI, procento tělesného tuku, obvod pasu) s koncentrací adiponektinu v séru. Provedením korelace (Spermanova korelační analýza) nebyla prokázána závislost mezi koncentrací adiponektinu a hodnotou BMI, koncentrací adiponektinu a procentem celkového tělesného tuku a koncentrací adiponektinu a obvodem pasu vstupně, po měsíci ani po roce (tabulka 6).

Tabulka 6 Korelace adiponektinu s vybranými antropometrickými parametry obezity.

Vs adiponektin	r			p		
	vstup (n=82)	po měsíci (n=82)	po roce (n=73)	vstup (n=82)	po měsíci (n=82)	po roce (n=73)
BMI (kg/m ²)	-0,047	0,028	0,131	0,672	0,808	0,271
% tělesného tuku	0,038	0,045	0,111	0,737	0,695	0,363
obvod pasu (cm)	-0,050	-0,055	0,055	0,657	0,627	0,647

Vzhledem k tomu, že obezita je významným rizikovým faktorem pro vznik OSA a v našem souboru jsou obézní pacienti se zvýšenou hodnotou BMI i vysokými hodnotami procenta celkového tělesného tuku, přesto nebyla prokázána korelace mezi koncentrací adiponektinu v séru a hodnotou BMI, ani mezi koncentrací adiponektinu v séru a procentem celkového tělesného tuku a koncentrací adiponektinu v séru a obvodem pasu. Uvažovali jsme, že to může být dáno tím, že nedošlo ke statisticky významnému poklesu ani BMI ani procenta celkového tělesného tuku, ani se statisticky významně nezměnil obvod pasu po měsíci i po roce. Proto jsme ve snaze hledání závislostí adiponektinu s parametry obezity, kde jsme hodnotili BMI, procento celkového tělesného tuku a obvod pasu, rozdělili celý soubor pacientů na dvě poloviny, jejímž středem byla hodnota mediánu BMI a porovnávali jsme takto vzniklé dva soubory (část s nižší vstupní hodnotou BMI než medián BMI a část s vyšší vstupní hodnotou BMI než medián BMI), zda se nenajde souvislost sérové koncentrace adiponektinu s pacienty s vyšší hodnotou BMI. Spearmanovou korelační analýzou nebyla prokázána signifikantní závislost mezi adiponektinem a BMI, procentem celkového tělesného tuku či obvodem pasu vstupně, po měsíci ani po jednom roce léčby CPAP u pacientů s BMI ≤ medián hodnot BMI (tabulka 7).

Spearmanova korelační analýza neprokázala signifikantní závislost mezi adiponektinem a BMI, procentem celkového tělesného tuku či obvodem pasu vstupně, po měsíci a u hodnoty BMI a obvodem pasu ani po jednom roce léčby CPAP u pacientů s BMI > medián hodnot BMI.

Spearmanova korelační analýza prokázala signifikantní pozitivní závislost mezi adiponektinem a procentem celkového tělesného tuku po jednom roce léčby CPAP ($r=0,414$, $p=0,017$) u pacientů s BMI > 35,3 (tj. >medián hodnot BMI po roce) (graf 3).

Grafické zobrazení korelace adiponektinu a procenta celkového tělesného tuku po roce zobrazují grafy 3 a 4. Graf 3 zobrazuje tuto závislost, která nebyla signifikantně prokázána ($r=0,067$, $p=0,700$) u pacientů s BMI ≤ 35,3 (medián hodnot BMI po roce).

Graf 4 zobrazuje tuto závislost, která byla signifikantně prokázána ($r=0,414$, $p=0,017$) u pacientů s BMI > 35,3 (medián hodnot BMI po roce).

Tabulka 7 Korelace adiponektinu s BMI, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu při rozdělení celého souboru hodnotou mediánu BMI na dvě poloviny.

Vs adiponektin	r			p		
	vstup (n=82)	po měsíci (n=82)	po roce (n=73)	vstup (n=82)	po měsíci (n=82)	po roce (n=73)
BMI (kg/m ²) [°]	-0,229	-0,045	0,153	0,151	0,784	0,372
% tělesného tuku [°]	-0,056	-0,063	0,067	0,726	0,703	0,700
obvod pasu (cm) [°]	-0,313	-0,040	0,113	0,050	0,804	0,507
BMI ² (kg/m ²)	0,233	-0,123	0,316	0,142	0,450	0,061
% tělesného tuku ²	0,264	0,040	0,414*	0,100	0,810	0,017
obvod pasu (cm) ²	0,184	-0,269	0,014	0,257	0,093	0,935

Vysvětlivky:

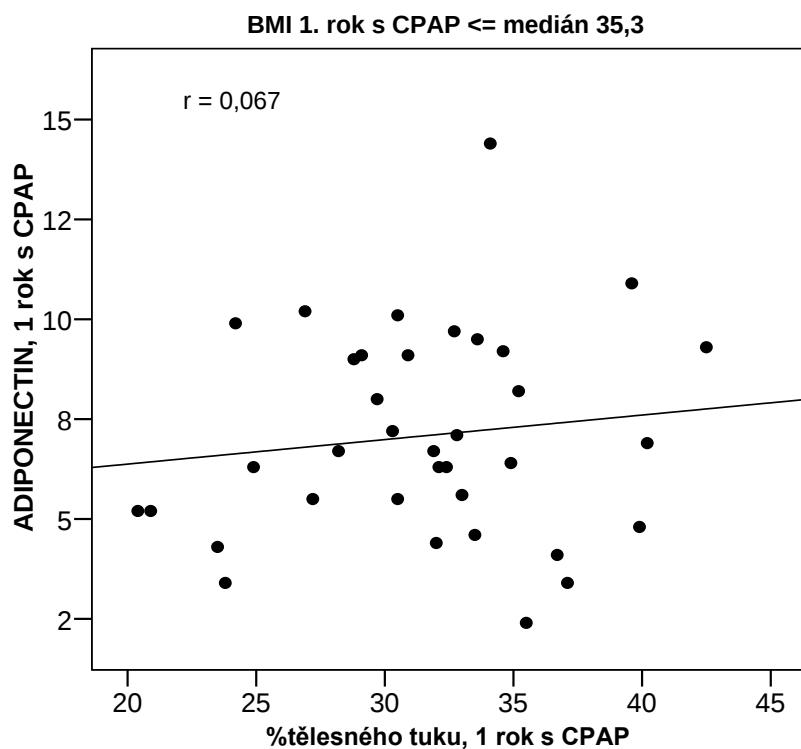
*korelace je signifikantní na hladině 0,05(2-tailed)

[°] BMI před CPAP ≤ medián BMI (vstupně medián=36, po roce medián=35,3)

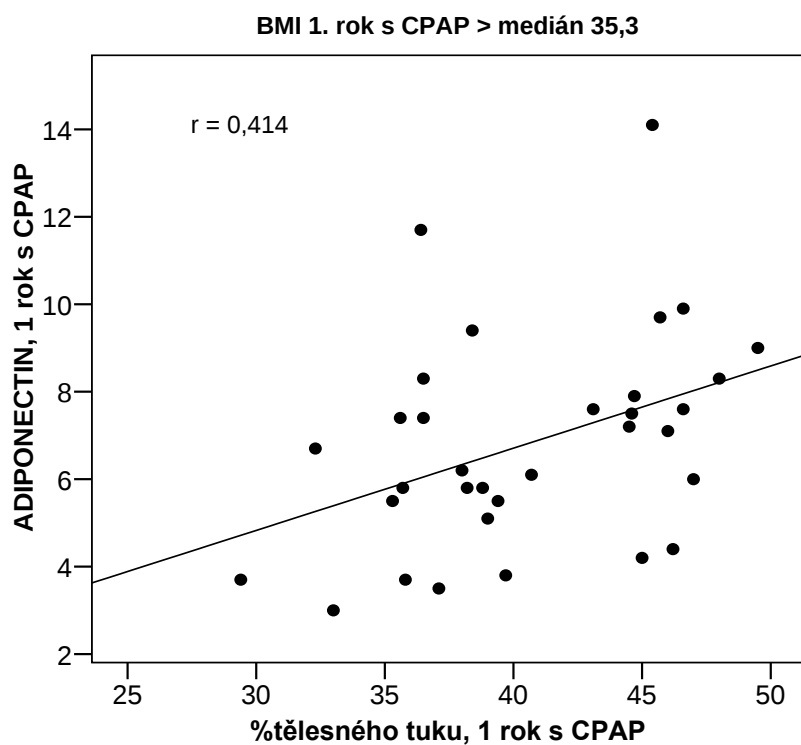
vstupně n=41, po měsíci n=41, po roce n=36,5

² BMI před CPAP > medián BMI (vstupně medián=36, po roce medián=35,3)

vstupně n=41, po měsíci n=41, po roce n=36,5



Graf 3 Korelace mezi adiponektinem a procentem celkového tělesného tuku po roce léčby CPAP u skupiny s BMI ≤ 35,3 (medián hodnot BMI po roce) ($r=0,067$, $p=0,700$).



Graf 4 Korelace mezi adiponektinem a procentem celkového tělesného tuku po roce léčby u pacientů s BMI > 35,3 (tj. >medián hodnot BMI po roce) ($r=0,414$, $p=0,017$).

5.3 Soubor pacientů s OSA, kteří nebyli léčeni CPAP – kontrolní soubor

5.3.1 Demografické údaje a antropometrické charakteristiky

V kontrolním souboru bylo vyšetřeno 77 pacientů - 66 mužů (85,7%) a 11 žen (14,3%) s antropometrickými parametry uvedenými v tabulce 8.

Tabulka 8 Vstupní antropometrické parametry pacientů s OSA neléčených CPAP.

	průměr ± SD	minimum	maximum
věk	54,4±9,4	32	77
hmotnost (kg)	97,6±13,6	64	135
výška (cm)	174,2±9,1	146	194
BMI (kg/m ²)	32,15± 3,9	23,8	39,7
obvod krku (cm)	42,5±3,1	36,5	49
obvod pasu (cm)	111,1 ± 10,0	86	129
obvod boků (cm)	112,1±7,5	93	132
% tělesného tuku	34,0 ± 6,0	19,3	47,4

Přidružené choroby a kouření:

V souboru bylo 20,8% pacientů kuřáků, 32,5% exkuřáků a 46,7% pacientů bylo nekuřáků. Léčenou hypertenzi mělo 65 (84,4%) pacientů, diabetes mellitus byl léčen u 16 (20,8%) pacientů, ischemickou chorobu udávalo 15 (19,5%) pacientů a chronickou obstrukční plicní nemoc 13 (16,9%) pacientů.

Hodnoty statistického zpracování výsledků pacientů s OSA neléčených CPAP při vstupním vyšetření, kde sledujeme sérologické koncentrace adiponektinu, parametry tíže spánkové apnoe (AHI, ODI, průměrnou saturaci a procento doby spánku v saturaci pod 90% SaO₂), Epworthskou škálu spavosti a antropometrické parametry (BMI, procento celkového tělesného tuku, obvod pasu) jsou zobrazeny v tabulce 9.

Tabulka 9 Koncentrace adiponektinu v séru, parametry tíže spánkové apnoe a antropometrické parametry pacientů s OSA neléčených CPAP při vstupním vyšetření.

Parametr	vstup (n=77)
	Medián (25th-75th percentile) průměr ± SD
Adiponektin (5,0-10,0 mg/l)	7,35 (5,50-10,20) 8,45 ± 4,40
AHI	20,00 (11,28-33,95) 24,94 ± 18,39
ODI	20,00 (9,95-40,55) 26,27 ± 20,76
Ø saturace kyslíku	94,00 (93,00-95,00) 93,55 ± 1,71
% doby pod 90 % SaO ₂	1,71 (0,26-4,35) 3,73 ± 6,96
Epworthská škála spavosti	7,00 (5,00-11,00) 8,19 ± 4,55
BMI (kg/m ²)	32,00 (29,90-34,85) 32,15 ± 3,86
obvod pasu (cm)	112,00 (105,50-118,00) 111,05 ± 10,03
% tělesného tuku	34,20 (30,30-37,75) 34,01 ± 5,97

Všechna vyšetření byla provedena a statisticky zpracována i po roce, kde počet vyšetřených pacientů poklesl z původních 77 na 52. Tento pokles byl způsoben významným zhoršením klinických příznaků u dvou pacientů, kteří byli v průběhu sledovaného období nastaveni na léčbu CPAP, pět pacientů absolvovalo ORL operaci k odstranění chrápaní (pro kterou se sami rozhodli), proto byli ze sledování vyřazeni, 18 pacientů se ke kontrole i přes vyzvání nedostavilo. Zajímavým údajem je také to, že z kontrolně vyšetřených 52 pacientů, došlo u 7 (13,5%) z nich ke zhoršení nálezu tak, že splňovali indikační kritéria zdravotní pojišťovny ke schválení zvýšené úhrady pro CPAP.

5.3.2 Změny parametrů OSA, vybraných antropometrických parametrů a hodnot koncentrace adiponektinu v séru

Výsledky statistického zpracování hodnot u pacientů s OSA neléčených CPAP při vstupním vyšetření a po roce při sledování párových charakteristik jsou v tabulce č.10. Statisticky významně se změnila jen hodnota průměrné saturace hemoglobinu kyslíkem (medián poklesl z 94,0 na 93,0, $p=0,032$).

Tabulka 10 Sérologické koncentrace adiponektinu, parametry tíže spánkové apnoe a antropometrické parametry vstupně a po roce - párové charakteristiky.

	vstup (n=52)	po roce (n=52)	<i>p</i>
	medián (25th – 75 th percentile) průměr ±SD	medián (25th – 75th percentile) průměr±SD	
Adiponektin (5,0-10,0 mg/l)	8,00 (5,73-10,65) 9,23±4,82	7,90 (5,43-9,76) 8,29±3,79	0,168 ^a
AHI	20,7 (12,3-34,0) 25,7±17,8	25,0 (13,8-44,4) 31,8±23,0	0,088 ^a
ODI	19,0 (10,1-35,8) 25,1±19,6	25,8 (12,0-41,1) 29,5±19,5	0,113 ^a
Ø saturace kyslíku	94,0 (93,0-95,0) 93,6±1,9	93,0 (92,0-94,0) 93,0±1,8	0,032^a
% doby spánku pod 90% SaO ₂	1,81 (0,30-3,86) 3,52±7,07	1,90 (0,00-4,50) 6,30±12,37	0,063 ^a
Epworthská škála spavosti	7,0 (5,5-11,0) 8,3±4,5	7,0 (5,0-10,0) 8,1±4,9	0,662 ^a
BMI (kg/m ²)	31,7 (28,3-34,8) 31,7±4,2	32,5 (28,3-35,7) 32,0±4,3	0,065 ^a
obvod pasu (cm)	113,0 (102,0-118,0) 110,3±10,9	110,5 (102,5-118,0) 109,8±11,1	0,450 ^a
% tělesného tuku	33,9 (29,1-37,6) (33,3 ± 6,5) ¹	33,5 (29,5-38,5) (33,8 ± 6,6) ¹	0,249 ^b

¹ vysvětlivky:

^a Wilcoxonův párový test, ^b Studentův párový test

5.3.3 Korelace koncentrace adiponektinu v séru s parametry OSA

Pomocí testu normality Shapiro-Wilk byla prokázána nenormální distribuce hodnot koncentrace adiponektinu v séru jak vstupně, tak i po roce, proto pro korelaci adiponektinu s vybranými parametry byly použity neparametrické metody. Spearmanovou korelační analýzou nebyla prokázána signifikantní závislost mezi koncentrací adiponektinu a Epworthské škály spavosti, ODI, průměrné noční saturace (graf 5) či procentem doby spánku v saturaci pod 90 % SaO₂ vstupně bez CPAP (tabulka 11). Po roce bez léčby CPAP byla korelační analýzou (Spearmanova neparametrická korelační analýza) prokázána slabá negativní korelace mezi adiponektinem a průměrnou noční saturací po roce ($r = -0,305$, $p = 0,029$) (graf 6). Po roce nebyla prokázána signifikantní závislost mezi koncentrací adiponektinu a Epworthskou škálou spavosti, ODI, průměrnou noční saturací (tabulka 11).

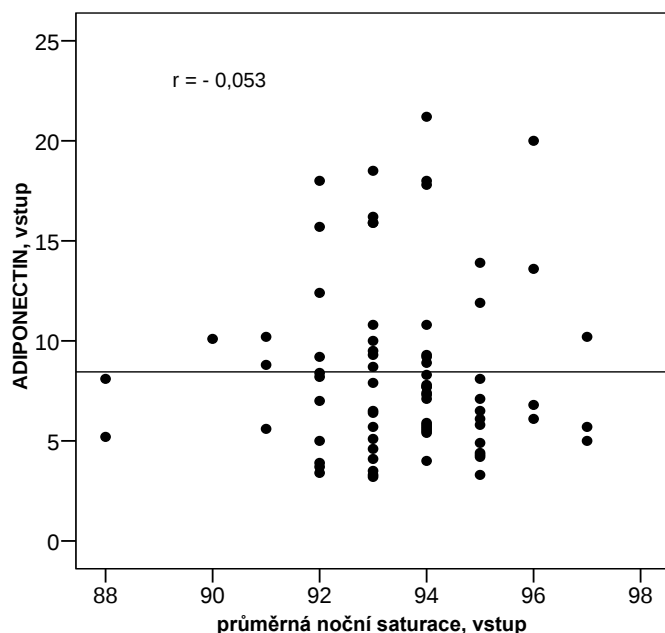
Tabulka 11 Korelace adiponektinu s vybranými parametry OSA vstupně a po roce.

vs adiponektin	r		P	
	vstup (n=77)	po roce (n=52)	vstup (n=77)	po roce (n=52)
Epworthská škála spavosti	0,012	-0,182	0,918	0,215
ODI	-0,026	0,163	0,825	0,252
Ø saturace	-0,053	-0,305*	0,652	0,029
% doby pod 90% SaO ₂	0,046	0,127	0,693	0,374

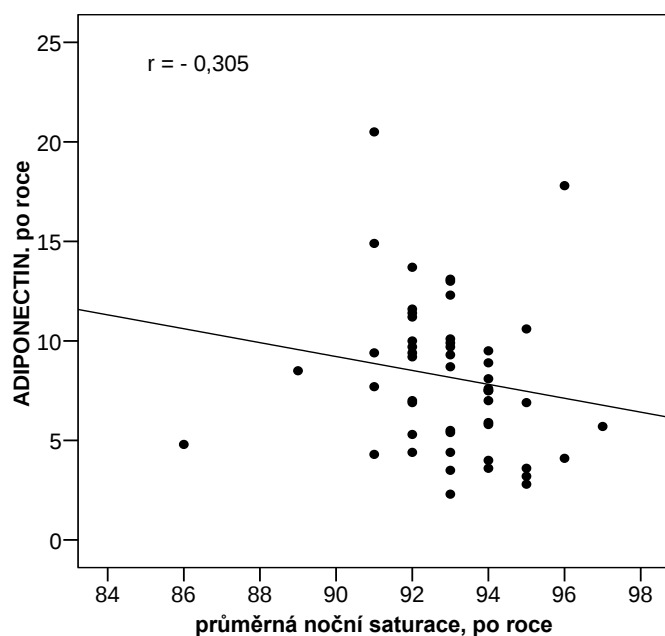
Vysvětlivky:

* signifikantní korelace

Grafy 5 a 6 znázorňují korelaci koncentrace adiponektinu v séru a průměrné saturace hemoglobinu kyslíkem při vstupním vyšetření, kde se neprokázala statisticky významná ($r=-0,053$; $p=0,652$) a po roce, ($r=-0,305$; $p=0,029$)-statisticky významná korelace.



Graf 5 Korelace adiponektinu a průměrné saturace hemoglobinu kyslíkem vstupně, která není statisticky významná ($r=-0,053$; $p=0,652$).



Graf 6 Korelace adiponektinu a průměrné saturace hemoglobinu kyslíkem za hodinu spánku po roce, která je statisticky významná ($r=-0,305$, $p=0,029$).

Obdobně jako u skupiny pacientů s OSA léčené CPAP byla zjišťována závislost koncentrace adiponektinu v séru na tíži OSA (vyjádřené hodnotou AHI). Vztah adiponektinu a AHI zobrazuje tabulka 12. Neprokázali jsme souvislost (Mann-Whitney U test) při vstupním měření mezi koncentrací adiponektinu v séru a AHI (rozděleno na skupinu s lehkou a středně těžkou OSA a skupinu s těžkou OSA), $p=0,639$; tato závislost nebyla prokázána ani při měření po roce ($p=0,951$)

Tabulka 12 Závislost koncentrace adiponektinu v séru na tíži spánkové apnoe určené pomocí vstupní hodnoty AHI.

Tíže spánkové apnoe před léčbou určená pomocí AHI	Adiponektin vstup	Adiponektin po roce
	Medián (25th-75th percentile) průměr ± SD	Medián (25th-75th percentile) průměr ± SD
AHI ≤30 (n=54, po roce n=36)	7,30 (5,55-9,40) 8,24±4,19	8,50 (4,40-9,90) 8,15±3,85
AHI >30 (n=23, po roce n=16)	7,70 (5,20-10,80) 8,93±4,90	7,25 (5,43-10,45) 8,25±3,91
p (AHI≤30 vs AHI>30)	$p = 0,639$	$p = 0,951$

5.3.4 Korelace adiponektinu s antropometrickými parametry

Při korelaci adiponektinu s antropometrickými parametry obezity (BMI, procento celkového tělesného tuku, obvod pasu) vstupně a po roce nebyla zjištěna žádná statisticky signifikantní korelace (tabulka 13).

Tabulka 13 Korelace adiponektinu s vybranými antropometrickými parametry obezity.

vs adiponektin	r		p	
	vstup (n=77)	po roce (n=52)	vstup (n=77)	po roce (n=52)
BMI (kg/m ²)	-0,090	0,077	0,439	0,589
% tělesného tuku	0,052	0,222	0,675	0,126
obvod pasu(cm)	-0,030	-0,76	0,797	0,598

Ani u souboru pacientů, kteří nebyli léčeni CPAP se neprokázala statisticky významná korelace mezi koncentrací adiponektinu v séru a BMI, procentem celkového tělesného tuku či obvodem pasu. Obdobně jsme, vzhledem k tomu, že nedošlo ke statisticky významné změně BMI ani procenta tělesného tuku ani obvodu pasu po roce, se snažili najít nějakou závislost s obezitou a porovnávali jsme dva podsoubory (část s nižší hodnotou BMI než medián BMI a část s vyšší hodnotou BMI než medián BMI). Zjišťovali jsme, zda se nanajde souvislost sérové koncentrace adiponektinu v séru se zvýšením hodnoty BMI

Spearmanovou korelační analýzou nebyla prokázána signifikantní korelace mezi hodnotami koncentrace adiponektinu v séru a BMI, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu při rozdělení na dva podsoubory u žádného z nich vstupně ani po roce (tabulka 14).

Tabulka 14 Korelace adiponektinu a BMI, procentem tělesného tuku, obvodem pasu při rozdělení celého souboru hodnotou mediánu BMI na dvě poloviny.

Vs adiponektin	r		P	
	vstup (n=77)	po roce (n=52)	vstup (n=77)	po roce (n=52)
BMI (kg/m ²) [°]	-0,151	-0,013	0,364	0,950
% tělesného tuku [°]	0,115	0,381	0,532	0,066
obvod pasu [°]	0,055	-0,191	0,749	0,370
BMI (kg/m ²) ²	-0,212	-0,023	0,201	0,911
% tělesného tuku ²	0,086	0,911	0,614	0,715
obvod pasu ²	-0,200	-0,147	0,235	0,494

Vysvětlivky:

[°] BMI vstupně ≤ medián BMI

(vstupně medián=32,0, po roce medián 32,5) vstupně n=42, po roce n=25 pacientů.

² BMI > medián BMI (vstupně medián=32,0, po roce medián 32,5) vstupně n=35, po roce n=27 pacientů

5.4 Spojení obou souborů (léčení i neléčení CPAP)

5.4.1 Korelace koncentrace adiponektinu v séru s antropometrickými parametry obezity

Protože nebyla prokázána statisticky významná korelace mezi hodnotami koncentrace adiponektinu v séru a BMI a ani mezi hodnotami koncentrace adiponektinu a procentem celkového tělesného tuku či obvodem pasu u žádné ze skupin (léčení a neléčení CPAP) a ani podsouborů, které vznikly rozdělním mediánu BMI, byly spojeny hodnoty BMI, procenta celkového tělesného tuku a obvod pasu u obou souborů a u takto nově vzniklého spojeného souboru pacientů s OSA (neléčení i léčení CPAP) byla provedena korelace sérové koncentrace adiponektinu a BMI, procenta celkového tělesného tuku a obvodu pasu. Poté jsme takto nově vzniklý velký soubor rozdělili na dvě poloviny, jejímž středem byla hodnota mediánu BMI a porovnávali jsme takto nově vzniklé dva podsoubory (část s nižší hodnotou BMI než medián BMI a část s vyšší hodnotou BMI než medián BMI) vstupně i po roce. Zjišťovali jsme, zda se najde korelační závislost adiponektinu na některé z takto vzniklých hodnot.

Vzhledem k nenormální distribuci dat (hodnoceno pomocí testu Shapiro-Wilk) u adiponektinu byl pro korelační analýzu použit neparametrický Spearmanův test.

Spearmanovou korelační analýzou nebyla prokázána signifikantní korelace mezi hodnotami adiponektinu a BMI, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu ani u nově vzniklého spojeného souboru pacientů s OSA (léčených i neléčených CPAP) vstupně a po roce (tabulka 15) a ani u žádného ze dvou podsouborů (rozdělením mediánu BMI) u spojené skupiny (léčení a neléčení CPAP) vstupně ani po roce (tabulka 16).

Tabulka 15 Korelace mezi koncentrací adiponektinu v séru a BMI, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu u nově vzniklého spojeného souboru pacientů vstupně a po roce.

Vs adiponektin	r		p	
	vstup (n=159)	po roce (n=125)	vstup (n=159)	po roce (n=125)
BMI (kg/m ²)	-0,066	0,067	0,417	0,463
% tělesného tuku	0,048	0,106	0,565	0,256
Obvod pasu (cm)	-0,024	-0,007	0,772	0,939

Tabulka 16 Korelace adiponektinu s parametry obezity u spojeného souboru rozděleného hodnotou mediánu BMI na dvě poloviny.

Vs adiponektin	r		p	
	vstup (n=159)	po roce (n=125)	Vstup (n=159)	po roce (n=125)
BMI (kg/m ²) [°]	-0,054	0,131	0,646	0,313
% tělesného tuku [°]	0,091	0,146	0,455	0,264
obvod pasu (cm) [°]	-0,020	-0,041	0,863	0,753
BMI (kg/m ²) ²	0,125	0,048	0,275	0,715
% tělesného tuku ²	0,221	0,162	0,057	0,234
obvod pasu (cm) ²	0,137	-0,070	0,230	0,594

Vysvětlivky:

[°] BMI vstupně ≤ medián BMI

(vstupně medián=33,8, po roce medián 34,1) vstupně n=78, po roce n=63 pacientů.

² BMI > medián BMI

(vstupně medián=33,8, po roce medián 34,1) vstupně n=81, po roce n=62 pacientů

5.4.2 Parciální korelace sérové koncentrace adiponektinu s antropometrickými parametry obezity

Při hledání souvislostí vlivu parametrů obezity byla provedena ještě parciální korelace sérové koncentrace adiponektinu s procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu s vyloučením vlivu BMI (adjustace na BMI) u spojeného souboru. Korelační analýza s parciálními korelačními koeficienty bez vlivu BMI ukázala, že nález korelace procenta celkového tělesného tuku a obvodu pasu s koncentrací adiponektinu v séru nebyl při korelaci s kontrolou na BMI statisticky významný (tabulka 17).

Tabulka 17 Korelace koncentrace adiponektinu v séru s procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu s vyloučením vlivu BMI (adjustace na BMI) u spojeného souboru.

Vs	r		p	
	vstup	po roce	vstup	po roce
Adiponektin				
% tělesného tuku	0,071	0,190	0,400	0,042
obvod pasu	0,002	-0,132	0,981	0,160

5.5 Porovnání souboru léčeného CPAP versus soubor neléčený ve změně parametrů

Byly porovnány změny v hodnotě sledovaných parametrů u skupiny s OSA, která byla léčena CPAP a skupiny pacientů s OSA neléčené CPAP (kontrolní), vstupně a po roce v obou skupinách. Byl vypočítán rozdíl parametrů vstupních a po roce a vypočítána statistická signifikance změny.

U hodnoty adiponektinu nedošlo ke statisticky významné změně u kontrolní, neléčené skupiny ($p=0,168$), ale došlo ke statisticky významné změně u skupiny léčené CPAP ($p< 0,0010$). Při porovnání rozdílu ve změně parametrů mezi skupinami však nedošlo ke statisticky významné změně ($p=0,399$) (tabulka 18, grafy 7, 8).

U parametrů OSA došlo u kontrolní, neléčené skupiny jen ke statisticky významné změně (zhoršení) u průměrné noční saturace ($p=0,032$), změna u ostatních parametrů nebyla statisticky významná. U skupiny léčené CPAP došlo ke statisticky významné změně u všech sledovaných parametrů OSA ($p<0,0001$). Při porovnání rozdílů ve změně parametrů mezi skupinami došlo ke statisticky významné změně u všech sledovaných parametrů ($p<0,0001$) (tabulka 18, grafy 9-18).

U parametrů obezity nedošlo ke statisticky významné změně u kontrolní, neléčené skupiny. U skupiny léčené CPAP došlo ke statisticky významné změně jen u zmenšení obvodu pasu ($p=0,001$), ostatní sledované parametry nebyly statisticky významně změněny. Při porovnání rozdílů ve změně parametrů mezi skupinami nedošlo ke statisticky významné změně u žádného ze sledovaných parametrů (tabulka 18, grafy 19-24).

Z důvodů průkaznějšího porovnání souboru pacientů s OSA léčených CPAP a neléčených CPAP jsou tabulka 18 a grafy 7 - 24 řazeny v pořadí neléčení a léčení pacientů.

Výsledky porovnání neléčené a CPAP léčené skupiny jsou názorně zobrazeny ve sloupcových grafech a kvartilovým box grafem, který popisuje distribuci hodnot měřeného parametru pomocí kvartilů. Silná čára uvnitř boxu reprezentuje medián hodnot (tj. 2. kvartil), dno boxu reprezentuje 1. kvartil a víko boxu 3. kvartil. Výška boxu odpovídá mezikvartilovému rozpětí (tj. charakteristice variability dat – v intervalu mezi 1. a 3. kvartilem leží 50% naměřených hodnot). Anténky dole a nahoře odpovídají minimální a maximální neodlehle hodnotě. Odlehle hodnoty jsou označeny symbolem kroužek a extrémní hodnoty symbolem hvězdička.

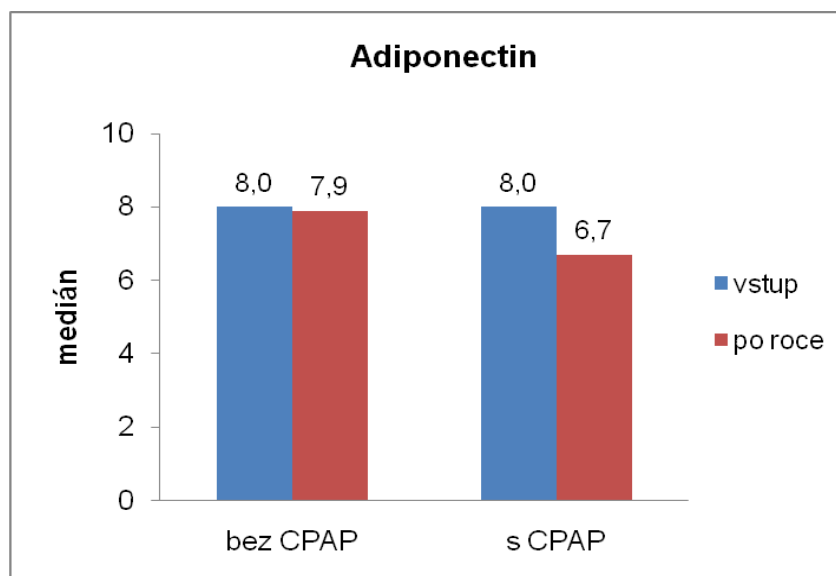
Tabulka 18 Porovnání statistické signifikance změn jednotlivých parametrů.

parametr	skupina bez léčby	skupina léčená CPAP	rozdíl ve změně mezi skupinami
adiponektin (5,0-10,0 mg/l)	0,168 ^a	< 0,001 ^a	0,399
AHI	0,088 ^a	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a
ODI	0,113 ^a	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a
Ø saturace kyslíku	0,032 ^a	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a
% doby spánku pod 90% SaO ₂	0,063 ^a	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a
Epworthská škála spavosti	0,662 ^a	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a
BMI (kg/m ²)	0,065 ^a	0,107 ^a	0,167
obvod pasu (cm)	0,450 ^a	0,001 ^a	0,225
% tělesného tuku	0,249 ^b	0,111 ^b	0,908

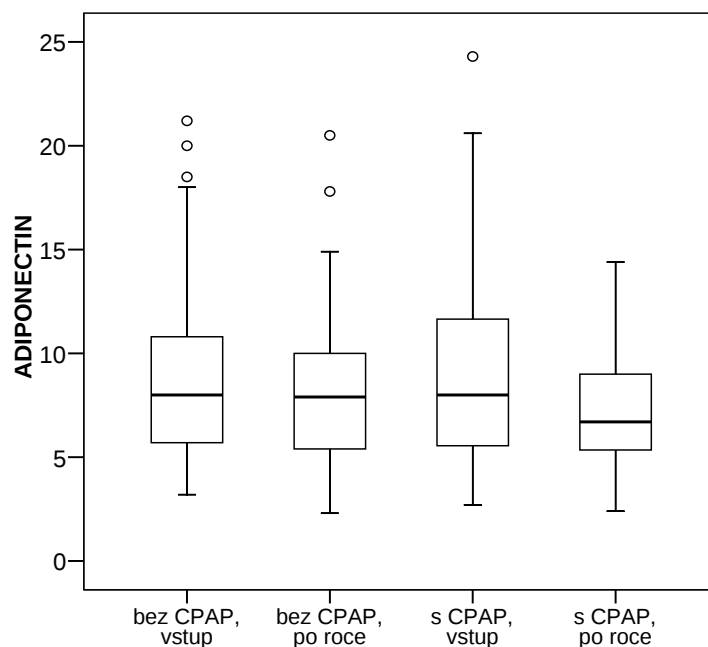
Vysvětlivky: ^a Wilcoxonův párový test, ^b Studentův párový test

Popis tabulky: Porovnání statistické signifikance změn jednotlivých parametrů u skupiny s OSA bez léčby CPAP ve změně po roce oproti vstupu (2. sloupec) a u skupiny s OSA léčené CPAP ve změně po roce oproti vstupu (3. sloupec) a porovnání rozdíl ve změně parametrů mezi skupinami vyjádřený statistickou významností změny (4. sloupec).

Byl zaznamenán nesignifikantní pokles adiponektinu u skupiny bez CPAP ($p=0,168$), u skupiny se CPAP byl pokles statisticky signifikantní ($p<0,001$). Rozdíl ve změně hodnot mezi skupinami statisticky signifikantní nebyl ($p=0,399$).

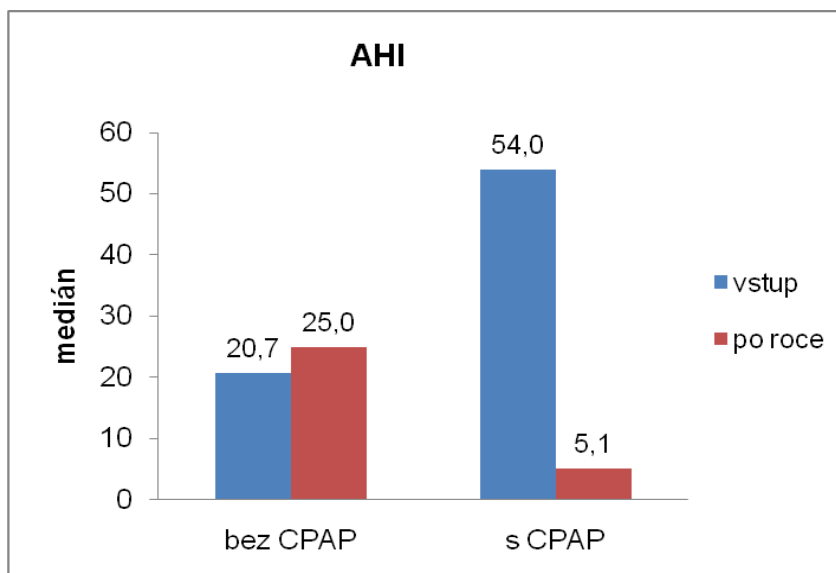


Graf 7 Porovnání změny hodnoty adiponektinu v mediánech u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.

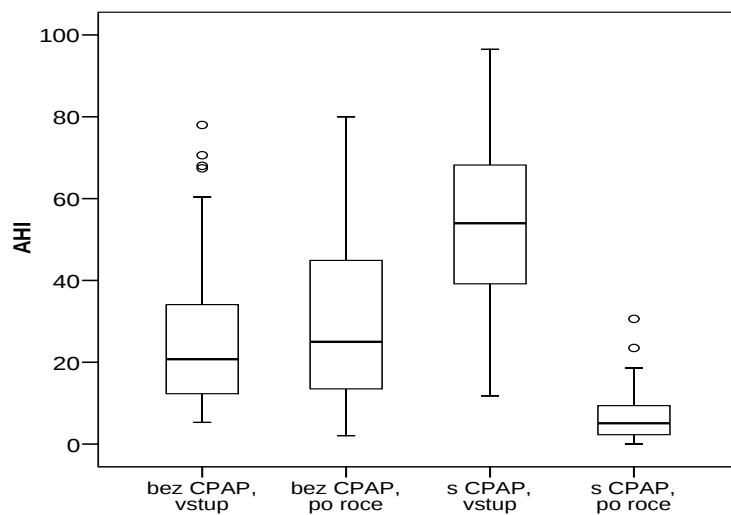


Graf č. 8 Porovnání změny hodnoty adiponektinu u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce- box graf.

Tíže OSA vyjádřená hodnotou AHI se statisticky nevýznamně zhoršila u neléčené skupiny bez CPAP ($p=0,088$). U skupiny léčené CPAP došlo ke statisticky významnému poklesu ($p=0,0001$). Rozdíl ve změně hodnot mezi skupinami byl statisticky signifikantní ($p<0,0001$).

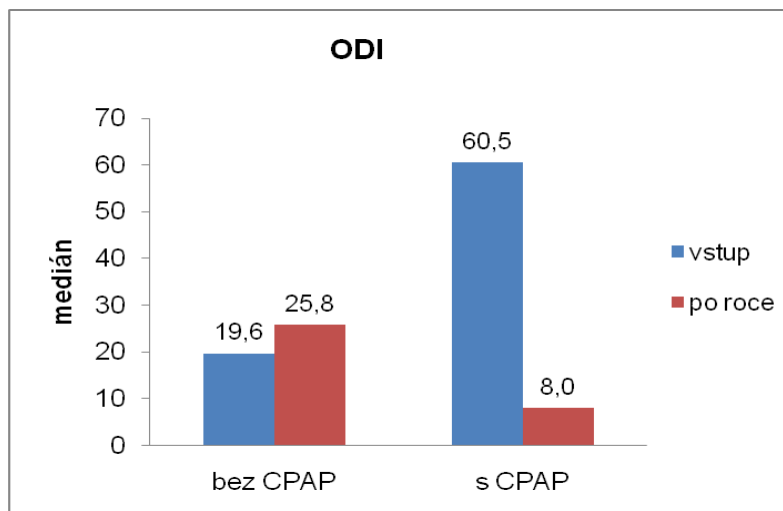


Graf 9 Porovnání hodnot AHI v mediánech u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.

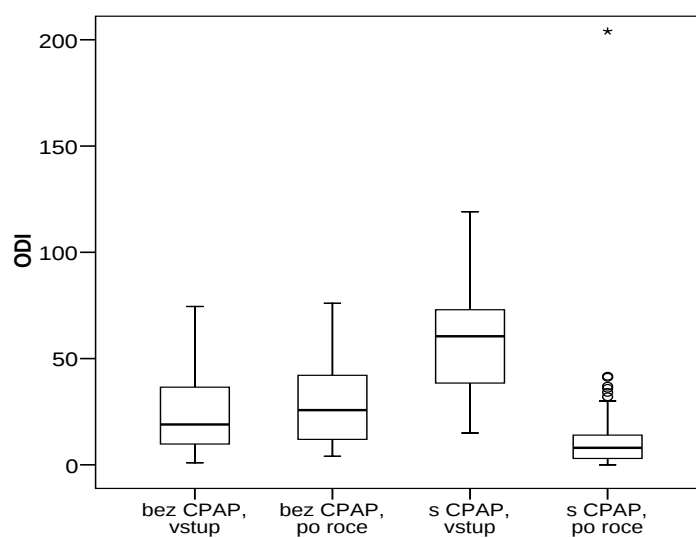


Graf 10 Porovnání hodnot AHI u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – box graf.

Hodnota ODI se mírně, statisticky nesignifikantně, zhoršila u skupiny bez CPAP ($p=0,113$). U skupiny se CPAP došlo k výraznému, statisticky signifikantnímu, zlepšení ($p<0,0001$). Rozdíl ve změně hodnot mezi skupinami byl statisticky signifikantní ($p<0,0001$).

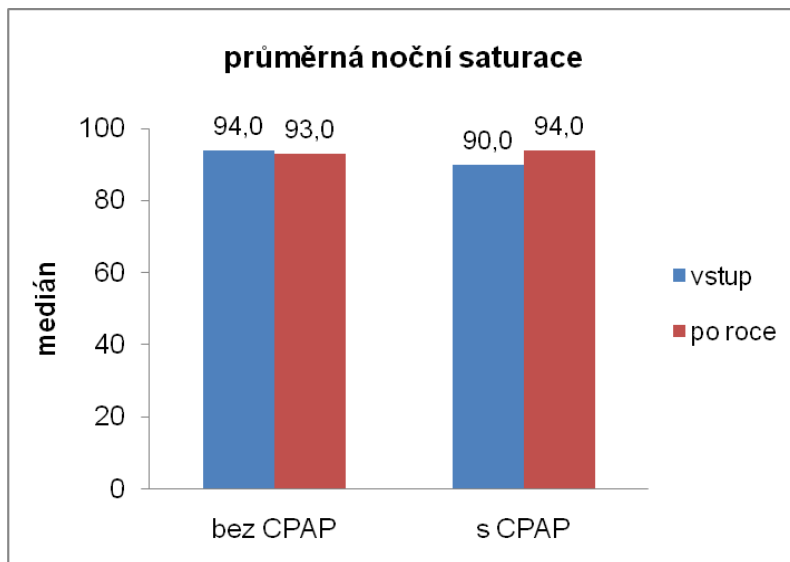


Graf 11 Porovnání mediánu hodnot desaturačního indexu (ODI) u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.

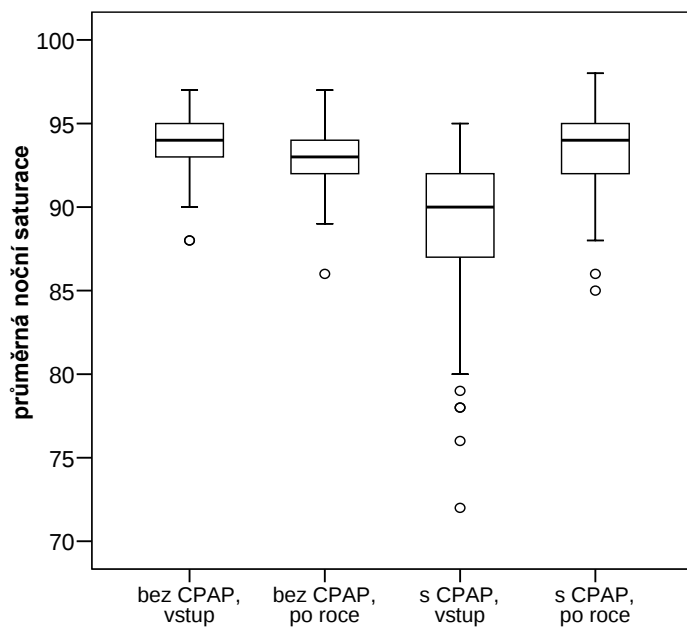


Graf 12 Porovnání hodnot ODI u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – box graf.

U průměrné noční saturace nebyla statisticky signifikantní změna u skupiny bez CPAP ($p=0,032$), statisticky signifikantní zlepšení bylo u skupiny se CPAP ($p<0,0001$). Rozdíl ve změně hodnot mezi skupinami byl statisticky signifikantní ($p<0,0001$).

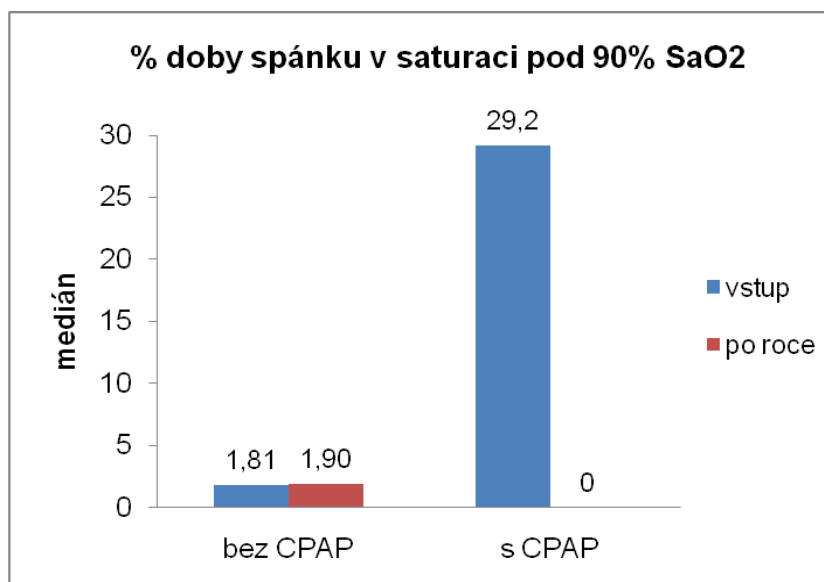


Graf 13 Porovnání změny hodnot průměrné noční saturace v mediánech u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.

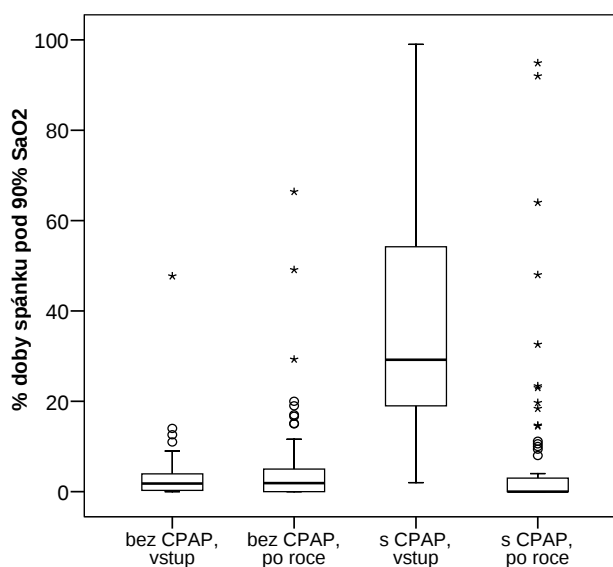


Graf 14 Porovnání změny hodnot průměrné noční saturace u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – box graf.

Procento doby spánku v saturaci pod 90% SaO₂ u skupiny bez CPAP se statisticky signifikantně nezlepšilo ($p=0,063$). U skupiny se CPAP došlo ke statisticky signifikantnímu zlepšení ($p<0,0001$). Rozdíl ve změně hodnot mezi skupinami byl statisticky signifikantní ($p<0,0001$)

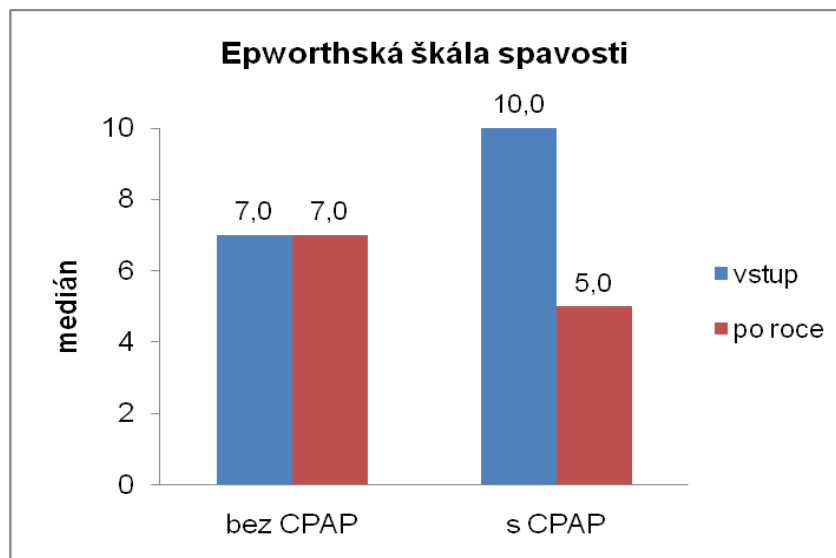


Graf 15 Porovnání změny hodnot procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO₂ v mediánech u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce

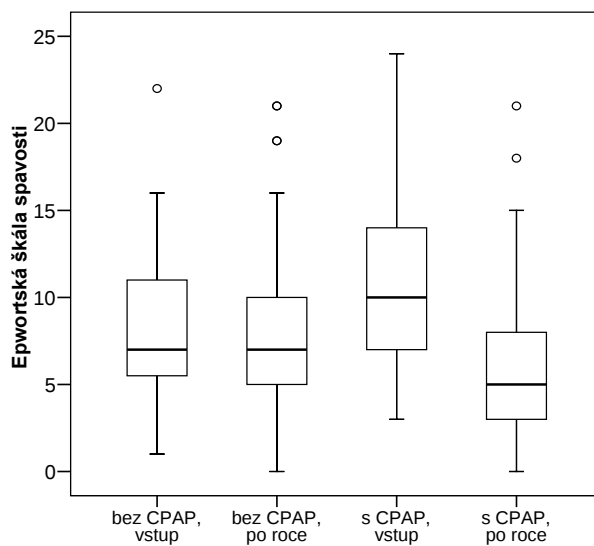


Graf 16 Porovnání změny hodnot procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO₂ u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce- box graf.

U Epworthské škály spavosti nedošlo ke statisticky signifikantní změně u skupiny bez CPAP ($p=0,662$). U skupiny se CPAP bylo prokázáno statisticky signifikantní zlepšení ($p<0,0001$). Rozdíl ve změně hodnot mezi skupinami byl statisticky signifikantní ($p<0,0001$).

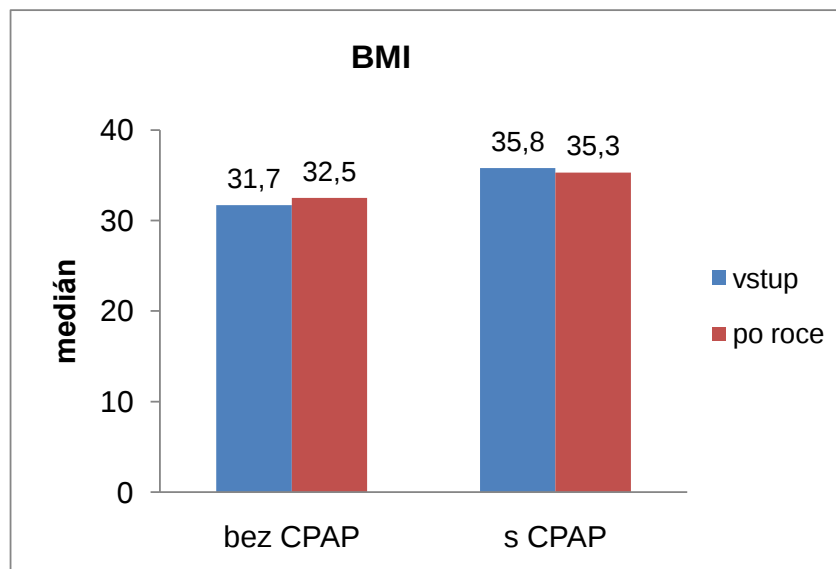


Graf 17 Porovnání změny hodnoty mediánu Epworthské škály spavosti u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce- sloupcový graf.

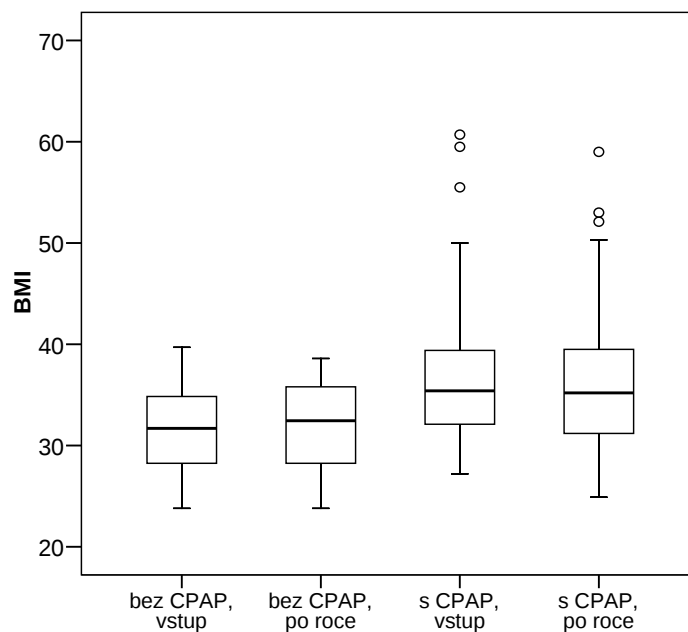


Graf 18 Porovnání změny hodnot procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO₂ u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce- box graf.

U skupiny bez CPAP nebyla prokázána statisticky signifikantní změna BMI ($p=0,065$), tato nebyla statisticky signifikantní ani u skupiny se CPAP ($p=0,107$). Rozdíl ve změně hodnot mezi skupinami nebyl statisticky signifikantní ($p=0,167$).

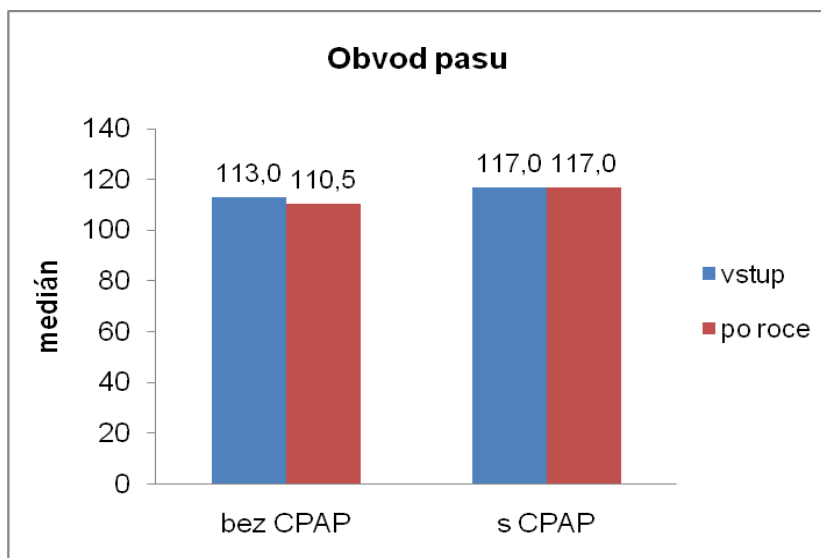


Graf 19 Porovnání změny hodnoty mediánu BMI u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.

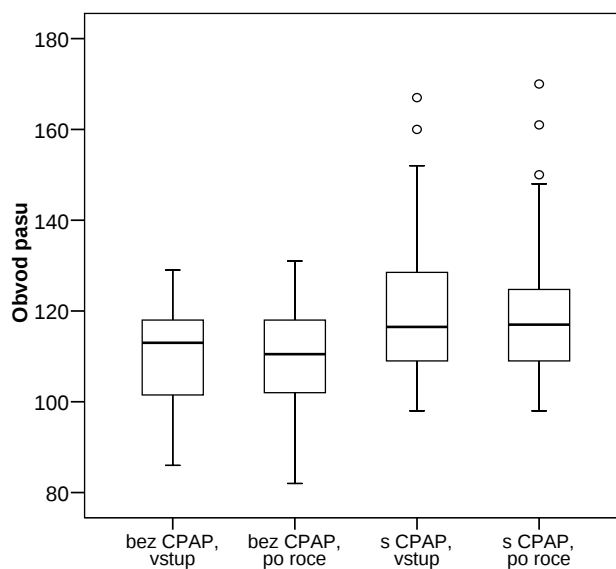


Graf 20 Porovnání změny hodnoty BMI u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – box graf.

U obvodu pasu nedošlo ke statisticky signifikantnímu poklesu u skupiny bez CPAP ($p=0,450$), statisticky signifikantnímu pokles byl u skupiny se CPAP ($p=0,001$). Rozdíl ve změně hodnot mezi skupinami nebyl statisticky signifikantní ($p=0,225$)

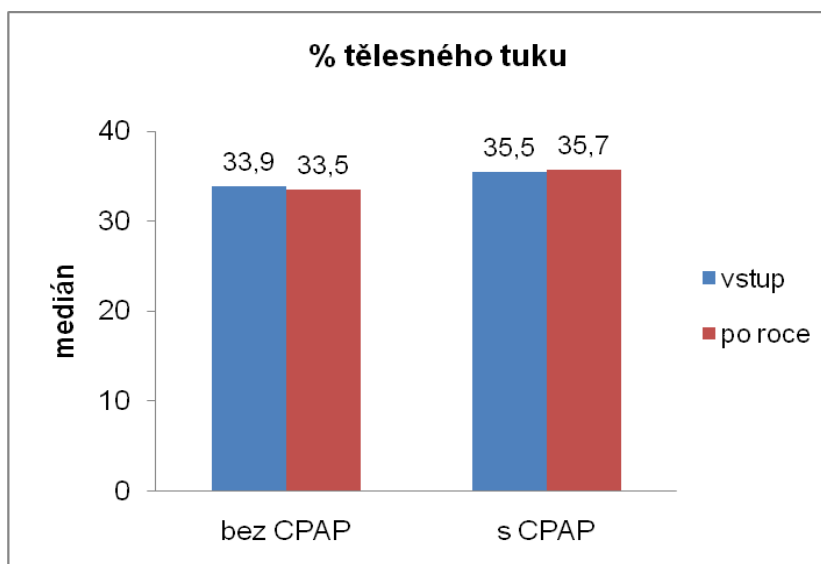


Graf 21 Porovnání změny hodnoty mediánu obvodu pasu u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.

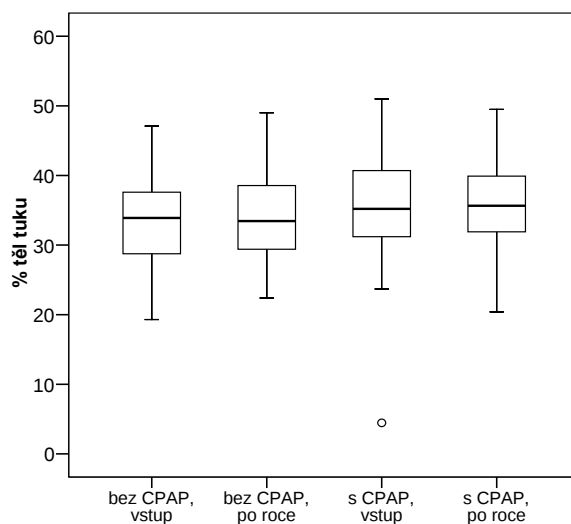


Graf 22 Porovnání změny hodnoty obvodu pasu u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.

U skupiny bez CPAP pokles procenta celkového tělesného tuku nebyl statisticky signifikantní ($p=0,249$). Mírné zvýšení u skupiny se CPAP nebylo statisticky signifikantní ($p=0,111$). Rozdíl ve změně hodnot mezi skupinami nebyl statisticky signifikantní ($p=0,908$).



Graf 23 Porovnání změny hodnoty mediánu u procenta celkového tělesného tuku u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.



Graf 24 Porovnání změny hodnoty procenta celkového tělesného tuku u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – box graf.

6 Diskuze

Je žádoucí stanovení biochemického ukazatele kompenzace OSA, který by koreloval se snížením negativního dopadu na mortalitu a morbiditu spojenou především s kardiovaskulárními a metabolickými onemocněními těchto pacientů. Léčba OSA pomocí CPAP tato rizika snižuje [52, 70, 71, 72]. V posledních letech došlo k objevu mnoha proteinů tukové tkáně, adipokinů a bylo potvrzeno, že bílá tuková tkáň je endokrinním orgánem [155]. Většina pacientů s OSA je obézních a má zvýšené množství tělesného tuku. Jeden z později objevených adipokinů, adiponektin, je nyní intenzívně studován pro svoji protektivní roli u metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění. V odborné literatuře byly publikovány především práce sledující koncentraci adiponektinu v séru u obézních pacientů, hodnotící vztah adiponektinu ke KV riziku, k MetSy, inzulinové senzitivitě, dyslipidemii. Jsou úvahy i o koncentraci adiponektinu jako možném ukazateli metabolického syndromu, který je spojen s hypo adiponektinemií [176, 186]. Toto vedlo k hypotéze, zda by bylo možno stanovit adiponektin jako ukazatel kompenzace OSA. Vzhledem k různým patofyziologickým aspektům OSA, především vztahu k MetSy a KV onemocněním, byla hledána v této práci souvislost sérové koncentrace adiponektinu s OSA. Byla hodnocena změna sérové koncentrace adiponektinu v korelaci k parametřům OSA, především tíži OSA, hledána souvislost hypoxie a sérové koncentrace adiponektinu a souvislost s antropometrickými parametry obezity u pacientů s OSA a ovlivnění koncentrace adiponektinu v séru léčbou CPAP.

V průběhu sběru dat pro tuto práci se objevila řada publikovaných prací sledujících adiponektin z pohledu různých odborností. Bylo zveřejněno dokonce i několik prací, které naopak adiponektin definovaly jako možný rizikový ukazatel zvýšené KV úmrtnosti [201] a jako možný prediktor mortality [175], což dříve jasnou problematiku komplikuje.

Následující část diskuse je věnována rozboru jednotlivých výsledků, které byly získány v rámci této studie.

Změna sérové koncentrace adiponektinu

U našeho souboru pacientů s polysomnograficky verifikovanou OSA, kteří byli léčeni CPAP, byl prokázán statisticky signifikantní pokles sérové koncentrace adiponektinu po měsíci ($p=0,036$) (tabulka 2) a po roce léčby oproti vstupnímu vyšetření ($p<0,001$) (tabulka 3). Toto bylo v rozporu s očekávaným zvýšením koncentrace

adiponektinu. Tento náš výsledek je v souladu s prací autorů z Mayo kliniky (Wolk, Svatikova) [183], která popisuje ve skupině jinak zdravých pacientů s OSA vyšší hladinu adiponektinu oproti skupině bez OSA (z obou skupin vyloučení pacienti s extrémně vysokou hodnotou BMI). Uvažuje spíše o protektivním mechanismu u pacientů s OSA [183]. Tomu by mohl nasvědčovat i výsledek námi CPAP léčené skupiny pacientů s OSA. I jiní autoři uvádějí, že by se mohlo u zvýšené sérové koncentrace adiponektinů jednat o protektivní faktor (pravděpodobně chrání cévní stěnu před adhezí leukocytů a progresí aterosklerózy) [160]. V rozporu s tím však práce čínských autorů popisuje nižší sérovou koncentraci adiponektinu u pacientů s OSA oproti kontrole pacientů s prostým chrápáním [193]. Signifikantně nižší hladinu adiponektinu u skupiny s OSA oproti kontrole bez OSA prokázal také Kanbay et al., a to nezávisle na obezitě při rozdělení na obézní a neobézní skupinu [191].

Po zhodnocení výsledků kontrolní skupiny s OSA, která nebyla léčena CPAP a porovnání statistické významnosti rozdílu mezi skupinami, se však celkový výsledek studie změnil. Vysvětlení je následující: ve vstupních hodnotách koncentrace adiponektinu v séru mezi sledovaným souborem pacientů s OSA, kteří byli léčeni CPAP a mezi souborem pacientů s OSA, kteří nebyli léčeni CPAP nebyl statisticky signifikantní rozdíl ($p=0,483$). U kontrolního, neléčeného souboru, nedošlo ke statisticky významnému poklesu koncentrace adiponektinu v séru po roce oproti vstupnímu vyšetření, i když byl mírný pokles zaznamenán ($p=0,168$) (tabulka 10), což by mohlo nasvědčovat, že adiponektin je vskutku jakýmsi ochranným faktorem a po léčbě jeho koncentrace klesá (prokázaný signifikantní pokles koncentrace adiponektinu v séru u léčené skupiny). Ovšem při porovnání statistické významnosti rozdílu mezi oběma skupinami, nebyl rozdíl tohoto poklesu statisticky významný ($p=0,399$) (tabulka 18, grafy 7 a 16). Takže můžeme konstatovat, že léčba CPAP neměla statisticky významný vliv na koncentraci adiponektinu v séru.

Protichůdný výsledek efektu CPAP na sérovou koncentraci adiponektinu u obézních pacientů s OSA recentně publikovali brazilští autoři v roce 2010, kteří prokázali negativní korelaci mezi AHI a adiponektinem (ovšem na podstatně menším než našem souboru - 29 pacientů včetně kontrol bez OSA) a prokazují tak, že léčba OSA pomocí CPAP hodnotu adiponektinu zvyšuje [192] a navíc prokázali, že změny hladiny adiponektinu jsou nezávislé na obezitě. [192]. Dá se předpokládat, že tento protichůdný výsledek může být modifikován příliš malým souborem pacientů a statistické výsledky tak nejsou vypovídající.

Vliv tíže obstrukční spánkové apnoe a dalších parametrů obstrukční spánkové apnoe na koncentraci adiponektinu

Tíže OSA neměla v naší práci na koncentraci adiponektinu v séru vliv. Vstupně byl statisticky významný rozdíl všech parametrů určujících tíži OSA, kdy skupina pacientů s OSA, která byla léčena CPAP, měla statisticky významně vyšší všechny hodnoty tíže OSA (všechna $p < 0,0001$). Hodnotili jsme změnu tíže OSA určenou parametry AHI, ODI, a Epworthskou škálou spavosti, kdy při léčbě CPAP došlo ke změně všech parametrů OSA po měsíci a po roce oproti vstupnímu vyšetření a tato změna byla statisticky signifikantní ve všech parametrech ($p < 0,0001$), což potvrdilo úspěšnost léčby CPAP. Vstupně byla provedena korelace sérové koncentrace adiponektinu s parametry tíže OSA, kde nebyla prokázána signifikantní závislost, nebyla prokázána ani po měsíci a po roce léčby CPAP. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl koncentrace adiponektinu v séru mezi pacienty s lehkou a středně těžkou OSA ($AHI \leq 30$) a pacienty s těžkou OSA ($AHI > 30$) při vstupním vyšetření ($p = 0,684$), po měsíci ($p = 0,300$) ani po roce léčby ($p = 0,483$). Prokázali jsme tedy, že hodnota adiponektinu v séru v našem souboru pacientů s OSA, kteří byli léčeni CPAP, není závislá na tíži OSA.

Taktéž jsme hodnotili změnu tíže OSA u kontrolní skupiny pacientů s OSA, kteří nejsou léčeni CPAP. Zde nedošlo ke statisticky významné změně parametrů OSA po roce oproti vstupnímu vyšetření. Naopak došlo, i když ke statisticky nevýznamnému, zhoršení AHI, ODI a Epworthské škály spavosti, což potvrzuje, že bez léčby a se zvyšujícím se věkem nelze očekávat zlepšení OSA. Předpokládané zlepšení by mohlo nastat po redukci hmotnosti, u tohoto souboru pacientů však nedošlo ke zlepšení BMI, obvodu pasu ani snížení procenta celkového tělesného tuku. To také dokladuje skutečnost, že z 52 pacientů kontrolního souboru došlo u 7 pacientů (13,5%) k tak významnému zhoršení, že byli indikováni k léčbě a díky zhoršení nálezu již splňovali indikační kritéria pojišťovny pro CPAP. Mimo to dva pacienti z neléčeného souboru pro výrazné zhoršení klinických příznaků a objektivního polysomnografického nálezu zahájili léčbu CPAP již v průběhu sledovaného období jednoho roku. Proto nebyli tito dva pacienti zahrnuti do sledování párových charakteristik porovnávajících hodnoty vstupně a po roce. U kontrolního souboru nebyla prokázána statisticky významná korelace koncentrace adiponektinu v séru na tíži OSA, nebyl prokázán statisticky významný rozdíl koncentrace adiponektinu v séru mezi pacienty s lehkou a středně těžkou OSA ($AHI \leq 30$) a pacienty s těžkou OSA ($AHI > 30$) při vstupním vyšetření ($p = 0,639$) a ani po roce ($p = 0,951$).

Prokázali jsme, že koncentrace adiponektinu v séru v našem souboru pacientů s OSA, kteří nebyli léčeni CPAP, není závislá na tíži OSA.

Můžeme tedy konstatovat, že samotná tíže OSA neměla vliv na koncentraci adiponektinu v séru jak u léčené, tak u neléčené skupiny pacientů s OSA. Toto je v protikladu se studiemi, které udávají redukováný adiponektin u těžké OSA [179, 180]. V našem souboru u léčené skupiny došlo ke statisticky významnému zlepšení všech parametrů tíže OSA. U neléčené, kontrolní, skupiny i když bylo mírné zhoršení parametrů tíže OSA, nedošlo ke statisticky významné změně.

Souvislost hypoxie a adiponektinu

Dalším cílem bylo zhodnocení vztahu hypoxie (měřeno pomocí průměrné saturace hemoglobinu kyslíkem a procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2) se sérovou koncentrací adiponektinu. Při vstupním porovnání souborů byla u skupiny léčené CPAP statisticky významně nižší průměrná saturace hemoglobinu kyslíkem ($p < 0,001$) a vyšší podíl procenta doby spánku pod 90% SaO_2 ($p < 0,001$), což bylo očekávané, protože se jednalo o pacienty splňující indikaci k léčbě CPAP. Taktéž očekávané bylo zlepšení průměrné saturace hemoglobinu kyslíkem po měsíci i po roce léčby CPAP (v obou případech $p < 0,0001$), stejně jako snížení procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2 po měsíci i po roce léčby CPAP (v obou případech $p < 0,0001$), což dokumentuje efekt správné terapie CPAP.

Zajímavým zjištěním byla statisticky významná slabá negativní korelační závislost mezi hodnotami koncentrace adiponektinu v séru a procentem doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2 po roce léčby CPAP ($p = 0,021$, $r = -0,272$), přičemž po měsíci léčby CPAP nebyl nález signifikantní. Toto zjištění by mohlo být způsobeno eliminací vlivu OSA na oxygenaci při adekvátní léčbě CPAP, kdy byl medián procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2 po roce léčby nula oproti hodnotě 30,9 při vstupním vyšetření (respektive 29,2 při vstupním hodnocení párových charakteristik), což prokazuje statisticky významné zlepšení. Statisticky významné zlepšení bylo zaznamenáno sice již po měsíci léčby, ale zřejmě je třeba dlouhodobějšího zlepšení oxygenace tkání eliminací poklesu noční saturace do patologických hodnot (saturace pod 90% SaO_2), protože průměrná saturace neměla v našem souboru léčeném CPAP na koncentraci adiponektinu v séru statisticky významný korelační vliv. Po roce se tedy eliminoval vliv intermitentní hypoxie na funkci adipocytů. Existují studie, které uvádějí, že intermitentní hypoxie redukuje produkci adiponektinu [166]. Se snížením procenta doby poklesu saturace do patologických hodnot a zlepšením

oxygenace se adiponektin zvýší (negativní korelační závislost) [166]. Toto však v naší práci prokázáno nebylo. Celkově však koncentrace adiponektinu bude ale nepochybně ovlivněna i jinými parametry, které se normalizují při léčbě CPAP, protože v naší studii ke zvýšení koncentrace adiponektinu nedošlo. Můžeme uvažovat o vlivu například v poslední době diskutovaného snížení zvýšené aktivity sympatiku u OSA, které klesá po léčbě CPAP, což jsme prokázali také při našem sledování, které není součástí této práce [208]. Lam et al. [189] také předpokládají, že aktivace sympatiku nezávisle na obezitě by mohla být patologickou cestou, která spoluurčuje koncentraci adiponektinu v séru u pacientů s OSA.

U kontrolního souboru došlo po roce ke zvýšení procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2 ($p=0,063$) a statisticky významnému zhoršení průměrné saturace hemoglobinu kyslíkem ($p=0,032$), což vysvětluje zhoršení u neléčených pacientů. Korelace koncentrace adiponektinu v séru s procentem doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2 nebyla u kontrolního souboru statisticky významná při vstupním vyšetření ani po roce. Byla však prokázána slabá negativní korelační závislosti na průměrné noční saturaci po roce ($p=0,029$; $r=-0,305$). Tyto nálezy u obou souborů jsou tedy protichůdné – snížení procenta doby spánku saturaci pod 90% SaO_2 (zlepšení intermitentní hypoxie) vede dle korelační závislosti ke zvýšení koncentrace adiponektinu v séru.

V souladu s tím Magalang et al. [166] i Zhang et al. [193] popisují pozitivní korelaci s úrovní oxygenace. Na druhé straně námi prokázaná negativní korelační závislost, i když slabá, adiponektinu na průměrné noční saturaci u neléčené skupiny, znamená, že snížení průměrné saturace hemoglobinu kyslíkem vede ke zvýšení adiponektinu. To by mohlo pak vysvětlit námi neočekávaný výsledek poklesu koncentrace adiponektinu. Z toho vyplývá, dle výsledku našeho souboru, že bude asi významnější vliv intermitentní hypoxie (dané procentem doby spánku v saturaci pod 90% SaO_2), než průměrné noční saturace hemoglobinu kyslíkem. Zlepšení intermitentní hypoxie léčbou CPAP tak může pozitivně ovlivnit zvýšenou aktivitu sympatiku a snížená aktivita sympatiku by mohla vést ke zvýšení koncentrace adiponektinu v séru a uplatnil by se tak některými studiemi popisovaný pozitivní účinek CPAP na koncentraci adiponektinu.

Dalším vysvětlením by však mohla být skutečnost, že je důležitější trvalé průměrné snížení saturace, které vede ke zvýšení koncentrace adiponektinu v séru jako „ochraného faktoru“ u neléčené skupiny. Při diskrepanci těchto nálezů nemůžeme vyloučit ani to, že soubor byl malý a nehomogenní, a také hlavně vliv léčby přidružených chorob, především plicních (majících vliv na oxygenaci) především u pacientů s CHOPN (z plicních chorob

byly vylučovací kritéria pro zařazení do souboru CHOPN st. III a IV, oxygenoterapie, léčené astma bronchiale), kdy byla při zjištění zhoršení nálezu z etických důvodů nutnost zahájit adekvátní medikaci.

Souvislost parametrů obezity (BMI, procento celkového tělesného tuku, obvod pasu) u OSA s koncentrací adiponektinu, včetně korelačních závislostí u obou skupin (léčené i neléčené)

Byly vyhodnoceny párové charakteristiky (tj. vyšetření vstupní i po roce) celkem u 159 pacientů. Všichni pacienti byli obézní ($BMI > 30$) jak ve skupině léčené, tak kontrolní. Přesto vstupně měla skupina pacientů s OSA, která byla léčena CPAP, statisticky signifikantně vyšší všechny parametry obezity – BMI ($p < 0,001$), vyšší procento celkového tělesného tuku ($p = 0,039$), větší obvod krku ($p = 0,0001$), větší obvod pasu ($p = 0,0001$) i větší obvod boků ($p = 0,0001$). Ve skupině léčených CPAP zůstali všichni pacienti obézní i po léčbě, pokles BMI byl zanedbatelný po měsíci ($p = 0,502$) i po roce ($p = 0,107$). Oproti tomu u skupiny neléčené CPAP byl mírný statisticky nevýznamný nárůst BMI po roce ($p = 0,065$). Statistická signifikance změn BMI při porovnání obou souborů však nebyla významná ($p = 0,167$).

Korelovali jsme BMI se sérovou koncentrací adiponektinu (Spearmanova korelační analýza) u obou skupin. U skupiny pacientů s OSA, kteří byli léčeni CPAP, nebyla prokázána statisticky signifikantní korelace koncentrace adiponektinu v séru při vstupním vyšetření, ani po měsíci a ani po roce pro korelaci s BMI ($p = 0,672$; $p = 0,808$; $p = 0,271$). Tato korelace nebyla statisticky významná ani u skupiny kontrolní při vstupním vyšetření a ani po roce ($p = 0,439$; $p = 0,589$).

Z dalších antropometrických parametrů ve vztahu k obezitě bylo sledováno procento celkového tělesného tuku. To se u léčené skupiny CPAP proti očekávání mírně zvýšilo, i když statisticky nevýznamně po měsíci ($p = 0,131$) i po roce ($p = 0,111$), u neléčené skupiny nebyla statisticky významná změna ($p = 0,249$) a při statistickém porovnání změny mezi soubory nebyla statisticky významná změna ($p = 0,908$).

Korelovali jsme procento celkového tělesného tuku se sérovou koncentrací adiponektinu (Spearmanova korelační analýza) u obou skupin. U skupiny pacientů s OSA, kteří byli léčeni CPAP, nebyla prokázána statisticky signifikantní korelace koncentrace adiponektinu v séru při vstupním vyšetření, ani po měsíci a ani po roce pro korelaci s procentem celkového tělesného tuku ($p = 0,737$; $p = 0,695$; $p = 0,363$). Tato

korelace nebyla statisticky významná ani u skupiny kontrolní při vstupním vyšetření a ani po roce ($p=0,675$; $p=0,126$).

Obvod pasu se u skupiny léčené CPAP mírně zmenšil po měsíci, ale ne statisticky významně ($p=0,518$), statisticky významný pokles nastal po roce ($p=0,001$). U neléčené, kontrolní skupiny, pokles obvodu pasu nebyl statisticky významný ($p=0,450$). Ovšem při porovnání změny mezi soubory nebyla statisticky významná změna ($p=0,225$).

Korelovali jsme obvod pasu se sérovou koncentrací adiponektinu (Spearmanova korelační analýza) u skupiny léčené CPAP, kde se neprokázala statisticky významná závislost při vstupním vyšetření, nebyla statisticky významná po měsíci a ani po roce ($p=0,657$; $p=0,627$; $p=0,647$). Tato korelace nebyla statisticky významná ani u skupiny kontrolní při vstupním vyšetření či po roce ($p=0,797$; $p=0,598$).

Souborně lze konstatovat, že všechny sledované parametry obezity se statisticky významně nezměnily léčbou CPAP s výjimkou obvodu pasu po roce ($p=0,001$). Zmenšení obvodu pasu po roce bylo patrné jen u průměru a 75. percentilu mediánu, přesto tato změna byla statisticky hodnocena jako významná. Vysvětlením pro toto by mohl být pokles zvýšené denní spavosti provázené nárůstem aktivity, včetně fyzické, což mohlo vést ke změně distribuce tuku s redukcí viscerálního uložení tuku, i když se celkové procento tělesného tuku ani BMI nezměnilo. U kontrolního neléčeného souboru nenastala žádná statisticky významná změna. Přesto při porovnání změny BMI, procenta celkového tělesného tuku a obvodu pasu mezi soubory nebyla prokázána žádná statisticky významná změna.

Takže lze dle výsledku této práce konstatovat, že léčba CPAP nemění žádný z parametrů obezity. Vzhledem k těmto neprokázaným korelačním závislostem koncentrace adiponektinu s obezitou byla provedena ještě další analýza. Rozdělili jsme oba soubory na dva podsoubory mediánem BMI, a tak vznikly podsoubory s nižší a vyšší hodnotou BMI, které jsme u obou skupin korelovali s koncentrací adiponektinu v séru. Spearmanovou korelační analýzou byla prokázána signifikantní pozitivní závislost mezi koncentrací adiponektinu v séru a procentem celkového tělesného tuku po jednom roce léčby CPAP ($r=0,414$, $p=0,017$) u pacientů s BMI $> 35,3$ (tj. $>$ medián hodnot BMI po roce). Pro tento výsledek nemáme logické vysvětlení, i když by opět mohl být ovlivněn redistribucí tělesného tuku, kdy by teoreticky mohlo dojít k úbytku viscerálně uloženého tělesného tuku u CPAP léčených pacientů a toto statisticky ovlivnilo část souboru s vyšší hodnotou BMI než medián BMI sloučeného souboru. Vysvětlením by však mohlo být i to, že soubor byl nehomogenní, zařazení pacienti měli různé komorbidity. Také

nezanedbatelný může být i vliv přidružené medikamentosní léčby. Zásadní příčinou různorodých výsledků může být to, že nebyly sledovány izoformy adiponektinu, které se v době vzniku této práce nevyšetřovaly. Různé multimerické formy adiponektinu mají různě intenzivní biologický účinek i v závislosti na typu onemocnění [160, 173, 175].

Všechny ostatní korelace u takto rozdělených souborů nebyly statisticky významné. Tento jeden pozitivní nález korelační závislosti nás vedl, ve snaze tuto závislost více objasnit nebo potvrdit, ještě k tomu, že jsme spojili oba soubory, léčený i neléčený. V nově vzniklém spojeném souboru nebyla prokázána statisticky významná korelace adiponektinu s BMI, procentem celkového tělesného tuku ani obvodem pasu (tabulka 15). Spojený soubor jsme opět rozdělili hodnotou mediánu na dva podsoubory a u takto nově vzniklých podsouborů byla provedena korelace sérové koncentrace adiponektinu s BMI, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu. Nebyla prokázána žádná statisticky významná závislost. Jako poslední jsme ještě u spojeného souboru provedli adjustaci na BMI. Korelační analýzou bez vlivu BMI nebyla prokázána žádná statisticky významná závislost procenta celkového tělesného tuku a obvodu pasu s koncentrací adiponektinu séru.

Závěrem tak lze konstatovat, že parametry obezity u OSA nemají na koncentraci adiponektinu žádný vliv, s výjimkou signifikantní pozitivní korelační závislosti mezi adiponektinem a procentem celkového tělesného tuku po roce u skupiny s obezitou vyšší než medián BMI sloučeného souboru (viz výše teoreticky vysvětlená možnost této závislosti redistribucí celkového tělesného tuku).

Velmi důležitým poznatkem této studie je to, že při porovnání všech měření sérové koncentrace adiponektinu (a to jak mediánu, tak 25. a 75. percentilu či průměru) nebyly zjištěny hodnoty mimo udávané fyziologické rozmezí hodnot koncentrace adiponektinu v séru (5,0 – 10,0 mg/l). Výjimkou jsou vstupní koncentrace adiponektinu před léčbou u obou souborů, kdy byla zjištěna zvýšená hodnota koncentrace adiponektinu v séru u 75. percentilu jak v souboru, který byl léčen CPAP (koncentrace adiponektinu v séru=11,63 mg/l), tak u skupiny neléčené, kontrolní (koncentrace adiponektinu v séru=10,65 mg/l) (tabulky 3 a 10). Vzhledem k tomu, že nebyly prokázány snížené hodnoty adiponektinu, které bychom vzhledem k výskytu obezity u souboru léčeného i kontrolního očekávali, nabízí se úvaha o možnosti jeho protektivního zvýšení u pacientů s OSA. V souladu s tím De Lima et al.[192] předpokládají, že zvýšená hladina adiponektinu je jedna ze změn zodpovědných za snížení oxidativního stresu.

Některé publikované studie také hodnotily snížené a zvýšené koncentrace adiponektinu, ale v mnohých těchto výsledcích byla koncentrace adiponektinu ve

fyziologickém rozmezí. Wolk et al. [183] udával rozdíl adiponektinu mezi skupinami s OSA a bez OSA $7,67 \pm 0,73$ versus $6,33 \pm$ a po vyloučení pacientů s extrémní obezitou $8,49 \pm 0,92$ versus $6,32 \pm 0,55$, což jsou hodnoty ve fyziologickém rozmezí. Makino et al. [181] hodnotí rozdíly mezi lehkou, středně těžkou a těžkou OSA, přičemž všechny hodnoty koncentrace adiponektinu jsou $>4 \text{ mg/l}$. a nejvyšší hodnota u těžké OSA je $4,54 \pm 0,32$, nehodnotí však efekt léčby CPAP. Zatím co Ryo et al. [186] udává koncentraci adiponektinu sniženou pod $4,0 \text{ mg/l}$ u všech pacientů s metabolickým syndromem, taktéž však nehodnotí vliv léčby CPAP. Limitací různých studií byly i různé metody vyšetření (ELISA versus RIA) a doba odběru (ráno nalačno versus večer před polysomnografií).

Toto vše vnáší do problematiky souvislostí adiponektinu a OSA další otázky. Bezesporu i etnický vliv bude hrát nezanedbatelnou roli (velká část publikovaných studií adiponektinu u OSA je u Asiatů). Nicméně když jsme porovnali statistický rozdíl v poklesu sérové koncentrace adiponektinu u léčené a neléčené skupiny, nebyl tento rozdíl poklesu statisticky významný. To nás vede k úvaze o tom, že patologicky snížené hodnoty adiponektinu budou rizikové a na druhou stranu zvýšená koncentrace adiponektinu v séru nad normu bude také ukazatelem zvýšené rizikovosti.

Limitací této studie je to, že nebylo srovnání se souborem jinak zcela zdravých kontrol bez OSA. Náš kontrolní, neléčený, soubor měl vstupně méně závažné parametry tíže OSA než léčený soubor, což jinak nebylo možno z etických důvodů realizovat. Také větší soubor pacientů, kde by byli sledováni pacienti s OSA zařazení do skupin dle koincidence s různými komorbiditami by mohl přinést zajímavé výsledky. Zpřesnění problému by jistě mohlo přinést i sledování změny aktivity sympatiku měřené pomocí variability srdeční frekvence či návaznost na funkční vyšetření plic spolu s dalšími klinickými a laboratorními analýzami.

Limitací této studie může být i to, že se jedná o prospektivní studii, v době jejího zahájení nebyly dostupné veškeré literární údaje o adiponektinu, což mohlo ovlivnit navržený design studie. Limitací mohou být také analytické problémy, o kterých se v poslední době diskutuje. Způsob stanovení koncentrace adiponektinu v séru nevypovídá o jeho depozici v tkáních či vazbě na poškozený cévní endotel s následným poklesem koncentrace v séru. Přínosem k verifikaci tohoto problému by mohlo být i vyselektování souboru pacientů s OSA, kteří nemají další komorbidity a jejich srovnání s pacienty s OSA a jednotlivými komorbiditami, což je námětem pro naše další sledování.

7 Závěry

Syndrom obstrukční spánkové apnoe, který je nejčastější poruchou dýchání ve spánku z hlediska morbidity a mortality, má negativní dopad na kardiovaskulární systém a souvislost s metabolickým syndromem. Léčba OSA pomocí CPAP tato rizika snižuje.

Adiponektin je adipokin, produkovaný tukovou tkání, který má efekt protizánětlivý, antiaterogenní, kardioprotektivní a antidiabetický - je klíčovým katalyzátorem inzulínové senzitivity. V poslední době se intenzivně diskutuje o způsobu jeho stanovení. Bylo publikováno několik prací, které naopak definovaly adiponektin jako rizikový ukazatel, což je přisuzováno designu studií (malé nehomogenní soubory) nebo měřící technice, nicméně dříve jasná problematika se mírně komplikuje.

V rámci disertační práce byla hledána souvislost sérové koncentrace adiponektinu se syndromem obstrukční spánkové apnoe, jeho tíží a parametry, s vybranými antropometrickými parametry obezity a především s hypoxií a následné hodnocení změny všech ukazatelů po léčbě CPAP.

Vztah adiponektinu k hypoxii je popisován protichůdně. V naší práci jsme, podobně jako jiní autoři, nepotvrdili očekávané zvýšení koncentrace adiponektinu po terapii CPAP. Výsledky jsou nicméně v souladu s obecně uznávaným tvrzením, že vyšší hladina adiponektinu u pacientů s OSA bez komorbidit oproti zdravé populaci může mít protektivní charakter a/nebo být nezávislým prediktorem mortality.

V rámci disertační práce

- nebyla prokázána souvislost sérové koncentrace adiponektinu s tíží OSA u léčených i neléčených pacientů
- nebylo prokázáno ovlivnění sérové koncentrace adiponektinu léčbou CPAP, respektive statisticky významný pokles adiponektinu u léčených pacientů a statisticky nevýznamný pokles u neléčených pacientů byl při porovnání změny mezi skupinami statisticky nevýznamný
- nesourodé výsledky byly zaznamenány u korelace sérové koncentrace adiponektinu s úrovní hypoxie. Na jedné straně slabá negativní korelační závislost sérové koncentrace adiponektinu na průměrné saturaci krve kyslíkem u neléčeného souboru (zvýšení koncentrace adiponektinu v séru jako „ochraného faktoru“

u neléčené skupiny?), na druhé straně slabá negativní korelační závislost sérové koncentrace adiponektinu s procentem doby spánku v saturaci pod 90%SaO₂ po roce léčby CPAP (redukce vlivu intermitentní hypoxie?).

- nebyla prokázána změna parametrů obezity (BMI, procento celkového tělesného tuku, obvod pasu) léčbou CPAP ani korelační závislost sérové koncentrace adiponektinu na těchto parametrech obezity. Výjimkou je signifikantní pozitivní korelační závislost mezi sérovou koncentrací adiponektinu a procentem celkového tělesného tuku po roce léčby CPAP u podsouboru s obezitou vyšší jak hodnota mediánu BMI po roce u souboru léčeného CPAP (změna distribuce tělesného tuku a snížení viscerální obezity? vliv medikace komorbidit?)

Zdá se, že pouhé stanovení adiponektinu není u pacientů se syndromem spánkové apnoe laboratorním ukazatelem s dostatečnou diagnostickou efektivitou. Příčinou mohou být mimo jiné i analytické problémy, o kterých se v poslední době diskutuje. Za potenciální diagnosticky výhodnější lze považovat kombinaci stanovení více produktů tukové tkáně, zvláště kombinace proaterogenních a antiaterogenních, např. AFABP a adiponektinu nebo AFABP a FGF-21.

8 Souhrn

Úvod

Obstrukční spánková apnoe je nejčastější poruchou dýchání ve spánku z hlediska morbidity a mortality. Je definována jako výskyt zástav dechu ve spánku (apnoických a/nebo hypopnoických pauz), které trvají nejméně 10 sekund a opakují se více než 5 krát za hodinu spánku, přičemž je zachována aktivita dechových svalů. Z nočních příznaků je typické chrápání, dechové zástavy, které vede k tranzitorní hypoxémii a mikroprobouzení s fragmentací spánku. Z denních příznaků je zvýšená spavost, usínání při monotónní činnosti, mikrosprávky, snížení kognitivních schopností. Obstrukční spánková apnoe je nezávislým rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění. Konzervativní léčba obstrukční spánkové apnoe pomocí trvalého přetlakového dýchání snižuje tato rizika a zlepšuje kvalitu života léčených osob. Obezita je jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro obstrukční spánkovou apnoe.

Tukové buňky produkují řadu adipokinů, sekrece některých se zdá být u obezích dysregulována, pravděpodobně díky adipocytární hypoxii. Jedním z adipokinů je adiponektin, který má efekt protizánětlivý, kardioprotektivní, antiaterogenní, a antidiabetický (zvyšuje inzulinovou senzitivitu). Četné studie sledují sérové koncentrace adiponektinu u pacientů s metabolickým syndromem a ve vztahu ke kardiovaskulárním onemocněním. Výsledky publikovaných studií koncentrace adiponektinu v séru ve vztahu k obstrukční spánkové apnoe jsou v současnosti protichůdné. Prezentace adiponektinu v souvislosti s oxygenací jsou jen ojedinělé.

Cíl disertační práce

Zhodnotit souvislost mezi sérovou koncentrací adiponektinu a obstrukční spánkové apnoe (u skupiny léčené i neléčené trvalým přetlakovým dýcháním).

1. Zhodnotit souvislost hypoxie u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe se sérovou koncentrací adiponektinu.
2. Zhodnotit souvislost tíže obstrukční spánkové apnoe se sérovou koncentrací adiponektinu - korelace adiponektinu s těmito parametry.

3. Zhodnotit souvislost vybraných antropometrických parametrů obezity (body mass index, procenta celkového tělesného tuku, obvodu pasu) se sérovou koncentrací adiponektinu - korelace adiponektinu s těmito parametry.
4. Zhodnotit ovlivnění sérové koncentrace adiponektinu léčbou trvalým přetlakovým dýcháním.
5. Porovnání souboru pacientů léčených trvalým přetlakovým dýcháním se souborem pacientů neléčených trvalým přetlakovým dýcháním (kontrolní soubor) ve změně sledovaných parametrů po roce a jejich vyhodnocení.

Materiál a metodika

Soubor tvoří 82 pacientů s obstrukční spánkovou apnoí (71 mužů, 11 žen) průměrného věku 53, 5 ($\pm 10,1$) roků, kteří byli léčeni trvalým přetlakovým dýcháním. Kontrolní skupinu tvoří 77 pacientů s obstrukční spánkovou apnoí (66 mužů, 11 žen) průměrného věku 53, 5 ($\pm 10,1$) roků, kteří nebyli léčeni. Diagnóza obstrukční spánkové apnoe byla stanovena na základě klinických příznaků a polysomnografického vyšetření. Odběr krve k vyšetření koncentrace adiponektinu v séru byl proveden ráno, vyšetření bylo provedeno technologií ELISA. Byly porovnány změny koncentrace adiponektinu, parametrů obstrukční spánkové apnoe a změny parametrů obezity (body mass index, obvod pasu, procento celkového tělesného tuku) po měsíci a roce léčby oproti vstupnímu měření, u neléčených pacientů po roce oproti vstupnímu měření. Byla zhodnocena korelační závislost adiponektinu na tíži obstrukční spánkové apnoe, vyjádřenou hodnotou apnoe /hypopnoe indexu, na parametrech OSA a parametrech obezity u obou souborů.

Oba soubory byly rozděleny na dva podsoubory, jejímž středem byla hodnota mediánu body mass indexu a byly porovnány takto vzniklé podsoubory a provedena korelace adiponektinu s body mass indexem, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu. Cílem tohoto rozdělení bylo podrobnější hledání korelační závislosti adiponektinu na parametrech obezity. Následně byly sloučeny hodnoty body mass indexu, procenta celkového tělesného tuku a obvodu pasu u obou skupin (léčení a neléčení trvalým přetlakovým dýcháním), spojený soubor byl stejným způsobem rozdělen na dvě poloviny hodnotou mediánu body mass indexu, které byly porovnány a byla provedena korelace adiponektinu s body mass indexem, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu

a navíc provedena parciální korelace adiponektinu s procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu s vyloučením vlivu body mass indexu.

Při statistickém zpracování k porovnání změny parametrů v čase byl, v závislosti na normalitě dat, použit buď Studentův párový t-test nebo Wilcoxonův párový test. U párových charakteristik byly porovnány jen hodnoty u těch pacientů, kde byla kontrola i po roce. Vzájemná závislost parametrů byla posouzena pomocí Spearmanovy korelační analýzy. Normalita dat byla ověřena pomocí testu Shapiro-Wilk.

Výsledky

Oba soubory pacientů (léčení i neléčení trvalým přetlakovým dýcháním) se vstupně signifikantně nelišily v pohlaví ($p=0,648$), věku ($p=0,848$) ani hodnotě koncentrace adiponektinu v séru ($p=0,483$).

U souboru léčených pacientů byl statisticky signifikantní pokles sérové koncentrace adiponektinu po měsíci ($p=0,036$) a po roce léčby oproti vstupnímu vyšetření ($p<0,001$). U kontrolní, neléčené, skupiny nebyl statisticky významný pokles sérové koncentrace adiponektinu po roce ($p=0,168$). Při porovnání statistické významnosti rozdílu mezi oběma skupinami, nebyl rozdíl tohoto poklesu statisticky významný ($p=0,399$).

Po měsíci i po roce léčby trvalým přetlakovým dýcháním došlo ke zlepšení všech parametrů obstrukční spánkové apnoe (všechna $p<0,0001$). Nebyl statisticky významný rozdíl koncentrace adiponektinu v séru dle tíže obstrukční spánkové apnoe při vstupním vyšetření ($p=0,684$), po měsíci ($p=0,300$) ani po roce ($p=0,483$). Zajímavým zjištěním byla statisticky významná slabá negativní korelační závislost mezi hodnotami koncentrace adiponektinu v séru a procentem doby spánku v saturaci pod 90% saturace hemoglobinu kyslíkem po roce léčby trvalým přetlakovým dýcháním ($p=0,021$, $r=-0,272$), přičemž po měsíci nebyl nález signifikantní.

U kontrolní, neléčené, skupiny nedošlo ke statisticky významné změně parametrů obstrukční spánkové apnoe po roce a nebyla prokázána statisticky významná korelace koncentrace adiponektinu v séru na tíži obstrukční spánkové apnoe při vstupním vyšetření ($p=0,639$) a ani po roce ($p=0,951$). Byla prokázána slabá negativní korelační závislosti na průměrné noční saturaci po roce ($p=0,029$; $r=-0,305$).

Dle výsledku této práce léčba trvalým přetlakovým dýcháním nemění žádný z parametrů obezity. Korelace body mass indexu, procenta celkového tělesného tuku

a obvodu pasu se sérovou koncentrací adiponektinu nebyla statisticky významná v žádném z provedených měření u obou skupin.

Při rozdělení souborů na podsoubory mediánem body mass indexu byla prokázána signifikantní pozitivní závislost mezi koncentrací adiponektinu v séru a procentem celkového tělesného tuku po 1 roce léčby trvalým přetlakovým dýcháním ($r=0,414$, $p=0,017$) u pacientů s body mass indexem $>$ medián hodnot body mass indexu po roce. Ostatní korelace adiponektinu s parametry obezity u takto rozdělených či spojených souborů nebyly statisticky významné.

Závěry

V rámci disertační práce nebyla prokázána souvislost sérové koncentrace adiponektinu s tíží obstrukční spánkové apnoe.

Nebylo prokázáno ovlivnění sérové koncentrace adiponektinu léčbou trvalým přetlakovým dýcháním.

Nesourodé výsledky byly zaznamenány u korelace sérové koncentrace adiponektinu s úrovní hypoxie. Na jedné straně slabá negativní korelační závislost sérové koncentrace adiponektinu na průměrné saturaci krve kyslíkem u neléčeného souboru (zvýšení koncentrace adiponektinu v séru jako „ochraného faktoru“ u neléčené skupiny?), na druhé straně slabá negativní korelační závislost sérové koncentrace adiponektinu s procentem doby spánku v saturaci hemoglobinu kyslíkem pod 90% saturace kyslíkem po roce léčby trvalým přetlakovým dýcháním.

Nebyla prokázána změna parametrů obezity léčbou trvalým přetlakovým dýcháním ani korelační závislost adiponektinu na parametrech obezity. Výjimkou je signifikantní pozitivní korelační závislost mezi sérovou koncentrací adiponektinu a procentem celkového tělesného tuku po roce léčby trvalým přetlakovým dýcháním u podsouboru s obezitou vyšší jak hodnota mediánu body mass indexu po roce u souboru léčeného trvalým přetlakovým dýcháním (změna distribuce tělesného tuku? vliv léčby komorbidit?).

Dle výsledků této práce lze uzavřít, že adiponektin není vhodným biochemickým ukazatelem kompenzace obstrukční spánkové apnoe. Limitací této studie mohou být mimo jiné i analytické problémy, o kterých se v poslední době diskutuje, a také to, že nejsou

vyselektovány jednotlivé komorbidity s obstrukční spánkovou apnoí, což je námětem pro naše další sledování.

9 Summary

Introduction

Obstructive sleep apnoea is the most frequent sleep breathing disorder as far as morbidity and mortality are concerned. It is defined as the presence of pauses in breathing during sleep (apnoeic and/or hypopnoeic pauses), lasting for at least 10 seconds and happening more than 5 times an hour of sleep, with preserved function of the breathing muscles. Nocturnal symptoms typically include snoring and breathing pauses, leading to transitory hypoxemia and microawakening with sleep fragmentation. During the day, symptoms include increased sleepiness, falling asleep during monotonous activities, microsleep episodes and impaired cognitive abilities. Obstructive sleep apnoea is an independent risk factor for cardiovascular diseases. Conservative therapy for obstructive sleep apnoea with continuous positive airway pressure decreases the risks and improves the quality of life in the treated patients. One of the most important risk factors for obstructive sleep apnoea is obesity.

Adipose cells produce numerous adipokines. Secretion of some adipokines seems to be dysregulated in obese persons, probably due to adipocyte hypoxia. One of adipokines is adiponectin, having antiinflammatory, cardioprotective, antiatherogenic, anorectic and antidiabetic (reducing insulin resistance) effects. Serum concentrations of adiponectin in patients with metabolic syndrome and with respect to cardiovascular diseases have been the subject of numerous studies. Results of the published studies on serum adiponectin concentrations and obstructive sleep apnoea are currently conflicting. Presentations of adiponectin in relation to oxygenation are rare.

Goal of the thesis

To assess the relationship between serum adiponectin levels and obstructive sleep apnoea (in groups treated and untreated with continuous positive airway pressure).

1. To assess the association between hypoxia in obstructive sleep apnoea patients and serum adiponectin levels.

2. To assess the association between obstructive sleep apnoea severity and serum adiponectin levels – correlation of adiponectin with these parameters.
3. To assess the association between selected anthropometric parameters of obesity (body mass index, total body fat percentage and waist circumference) and serum adiponectin levels – correlation of adiponectin with these parameters.
4. To assess the impact of continuous positive airway pressure therapy on serum adiponectin levels.
5. To compare changes in the studied parameters after one year between a group of patients treated with continuous positive airway pressure and a group of patients untreated with continuous positive airway pressure (control group).

Material and Methods

The group comprised 82 obstructive sleep apnoea patients (71 males, 11 females) with a mean age of 53.5 ± 10.1 years treated with continuous positive airway pressure. The control group consisted of 77 obstructive sleep apnoea patients (66 males, 11 females) with a mean age of 53.5 ± 10.1 who were not treated. Obstructive sleep apnoea was diagnosed based on clinical signs and polysomnography. Blood samples for serum adiponectin level tests were collected in the morning and analyzed by ELISA. Changes in adiponectin concentration, obstructive sleep apnoea parameters and obesity parameters (body mass index, waist circumference, total body fat percentage) after one month and one year of therapy were compared with baseline measurements. In untreated controls, changes after one year were compared with baseline measurements. Correlation between adiponectin and obstructive sleep apnoea severity expressed by the apnoea-hypopnoea index) and obesity parameters in both groups was assessed.

The two groups were divided into subgroups using the median body mass index. The subgroups were compared and adiponectin was correlated with body mass index, total body fat percentage and waist circumference. The aim of such division was more detailed analysis of correlation between adiponectin and obesity parameters. Subsequently, body mass index, total body fat percentage and waist circumference were pooled in both groups (treated and untreated with continuous positive airway pressure) and the resulting group was once again divided into two subgroups using the median body mass index. The subgroups were compared and adiponectin was correlated with body mass index, total body fat percentage and waist circumference. Additionally, adiponectin was partially

correlated with total body fat percentage and waist circumference, with the excluded impact of body mass index.

Statistical analysis of changes in time was performed, depending on the normal distribution of data, using either the Student's paired t-test or Wilcoxon paired test. In paired characteristics, data were compared only in those patients who were also investigated after one year. Interdependence of the parameters was evaluated by Spearman's correlation analysis. The normal distribution of data was verified by the Shapiro-Wilk test.

Results

There were no significant differences in sex ($p=0.648$), age ($p=0.848$) or serum adiponectin level ($p=0.483$) between the two groups of patients (both treated and untreated with continuous positive airway pressure). The treated patients had significantly lower serum adiponectin levels after one month ($p=0.036$) and one year ($p<0.001$), as compared with the baseline levels. In the control (untreated) patients, the decrease in serum adiponectin level after one year was not statistically significant ($p=0.168$). Comparison of statistical significance of the difference between the two groups showed that the difference in the decrease was not statistically significant ($p=0.399$).

Both after one month and one year of continuous positive airway pressure therapy, all obstructive sleep apnoea parameters improved (all $p<0.0001$). There were no statistically significant differences in serum adiponectin levels according to obstructive sleep apnoea severity initially ($p=0.684$), after one month ($p=0.300$) or after one year ($p=0.483$). Interestingly, there was statistically significant weak negative correlation between serum adiponectin levels and sleep time with oxygen saturation below 90% after one year of continuous positive airway pressure therapy ($p=0.021$, $r=-0.272$), with no significant difference after one month.

In the control group, there was no statistically significant change in obstructive sleep apnoea parameters after one year and no statistically significant correlation between serum adiponectin levels and obstructive sleep apnoea severity initially ($p=0.639$) and after one year ($p=0.951$). There was weak negative correlation with the mean nocturnal saturation after one year ($p=0.029$; $r=-0.305$).

The results suggest that none of the obesity parameters are changed by continuous positive airway pressure therapy. Correlation between body mass index, total body fat

percentage or waist circumference and serum adiponectin levels was not statistically significant in any of the measurements in both groups.

When the groups were divided into subgroups using the median body mass index, significant positive correlation was revealed between serum adiponectin levels and total body fat percentage after one year of continuous positive airway pressure therapy ($r=0.414$, $p=0.017$) in patients with body mass index greater than the median body mass index after one year. The other correlations between adiponectin and obesity parameters in the divided or pooled groups were not statistically significant.

Conclusions

The study showed no association between serum adiponectin levels and obstructive sleep apnoea severity. continuous positive airway pressure therapy was not found to have an impact on serum adiponectin levels. Inconsistent results were noted in correlation between serum adiponectin levels and the hypoxia levels. On the one hand, there was weak negative correlation between serum adiponectin levels and the mean oxygen saturation in the untreated group (increased serum adiponectin levels as a “protective factor” in the untreated group?); on the other hand, there was weak negative correlation between serum adiponectin levels and sleep time with oxygen saturation below 90% after one year of continuous positive airway pressure therapy. Neither changes in obesity parameters resulting from continuous positive airway pressure therapy nor correlation between adiponectin levels and obesity parameters were demonstrated. The exception is significant positive correlation between serum adiponectin levels and total body fat percentage after one year of continuous positive airway pressure therapy in the subgroup with obesity over the median body mass index after one year in the group treated with continuous positive airway pressure (changes in body fat distribution and decreased visceral obesity? the impact of medication for comorbidities?).

Given the results, it may be concluded that adiponectin is not a suitable biochemical marker of obstructive sleep apnoea control. The limitations of the study may be other analytical problems that have been discussed recently, and that individual comorbidities of obstructive sleep apnoea were not considered. Thus, further research may be needed.

10 Literatura

1. Šonka K a kol. Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku. 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2004.
2. Nevšímalová S, Šonka K. et al. Poruchy spánku a bdění. 2. vyd. Praha: Galén 2007.
3. Rechtschaffen A, Kales A et al. A manual of standardized terminology, techniques and scoring systém for sleep stages of human subjects. Washinton D.C.: NIH publication 1968.
4. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine 2007.
5. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous possitive airway pressure applied through the nose. Lancet 1981; 1: 862-865.
6. Fujita S, Conway W, Zorick F et al. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. Otolaryngol Head Neck Surg 1981; 89: 923-934.
7. Wright J, Sheldon T. Sleep apnoea and its impact on public health. Thorax 1998; 53: 410- 413.
8. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Amer J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1217-1239.
9. Šonka K, Slonková J. Spánková apnoe dospělého věku. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104: 643-656.
10. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365: 1046-1053.
11. Terán SJ, Jimenez GA, Cordero GJA. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. N Engl J Med 1999; 340: 847-851.
12. Barbe F, Pericas J, Muñoz A et al. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 18-22.
13. Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1407-1412.
14. Somers VK, White DP, Amin R et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an

- american heart association/american college of cardiology foundation scientific statement from the american heart association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing. *Circulation* 2008; 118: 1080-1111.
15. Lavie P, Lavie L, Herer P. All cause mortality in men with obstructive sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 27: 1-7.
 16. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms, and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156-178.
 17. Tkáčová R. Spánkové apnoe a ochorenia kardiovaskulárneho systému. Praha: Galén 2006.
 18. Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
 19. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1178-1384.
 20. Vanderveken OM, Hoekema A. How to treat patients that do not tolerate continuous positive airway pressure. *Breathe* 2010; 7: 157-167.
 21. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR et al. Practise parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 2006; 29: 240-243.
 22. Bradley TG, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82-93.
 23. Bradley TD, McNicholas WT, Rutheford R, Phillipson EA. Clinical and physiological heterogeneity of the central sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 217-221.
 24. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034-2041.
 25. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465–484.
 26. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 895–898.
 27. McNicholas WT. Sleep apnoea syndrome. *Breath* 2005; 1: 219-227.

28. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A et al. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993; 104: 781–787.
29. Report of a Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667–689.
30. Stradling JR. Handbook of sleep-related breathing disorders. Oxford: Oxford University Press 1995.
31. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8: 1161–1178.
32. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1880 –1887.
33. Deegan PC, Nolan P, Carey M, McNicholas WT. Effect of positive airway pressure on upper airway dilator muscle activity and ventilatory timing. *J Appl Fyziol* 1996; 81: 470-479.
34. Veale D, Rabec C, Labaan JP. Respiratory complications in obesity. *Breath* 2008; 4: 211-223.
35. Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep - disorder breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1673–1689.
36. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 583-602.
37. De Sousa AGP, Cercato C, Mancini MC et al. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Complications of obesity. *Obes Rev* 2008; 9: 1-15.
38. Krol RC, Knuth SL, Barlett D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 247-250.
39. Bonora M, Shields GI, Knuth SL et al. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 156-161.
40. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD et al. The familiar aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 682-687.
41. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545-1551.
42. Hobzová M. Familiární výskyt syndromu spánkové apnoe- kazuistika. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2007; 4(2): 35-39.
43. Riha RL. Genetic aspects of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome.

- Somnologie 2006; 10: 101-112.
44. Carmelli D, Bliwise DL, Swan GE et al. Genetics factors in self-reported snoring and excessive daytime sleepiness: a twin study: *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 949- 952.
 45. Carmelli D, Colrain IM, SwanGE et al. Genetic and environmental influences in sleep - disordered breathing in older male twins. *Sleep* 2004; 27: 917-922.
 46. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disorder breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
 47. Duran J, Esnaola S, Rubio R et al. Obstructive sleep apnea- hypopnea and related clinical features in a population- based sample of subjects aged 30 to 70 year. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
 48. Ye L, Pien GW, Weaver TE. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2009; 10: 1075-1084.
 49. Šonka K. Poruchy spánku ve stáří. *Intern Med* 2004; 1: 34–36.
 50. Lindberg E. Epidemiology of OSA. In: *European Respiratory Monograf No 50*. Sheffield: ERS Journals Ltd. 2010: 51-68.
 51. Young T, Finn L, Peppard P et al. Sleep-disordered-breathing and mortality: Eighteen - year follow - up of Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071-1078.
 52. Marín MJ, Carrizo SJ, Vicente E et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
 53. Resta O, Foschino-Barbara MP, Legari G et al. Sleep related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 669-675.
 54. Scharf SM, Seiden L, DeMore J et al. Racial differences in clinical presentation of patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2004; 8: 173-183.
 55. Hobzová M, Nakládalová M, Kolek V. Syndrom obstrukční spánkové apnoe a zdravotní způsobilost k práci. *Pracov Lék* 2008; 60(1): 17-21.
 56. Flemons W. American Academy of Sleep Medicine Task Fors: Sleep-related breathing disorders in adults: recommendation for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
 57. Lavie P, Herer P, Peled R et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18: 149-157.
 58. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness

- Scale. Sleep 1991; 14: 540-545.
59. Šonka K. Měření nadměrné denní spavosti nemocných se spánkovým apnoickým syndromem a korelace s výsledky MESAM 4. Cesk Slov Neurol N 1995; 58/91: 236-239.
 60. Martínez-García MA, Serra CP. Is sleep apnoea a specialist condition? The role of general practitioners. Breathe 2010; 7: 145-156.
 61. Šonka K, Jakoubková M, Paul K. Vyšetřování poruch spánku a bdění. In: Nevšimalová S, Šonka K (eds). Poruchy spánku a bdění. 2. vyd. Praha: Galén 2007: 59-86.
 62. Šonka K, Nevšimalová S, Trefný M et al. Syndrom spánkové apnoe. Základní diagnostické a terapeutické možnosti. Čas Lék čes 1993; 132: 164-68.
 63. Donič V, Doničová V, Tomori Z et al. Moderné trendy v diagnostice spánkového apnoe. Stud Pneumol Phtiseol 1998; 58(3): 114-120.
 64. Šonka K. Nové indikace modafinilu. Farmakoterapie 2007; 3: 540-541.
 65. Ferguson KA et al. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. Sleep 2006; 29: 244-262.
 66. Foltán R. Maxilofaciální chirurgické postupy v terapii obstrukční spánkové apnoe. In Šonka K a kol. Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku. Praha: Grada 2004: 160-164.
 67. Massie CA, Hart RW, Peralez K et al. Effects of humidification on nasal symptoms and compliance in sleep apnea patients using continuous positive airway pressure. Chest 1999; 116: 403-408.
 68. Mortimore IL, Bradley PA, Murray JA et al. Uvulopalatopharyngoplasty may compromise nasal CPAP therapy in sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1759-1762.
 69. Siccoli MM, Pepperell JC, Kohler M et al. Effect of continuous positive airway pressure on quality of life in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. Data from a randomized controlled trial. Sleep 2008; 31: 1551-1558.
 70. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. Eur Respir J 2007; 29: 720-727.
 71. Hedner J, Darpo B, Ejnell H et al. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. Eur Respir J 1995; 8: 222-229.
 72. Sanner BM, Tepel M, Markmann A et al. Effect of continuous positive airway

- pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 2002; 15: 251-257.
73. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56: 508-512.
 74. Trefný M, Šonka K, Moráň M. et al. Péče o pacienty se syndromem spánkové apnoe v České republice. *Sborník* 2000; 101: 415-418.
 75. Lánský M, Čelakovský P, Dršata J et al. Syndrom spánkové apnoe- poznámky k problematice z pohledu ORL. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL*. 2007; 4 (2): 24-26.
 76. Rambousek P. Léčba obstrukční spánkové apnoe chirurgickými metodami a nejčastější chirurgická operativa v ORL oblasti. In Šonka K a kol. *Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku*. Praha: Grada 2004: 155-160.
 77. Klozar J, Záborský M., Plzák J. Chirurgická léčba chrápání a spánkového apnoického syndromu. *Postgraduální medicína* 2009; 11(1): 43-47.
 78. Klozar J. Jak odstranit chrápání? *Intern Med* 2011; 13(1): 51-53.
 79. Kamami YV. Outpatient treatment of sleep apnea syndrome with CO₂ laser, LAUP: laser assisted UPPP results on 46 patients. *J Clin Laser Med Surg* 1994; 12: 215-219.
 80. Kern RC, Cutler DI, Reid KJ et al. Laser - assisted uvulopalatoplasty and tonsillectomy for management of obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 2003; 113: 1175-1181.
 81. Erler T (ed). *Schlafmedizin für MTA. Grundlagen und Praxis*. München: Dusterl - Verlag Dr. Karl Feistle 2005: 83-90.
 82. Vyskočilová J. Poruchy dýchání ve spánku. *Postgraduální medicína* 2006; 8: 664-667.
 83. Vyskočilová J. Spánek, apnoe a chronická obstrukční plicní nemoc. In: Šonka K a kol. *Apnoe a další poruchy dýchání ve spánku*. Praha: Grada Publishing 2004: 193-197.
 84. Fletcher EC. Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung* 1990; 168: 751-761.
 85. Fabri LM, Rabe FK. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome. *Lancet* 2007; 370: 797-799.
 86. Hobzová M, Žurková M. Koexistence obstrukční spánkové apnoe a CHOPN. *Medical Tribune* 2011; 7(6): C3.
 87. Grote L, Sommerayer D. Early atherosclerosis and cardiovascular events. . In:

- European Respiratory Monograf No 50. Sheffield: ERS Journals Ltd. 2010: 174-188.
88. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009; 33: 1467-1484.
 89. Savransky V, Nanayakkara A, Li J et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1290-1297.
 90. Bayram NA, Ciftci B, Keles T et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 month after CPAP treatment. *Sleep* 2009; 32: 1257-1263.
 91. Szabóová E, Tomori Z, Donič V et al. Sleep apnoea inducing hypoxemia in associated with early signs of carotid atherosclerosis in males. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 155(2): 121-127.
 92. Lavie L. From oxidative stress to cardiovascular risk in obstructive sleep apnoea. *Somnologie* 2006; 10: 113-119.
 93. Lavie L. Oxidative stress and inflammation in OSA. In: *European Respiratory Monograf No 50*. Sheffield: ERS Journals Ltd. 2010: 360-380.
 94. Lui MM, Lam JC, Mak HK et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest* 2009; 135: 950-956.
 95. Jelic S, Lederer DJ, Adams J et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010; 121: 1014-1021.
 96. Mucska I. Kardiovaskulárne prejavy syndrómu spánkového apnoe. *Neinvaz kardiol* 1993; 2: 240-250.
 97. Sovová E, Hobzová M, Sova M et al. Syndrom obstrukční spánkové apnow a kardiovaskulární komplikace – úloha mezioborové spolupráce. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106: 650-655.
 98. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 128–133.
 99. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.
 100. Bonsignore MR, Battaglia S, Zito A et al. Sleep apnoea and systemic hypertension. In: *European Respiratory Monograf No 50*. Sheffield: ERS Journals Ltd. 2010: 150-173.
 101. Pankow W, Nebe B, Lies a et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997; 112: 1253-1258.
 102. Barbé F, Durán-Catolla J, Capote F et al. Long-term effect of continuous positive

airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718-726.

103. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crossthwaite N et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204–210.
104. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA et al. Randomized placebo - controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea – hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-348.
105. Morán M, Kadaňka Z, Blatný M. Kvalita spánku pacientů se syndromem spánkové apnoe a její ovlivnění léčbou trvalým přetlakem, vztah k hypertenzní chorobě. *Čes Slov Neurol N* 2000; 63/96: 209-214.
106. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757-764.
107. Cutler MJ, Haman AL, Haman MH et al. Sleep apnea: from the nose to the heart. *J. Am Board Fam Pract* 2002; 15: 128-141.
108. Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H et al. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 72-77.
109. Bixler EO, Vgontas AN, Lin HM. et al. Association of hypertension and sleep - disorder breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2289-2295.
110. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug resistant hypertension. *Hypertension* 2001; 19: 2271-2277.
111. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P et al. Undiagnosed sleep - disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1227-1233.
112. Goncalves SC, Martinez D, Gus M et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007; 132: 1858-1862.
113. Drager LF, Diegues - Silva L, Diniz PM et al. Obstructive sleep apneas, masked hypertension and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens* 2010; 23: 249-254.
114. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effect of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 103-107.
115. Diemsdale J.E, Loreto J.S, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on

- blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000; 35(1): 144-147.
116. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ et al. Age - dependent associations between sleep – disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Study. *Circulation* 2005; 111: 614-621.
 117. Tamisier R, Pépin JL, Rémy J et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011; 37: 119-128.
 118. Pépin JTL, Tamisier R, Barone –Rochette G et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 954-960.
 119. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C et al. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-1087.
 120. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long - term follow - up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596-602.
 121. Lüthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 19-31.
 122. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J et al. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1274-1280.
 123. Milleron O, Pilliere R, Foucher A et al. Benefits of obstructive sleep apnea treatment in coronary artery disease: a long term follow - up study. *Eur Respir J* 2004; 25: 728-734.
 124. Lee CH, Khoo SM, Tai BC et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009; 135: 1488-1495.
 125. 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: 910-916.
 126. Mucska I. Szindróm spánkového apnoe. *Iatrike techne* 2003; 1: 46-51.
 127. 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.
 128. Naughton MT, Andreas S. Sleep apnoea in chronic heart failure. In: *European*

Respiratory Monograf No 50. Sheffield: ERS Journals Ltd. 2010: 396-398.

129. Schulz R, Blau A, Borgel J et al. Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J* 2007; 29: 1201-1205.
130. Wang H, Parker JD, Newton GE et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
131. Kaneko Y, Floras JS, Usui K et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-1241.
132. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M et al. Obstruktive sleep apnea syndrome. More insights on structural and functional cardiac alterations, and the effect of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1433-1439.
133. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S et al. Effects of CPAP on right myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Respir Res* 2006; 7: 22.
134. Sovová E, Hobzová M, Zapletalová J et al. Funkce pravé komory srdeční a výskyt plicní hypertenze u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104: 293-297.
135. Valham F, Mooe T, Rabben T et al. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008; 118: 955-960.
136. Arzt M, Young T, Finn L et al. Asociation of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447-1451.
137. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1021- 1025.
138. Basseti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep disordered breathing and acute ischemic stroke – diagnosis, risk faktors, treatment, evolution and long - term clinical outcome. *Stroke* 2006; 37: 967-972.
139. Dziewas R, Ritter M, Boentert M et al. Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 122-136.
140. Parra O, Arboix A, Montserrat JM et al. Sleep related breasing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 267-272.
141. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297-301.
142. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martinez L. et al. Continuous

positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36-41.

143. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European Heart Journal* 2004; 25: 735-741.
144. Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The metabolic syndrome. *The Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
145. Xydakis AM, Case CC, Jones PH et al. Adiponectin, inflammation and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals. The impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2697-2703.
146. Lam JC-M, Lui MM-S, Ip MS-M. Diabetes and metabolic aspects of OSA. In: *European Respiratory Monograph No 50*. Sheffield: ERS Journals Ltd. 2010: 189-215.
147. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 15: 207-217.
148. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL et al. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53(Suppl 3): S25-28.
149. Basta M, Vgontzas AN. Metabolic abnormalities in obesity and sleep apnea are in continuum. *Sleep Med* 2007; 8: 5-7.
150. Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009; 34: 243-260.
151. Lam J, Ip M. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 484-489.
152. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: S62-S67.
153. Ip MS, Lam B, Nf MM et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676.
154. Tkacova R, Dorkova Z. Clinical presentations of OSA in adults. In: *European Respiratory Monograph No 50*. Sheffield: ERS Journals Ltd. 2010: 86-103.
155. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008; 134: 686-692.
156. Kent BD, McNicholas WT. Overview of basic mechanisms of cardiovascular disease in OSA. In: *European Respiratory Monograph No 50*. Sheffield: ERS Journals Ltd.

2010: 340-359.

157. Blažejová K, Šonka K, Škodová Z et al. Prevalence obezity, hypertenze a kouření u pacientů se syndromem spánkové apnoe - srovnání s českou populací. *Čas Lék Česk* 2000; 139(11): 339-342.
158. Szabóová E, Tomori Z, Gonsorčík J et al. Tradičné rizikové faktory aterosklerózy u pacientov so syndrómom obštrukčného spánkového apnoe - hypopnoe. *Vnitř Lék* 2008; 54(4): 352-360.
159. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet and physical activity - based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(4): 688-696.
160. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med* 2009; 121: 21-33.
161. Novotný D, Vaverková H, Karásek D et al. Adiponektin - parametr s protizánětlivým a protiaterogenním potenciálem. *Klin Biochem Metab* 2008; 16(37): 171-177.
162. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 329-339.
163. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia and the endocrine and signalling role of white adipose tissue. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 267-276.
164. Ye J, Gao Z, Yin J et al. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1118-E1128.
165. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes* 2009; 58: 718-725.
166. Magalang UJ, Cruickshank JP, Rajjapan R et al. Intermittent hypoxia suppresses adiponectin secretion by adipocytes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 129-134.
167. Ip MS, Lam KS, Ho C et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-586.
168. Atwood CW. Sleep-related hypoventilation: the evolving role of leptin. *Chest* 2005; 128: 1079-1081.
169. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22: 251-257.
170. Tokuda F, Sando Y, Matsui H et al. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Inter Med* 2008; 47:

1843-1849.

171. Lam DC-L, Xu A, Lam KS-L et al. Serum adipocyte-fatty acid binding protein level is elevated in severe OSA and correlates with insulin resistance. *Eur Respir J* 2009; 33: 346-351.
172. Lavie L, Polotsky V. Cardiovascular aspects in obstructive sleep apnea syndrome - molecular issues, hypoxia and cytokine profiles. *Respiration* 2009; 78: 361-370.
173. Guzik TJ, Mangalat D, Korbust R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(4): 505-528.
174. Kadowaki T, Yamanouchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439-451.
175. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1489-1496.
176. Stejskal D, Růžička V, Adamovská S et al. Adiponectin concentration as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Pap* 2003; 147: 63-69.
177. Horáková D, Stejskal D, Pastucha D. Potential markers of insulin resistance in healthy vs obese and overweight subjects. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010; 154: 245-250.
178. Wolf AM, Wolf D, Rumphold H et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1 RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 630-635.
179. Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S et al. Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E778- E784.
180. Carneiro G, Togeiro SM, Ribeiro-Filho FF et al. Continuous positive airway pressure therapy improves hypo adiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 537-542.
181. Makino S, Handa H, Suzukawa K et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 12-19.
182. McArdle N, Hillman D, Beilin L et al. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 190-195.
183. Wolk R, Svatikova A, Nelson CA et al. Plasma levels of adiponectin, a novel

- adipocyte - derived hormone, in sleep apnea. *Obes Res* 2005; 13(1): 186-190.
184. Ursavas A, Licol YO, Nalci N et al. Ghrelin, leptin, adiponectin and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Thoracic Medicine* 2010; 5(3): 161-165.
 185. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007; 8: 12-17.
 186. Ryo M, Nakamura T, Kihara S et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-981.
 187. Kim J, Lee CH, Park CS et al. Plasma levels of MCP-1 and adiponectin in obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136 (9): 896-899.
 188. Kohler M, Ayers L, Pepperell JC et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 67-73.
 189. Lam JCM, Xu AM, Tam S et al. Hypoadiponectinemia is related to sympathetic activation and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31: 1721-1727.
 190. Masserini B, Morpurgo PS, Donadio F et al. Reduced levels of adiponectin in sleep apnea syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 700-705.
 191. Kanbay A, Kokturk O, Ciftci TU et al. Comparison of serum adiponectin and tumor necrosis factor- α levels between patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2008; 76: 324-330.
 192. de Lima AMJ, Franco CMR, de Castro CMB et al. Effects of nasal positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2010; 79: 370-376.
 193. Zhang XL, Yin KS, Wang H et al. Serum adiponektin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiration* 2006; 73: 73-77.
 194. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730-1737.
 195. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62: 969-974.
 196. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919.
 197. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T et al. Adiponectin: more than just another fat

- cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450.
198. Harsch IA, Wallaschofski H, Koebeinck C et al. Adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: course and physiological relevance. *Respiration* 2004; 71: 580-586.
 199. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta* 2007; 380: 24-30.
 200. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003; 23: 85-89.
 201. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L et al. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med* 2007; 167 (14): 1510-1517.
 202. Saely CH, Risch L, Hoefle G et al. Low adiponectin is independently associated with both the metabolic syndrome and angiographically determined coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2007; 383: 97-102.
 203. Poehls J, Wassel Ch, Harris TB. Association of adiponectin and mortality in older adults: health ABC study. *Diabetologia* 2009; 2: 591-595.
 204. Stejskal D, Bartek J. Adiponectin in patients with various stages of coronary heart disease – comparison of its concentration in coronary arteries and peripheral venous circulation. *Biomed Pap* 2003; 147: 161-167.
 205. Vaverková H, Karásek D, Novotný D et al. Positive association of adiponectin with soluble vascular cell adhesion molecule VCAM-1 levels in patients with vascular disease or dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2008; 197: 725-731.
 206. Tomoda KI, Yoshikawa M, Itoh T. Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD. *Chest* 2007; 132 (1): 135-140.
 207. Degawa-Yamauchi M, Moss KA, Bovenkock JG et al. Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: Effects of adiposity, glucocorticoids and tumor necrosis factor α . *Obes Research* 2005; 13: 662-669.
 208. Galuszka J, Zmeškal P, Táborský M, Buriánková I, Hobzová M, Langová K: Prospective evaluation of autonomic functions in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) treated by continuous positive airway pressure (CPAP). *Clin Auton Res* 2010; 20: 131.

11 Seznam publikací a přednášek

1. Práce související s disertační prací

Publikace - původní práce

1. Sovová E, **Hobzová M**, Zapletalová J, Kolek V, Lukl J. Funkce pravé komory srdeční a výskyt plicní hypertenze u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe. Cesk Slov Neurol N 2008; 71/104: 293-297. **IF-0,037**
2. **Hobzová M**, Sovová E, Stejskal D, Zapletalová J, Kolek V. Vliv noční saturace kyslíku a zástav dechu ve spánku u obstrukční spánkové apnoe na hladinu adiponektinu. Stud Pneumol Phtiseol 2011 – v tisku (prošel recenzním řízením a byl přijat k publikaci v č.2)

Publikace - přehledné, souborné práce

3. Sovová E, **Hobzová M**, Sova M, Pastucha D. Syndrom obstrukční spánkové apnoe a kardiovaskulární komplikace - úloha mezioborové spolupráce. Cesk Slov Neurol N 2010; 73/106: 650-655. **IF-za rok 2010 dosud neurčen**
4. Sovová E, **Hobzová M**, Kolek V, Lukl J. Syndrom spánkové apnoe z pohledu kardiologa. Kardiolog. Rev 2004; 4: 151-155.
5. **Hobzová M**, Kolek V. Kazuistiky syndromu spánkové apnoe. Kazuistiky v pneumologii 2005; 2(2): 20-23.
6. **Hobzová M**. Syndrom spánkové apnoe. Zdrav Nov 2006; 55(18), příloha Lék Listy 9: 32-33.
7. **Hobzová M**. Familiární výskyt syndromu spánkové apnoe- kazuistika. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 2007; 4 (2): 35-39.
8. **Hobzová M**, Nakládalová M, Kolek V. Syndrom obstrukční spánkové apnoe a zdravotní způsobilost k práci. Pracov Lék 2008; 60 (1): 17-21.
9. **Hobzová M**. Obstrukční spánková apnoe jako rizikový faktor pro dopravní nehody řidičů z povolání. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 2009; 6 (4): 39-44.

10. **Hobzová M.** Syndrom obstrukční spánkové apnoe. Interní medicína pro praxi 2010; 12 (3): 148-151.
11. Sovová E, **Hobzová M**, Sova M, Kolek V, Buriánková I, Zmeškal P. Výskyt symptomů a rizikových faktorů syndromu obstrukční spánkové apnoe u pacientů vyšetřených pro srdeční arytmie pomocí Holterovy monitorace EKG. Prakt. Lék. 2010; 90 (8): 469-471.
12. **Hobzová M**, Žurková M. Koincidence obstrukční spánkové apnoe a CHOPN. Medical Tribune 2011; 7 (6): C3.
13. Sovová E, Sova M, **Hobzová M**, Kamínek M, Kolek V, Táborský M, Ostránský J. Complicated course of ischemic heart disease in a patient with obstructive sleep apnea. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011; 155: 51-54.

Kapitoly v monografiích

1. Kolek V, **Hobzová M.** Syndrom spánkové apnoe. In Pneumologie pro magistry a bakaláře. V. Kolek a kol. Olomouc. Vydavatelství UP v Olomouci, lékařská fakulta 2005: 66-67.
2. **Hobzová M**, Sovová E. Syndrom spánkové apnoe. In: Štejfá M. a kol. Kardiologie. 3. přepracované a doplněné vydání Praha. Grada 2006: 449-453.

Publikovaná abstrakta

1. **Hobzová M**, Sovová E, Kolek V, Skála T, Hutýra M. Obstructive sleep apnea syndrome – the evaluation of right ventricular function in moderate -severe patients. Eur Respir J 2008; 32(52) Suppl: 131. **IF-5,545**
2. **Hobzová M**, Sovová E, Sova M, Zmeškal P, Kolek V, Langová K. Prevalence of metabolic syndrome in patient with hypertension and obstructive sleep apnea. Eur Respir J 2009; 34(53) Suppl: 648. **IF-5,527**
3. **Hobzová M**, Sovová E, Sova M, Langová K, Kolek V. The influence of treatment by continuous positive airway pressure (CPAP) on heart function. Sleep Medicine 2009; 10 (2) Suppl: S 82-83. **IF-3,699**

4. **Hobzová M**, Sovová E, Sova M, Zapletalová J, Zmeškal P, Kolek V, Táborský M. The influence of continuous positive airway pressure on blood pressure compensation and antropometric parameters in patients with treated hypertension. Journal of Sleep Research 2010; 19 (2) Suppl: 374. **IF-3,500**
5. Galuszka J, Zmeškal P, Táborský M, Buriánková I, **Hobzová M**, Langová K: Prospective evaluation of autonomic functions in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) treated by continuous positive airway pressure (CPAP). Clin Auton Res 2010; 20: 131. **IF-1,278**
6. **Hobzová M**, Kolek V. Kazuistiky syndromu spánkové apnoe. Nitra. Respiro 2004, 6 (1) Suppl: 11.
7. **Hobzová M**, Kolek V. Kazuistiky syndromu spánkové apnoe. Neurofyzilogický kongres, 2004, Srní. Sborník: 20.
8. **Hobzová M**, Kolek V. Kazuistiky syndromu spánkové apnoe. XIII. Moravskoslezské dny, 2004, Brno. Sborník abstrakt: 8.
9. Vidlářová M, **Hobzová M**, Marešová K. Floppy eyelid syndrom a syndrom obstrukční spánkové apnoe (kazuistika). 3. bilaterální česko-slovenské oftalmologické sympozium s mezinárodní účastí. Poděbrady, 22.-24.9.2005 Sborník abstrakt: 77-78.
10. **Hobzová M**. Familiární výskyt syndromu spánkové apnoe- kazuistika. VII. český a II. česko- slovenský sjezd o spánku. Brno, 4.-5.11.2005. Sborník abstrakt: 29.
11. **Hobzová M**. Familiární výskyt obstrukčního syndromu spánkové apnoe. XIV. Moravskoslezské dny pneumologie Olomouc. Respirace 2005, 11 (2) Suppl: 32.
12. **Hobzová M**, Sovová E, Kolek V, Lukl J. Výskyt plicní hypertenze u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe. Sborník abstrakt. VIII. Český a III. Česko – slovenský sjezd spánkového lékařství. Hradec Králové, 2006. Sborník: 57.
13. **Hobzová M**, Galuszka J, Sovová E, Žurková M. Sledování reaktivity autonomního nervového systému u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe. IV. slovensko- český a IX. český kongres o spánku. 5.-6.10.2007, Martin, Slovensko. Sborník abstraktov: 1.
14. Galuszka J, **Hobzová M**, Sovová E, Zapletalová J, Lukl J. Impact of continuous positive airways pressure therapy on the heart rate variability parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Clin Auton Res 2007; 5 (17): 315.
15. Galuszka J, **Hobzová M**, Sovová E, Zapletalová J, Lukl J. Vliv léčby pomocí kontinuálního přetlaku v dýchacích cestách na parametry variability srdeční

- frekvence u pacientů se syndromem spánkové apnoe. Cor et Vasa 2007; 49 (4) Suppl: 26.
16. Sovová E, Lukl J, **Hobzová M**, Kolek V, Benešová I, Mejtská I, Nováková V, Hrachovinová Š. Výskyt plicní hypertenze u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe. Cor et Vasa 2007; 49 (4) Suppl: 104.
 17. Sovová E, **Hobzová M**, Kolek V, Lukl J. Funkce pravé komory srdeční u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe. Cor Vasa 2007; 49 (9) Kardio: K 282.
 18. Žurková M, **Hobzová M.**, Panáková S. Porovnání výsledků vyšetření jednorázovým testovacím zařízením pro spánkovou apnoe a polysomnografie. IV. slovensko- český a IX. český kongres o spánku. 5.-6.10.2007, Martin, Slovensko. Sborník abstraktů: 4.
 19. **Hobzová M**, Stejskal D, Zapletalová J, Sovová E, Kolek V, Žurková M. Sledování adipokinu u pacientů s obstrukčním syndromem spánkové apnoe léčených kontinuálním přetlakovým dýcháním. Abstrakta XIV. Kongresu Slovenskej a Českej pneumologickej a fizeologické společnosti, Bardejovské Kupele, Slovenská republika, 12.-15.6.2008: abstrakt č. 11.
 20. Sovová E, **Hobzová M**, Hutýra M, Skála T, Kolek V, Mejtská I, Nováková V, Lukl J. Funkce pravé komory srdeční u pacientů s různým stupněm obstrukční spánkové apnoe. Cor Vasa 2008; 50(7-8): Kardio: 137.
 21. **Hobzová M**, Stejskal D, Zapletalová J, Kolek V. Sledování vlivu léčby kontinuálním přetlakovým dýcháním u pacientů s obstrukčním syndromem spánkové apnoe na hladinu adiponektinu. XVII. Moravskoslezské dny pneumologie, Olomouc. 17.-18.10.2008. Sborník abstrakt: 15.
 22. **Hobzová M**, Galuska J, Zapletalová J, Sovová E. Vliv léčby kontinuálním pozitivním přetlakovým dýcháním u pacientů s obstrukčním syndromem spánkové apnoe na parametry variability srdeční frekvence. XVII. Moravskoslezské dny pneumologie, Olomouc, 17.-18.10.2008. Sborník abstrakt: 16.
 23. **Hobzová M**, Žurková M, Kolek V. Syndrom obstrukční spánkové apnoe u řidičů z povolání – kazuistiky. X. český a V. česko –slovenský sjezd spánkového lékařství, Plzeň, 6.-8.11.2008. Sborník abstrakt: 37.
 24. **Hobzová M**, Žurková M, Hubáčková L. Možnosti screeningu u spánkové apnoe. XVI. Luhačovické dny, Luhačovice, 27.-28.3.2009. Sborník abstrakt: 6.

25. **Hobzová M**, Žurková M. Screeningová vyšetření spánkové apnoe. Saegeling point 2009. Vzdělávací konference pro spánkové laboratoře. Spojení teorie a praxe, Hrotovice, 14.-16.5.2009. Sborník přednášek: 26.
26. **Hobzová M**, Kolek V. Obstrukční spánkové apnoe u řidičů – kazuistiky. XV. kongres České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti, Praha, 25.-28.6.2009. Sborník abstrakt: 20-21.
27. **Hobzová M**, Kolek V, Sovová E, Skála T, Hutýra M. Vztah tíže obstrukční spánkové apnoe k funkci pravé komory srdeční. Konference vědeckých prací studentů DSP 2009, Olomouc - abstrakta: 27-28 (II. místo).
28. Sovová E, **Hobzová M**, Sova M, Zmeškal P, Kolek V, Langová K. Výskyt metabolického syndromu u pacientů s obstrukční spánkovou apnoe. XXVI. konference české společnosti pro hypertenzi, XVIII konference pracovní skupiny preventivní kardiologie ČKS a XIV konference pracovní skupiny srdeční selhání ČKS. Mikulov, 1-3.10.2009. Sborník abstrakt: 49.
29. **Hobzová M**, Sovová E, Sova M, Langová K, Kolek V. Vliv léčby obstrukční spánkové apnoe pomocí kontinuálního přetlakového dýchání na srdeční funkce. XVIII. Moravskoslezské dny pneumologie, Ostrava, 9.-10.10.2009 – abstrakta.
30. Sovová E, **Hobzová M**, Sova M, Kolek V. Jenom chrápe? Kardiologické komplikace syndromu obstrukční spánkové apnoe. XI. český a VI. česko – slovenský sjezd spánkového lékařství, Ostrava, 15.-17.10.2009. Abstrakta přednášek: 12.
31. **Hobzová M**, Sovová E, Skála T, Hutýra M, Kolek V. Vliv tíže obstrukční spánkové apnoe na funkci pravé komory srdeční. XI. český a VI. česko –slovenský sjezd spánkového lékařství. Ostrava, 15.-17.10.2009. Abstrakta přednášek: 21.
32. **Hobzová M**, Kolek V, Žurková M. Spánková apnoe u noční hypertenze – výzkumný projekt pod záštitou ČARO. Sborník abstrakt XVII. Luhačovických dnů 2010: 8.
33. **Hobzová M**, Sovová E. Obstrukce dýchacích cest ve spánku spojená s hypertenzí ve vztahu k metabolickému syndromu. Pneumologie, phtiseologie a ošetřovatelství - sborník abstrakt XIV. Hradecké pneumologické dny 2010: 55-56.
34. **Hobzová M**, Stejskal D, Zapletalová J, Kolek V. Adiponektin jako marker kompenzace metabolického syndromu u pacientů léčených kontinuálním přetlakovým dýcháním pro syndrom obstrukční spánkové apnoe. Abstrakty XVI.

- kongresu slovenskej a českej pneumologickej a ftyzeologickej spoločnosti 2010: 163-165.
35. **Hobzová M**, Sovová E, Stejskal D, Zapletalová J, Kolek V. Sledování adiponektinu u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí a metabolickým syndromem léčených kontinuálním přetlakovým dýcháním. *Via practica* 2010; 7 (S5): 19.
 36. Žurková M, **Hobzová M**, Kolek V, Panáková S. Poruchy dýchání ve spánku u restriktivních plicních onemocnění. *Via practica* 2010; 7 (S5): 30.
 37. Sovová E, **Hobzová M**, Sova M, Langová K, Kolek V, Táborský M. Vliv léčby obstrukční spánkové apnoe pomocí CPAP na funkci srdce hodnocené pomocí TEI indexu levé a pravé komory a tissue doppler imaging. *Cor et Vasa* 2010; 52 (1) Suppl: A-297.
 38. Sovová E, **Hobzová M**, Sova M, Zapletalová J, Kolek V, Táborský M. Vliv léčby obstrukční spánkové apnoe pomocí CPAP na vybrané antropometrické ukazatele a ukazatele kompenzace krevního tlaku a závažnost obstrukční spánkové apnoe u pacientů s léčenou hypertenzí. *Cor et Vasa* 2010; 52 (9) Suppl: 574.
 39. Panáková S, **Hobzová M**, Žurková M. Spánek a CHOPN. *Via practica* 2010; 7 (S5): 36.
 40. **Hobzová M**, Sovová E, Stejskal D, Zapletalová J, Kolek V. Vliv léčby kontinuálním přetlakovým dýcháním u obstrukční spánkové apnoe na noční saturaci kyslíku, zástavy dechu ve spánku a hladinu adiponektinu. Sborník abstrakt XIX Moravskoslezských pneumologických dnů, Brno 2010: 37.
 41. **Hobzová M**, Žurková M. Koincidence obstrukční spánkové apnoe a CHOPN. Sborník abstrakt. XVIII. Luhačovické dny, Luhačovice 2011: 34-35.

Seznam přednášek/posterů (1. autor)

1. **Hobzová M**. Zkušenosti se spánkovou laboratoří ve FN Olomouc. Přednáškový večer kliniky plicních nemocí a tbc, Olomouc, 19.11.2003.
2. **Hobzová M**, Kolek V. Syndrom spánkové apnoe při hypertrofii Waldayerova lymfatického okruhu /kazuistika/ IX. dny RAPL aneb dny rinologie, alergologie, pneumologie, lázeňství. Karlova Studánka, 21.-24.1.2004.
3. **Hobzová M**, Kolek V. Kazuistiky syndromu spánkové apnoe. XII. Kongres České a Slovenské ftyzeologickej spoločnosti. Nitra, Slovensko, 17.-20.6.2004.

4. **Hobzová M**, Kolek V. Kazuistiky syndromu spánkové apnoe . XIII.Moravskoslezské dny. Brno, 22.-23.10.2004.
5. **Hobzová M**. Kazuistiky syndromu spánkové apnoe. 51. Neurofyziologický kongres. Srní, 3.-6.11.2004.
6. **Hobzová M**. Familiární výskyt obstrukčního syndromu spánkové apnoe. XIV. Moravskoslezské dny pneumologie. Olomouc, 14.-15.10.2005.
7. **Hobzová M**. Familiární výskyt syndromu spánkové apnoe- kazuistika. VII.český a II. česko- slovenský sjezd o spánku. Brno, 4.-5.11.2005.
8. **Hobzová M**. Naše zkušenosti se spánkovou laboratoří – zajímavá kazuistika. Mezikrajský seminář pneumologů. Soláň, 31.3.-1.4.2006.
9. **Hobzová M**. Obstrukční syndrom spánkové apnoe. Seminář pro praktické lékaře. Přerov, 4.10.2006.
10. **Hobzová M**. Spánková laboratoř ve FN Olomouc: Regionální seminář Kliniky psychiatrie a lék. psychologie LF UP Olomouc, Olomouc, 19.10.2006.
11. **Hobzová M**, Sovová E, Kolek V, Lukl J. Výskyt plicní hypertenze u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe. VIII. Český a III. Česko – slovenský sjezd spánkového lékařství. Hradec Králové, 2.-4.11.2006.
12. **Hobzová M**. Obstrukční syndrom spánkové apnoe a kardiovaskulární komplikace. XII. Dny rinologie, alergologie, pneumologie, praktického lékařství, lázeňství. Karlova Studánka, 17.-20.1.2007.
13. **Hobzová M**. Dosavadní výsledky a plán rozvoje Spánkové laboratoře. Odborný seminář Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc, 13.6.2007.
14. **Hobzová M**. Poruchy dýchání ve spánku v širších souvislostech. Diagnostické a terapeutické metody při insomniích. Přednáškové odpoledne pro praktické lékaře. Zlín, 4.6.2007.
15. **Hobzová M**. Poruchy dýchání ve spánku v širších souvislostech. Pracovní dopoledne SVL ČSL JEP, 16.6.2007, Olomouc.
16. **Hobzová M**. Souvislosti SAS a kardiovaskulárních chorob. Odborný seminář Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc, 20.12.2006.
17. **Hobzová M**, Galuszka J, Sovová E, Žurková M. Sledování reaktivity autonomního nervového systému u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe. IV. slovensko- český a IX . český kongres o spánku. 5.-6.10.2007, Martin, Slovensko.

18. **Hobzová M**, Galuszka J, Sovová E. Variabilita srdeční frekvence u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe. Odborný seminář Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc, 24.10.2007.
19. **Hobzová M**. Syndrom spánkové apnoe. Seminář III.interní kliniky LF UP a FN Olomouc. 1.4.2008.
20. **Hobzová M**, Galuszka J, Sovová E, Žurková M. Může léčba obstrukční spánkové apnoe ovlivnit autonomní nervový systém? XIII. Dny rinologie, alergologie, pneumologie, praktického lékařství, lázeňství. Karlova Studánka, 16.-19.1.2008.
21. **Hobzová M**, Stejskal D, Zapletalová J, Sovová E, Kolek V, Žurková M. Sledování adipokinu u pacientů s obstrukčním syndromem spánkové apnoe léčených kontinuálním přetlakovým dýcháním. XIV. Kongres Slovenskej a Českej pneumologickej a ftyzeologické společnosti. Bardejovské Kupele, Slovenská republika, 12.-15.6.2008.
22. **Hobzová M**, Stejskal D, Zapletalová J, Kolek V. Sledování vlivu léčby kontinuálním přetlakovým dýcháním u pacientů s obstrukčním syndromem spánkové apnoe na hladinu adiponektinu. XVII. Moravskoslezské dny pneumologie. Olomouc, 17.-18.10.2008.
23. **Hobzová M**, Galuska J, Zapletalová J, Sovová E. Vlivu léčby kontinuálním pozitivním přetlakovým dýcháním u pacientů s obstrukčním syndromem spánkové apnoe na parametry variability srdeční frekvence. XVII. Moravskoslezské dny pneumologie. Olomouc, 17.-18.10.2008.
24. **Hobzová M**, Žurková M, Kolek V. Syndrom obstrukční spánkové apnoe u řidičů z povolání – kazuistiky. X. český a V. česko –slovenský sjezd spánkového lékařství. Plzeň, 6.-8.11.2008.
25. **Hobzová M**, Žurková M, Hubáčková L. Možnosti screeningu u spánkové apnoe. XIV. Dny rinologie, alergologie, pneumologie, praktického lékařství, lázeňství. Karlova Studánka, 14.-17.1.2009.
26. **Hobzová M**, Žurková M, Hubáčková L.: Možnosti screeningu u spánkové apnoe. XVI. Luhačovické dny, Luhačovice, 27.-28.3.2009.
27. **Hobzová M.**, Hubáčková L. Screeningová vyšetření u spánkové apnoe. Moravský mezikrajský seminář. Olomouc, 3.- 4.4.2009.
28. **Hobzová M**, Žurková M. Screeningová vyšetření spánkové apnoe. Saegeling point 2009. Vzdělávací konference pro spánkové laboratoře. Spojení teorie a praxe. Hrotovice, 14.-16.5.2009.

29. **Hobzová M**, Kolek V. Obstrukční spánkové apnoe u řidičů – kazuistiky. XV. kongres České a Slovenské pneumologické a ftižeologické společnosti. Praha, 25.-28.6.2009.
30. **Hobzová M**, Kolek V, Sovová E, Skála T, Hutyra M. Vztah tíže obstrukční spánkové apnoe k funkci pravé komory srdeční. Konference vědeckých prací studentů DSP 2009. Olomouc, 8.-9.9.2009 (II.místo).
31. **Hobzová M**, Sovová E, Sova M, Langová K, Kolek V. Vliv léčby obstrukční spánkové apnoe pomocí kontinuálního přetlakového dýchání na srdeční funkce. XVIII. Moravskoslezské dny pneumologie. Ostrava, 9.-10.10.2009.
32. **Hobzová M**, Sovová E, Skála T, Hutyra M, Kolek V. Vliv tíže obstrukční spánkové apnoe na funkci pravé komory srdeční. XI. český a VI. česko –slovenský sjezd spánkového lékařství. Ostrava, 15.-17.10.2009 (I.místo).
33. **Hobzová M**, Kolek V, Žurková M. Spánková apnoe u noční hypertenze – výzkumný projekt pod záštitou ČARO. XVII. Luhačovické dny. Luhačovice, 26.-27.3.2010.
34. **Hobzová M**, Žurková M, Kolek V. Rozvoj spánkové medicíny a spánkové laboratoře ve FN Olomouc. Moravské mezikrajské dny. Soláň, 9.-10.4.2010.
35. **Hobzová M**, Sovová E. Obstrukce dýchacích cest ve spánku spojená s hypertenzí ve vztahu k metabolickému syndromu. XIV. Hradecké pneumologické dny. Hradec Králové, 23-24.4.2010.
36. **Hobzová M**. Poruchy spánku a CHOPN v ordinaci praktického lékaře. Vzdělávací kurz sdružení SPL ČR. Olomouc 12.5.2010.
37. **Hobzová M**, Stejskal D, Zapletalová J, Kolek V. Adiponektin jako marker kompenzace metabolického syndromu u pacientů léčených kontinuálním přetlakovým dýcháním pro syndrom obstrukční spánkové apnoe. XVI. Kongres slovenskej a českej pneumologickej a ftižeologickej spoločnosti. Bratislava, 17.-19.6.2010.
38. **Hobzová M**, Sovová E, Stejskal D, Zapletalová J, Kolek V. Sledování adiponektinu u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí a metabolickým syndromem léčených kontinuálním přetlakovým dýcháním. VII slovensko- český kongres spánkové medicíny s medzinárodnou účasťou. Bratislava, 15.-16.10.2010.
39. **Hobzová M**, Sovová E, Stejskal D, Zapletalová J, Kolek V. Vliv léčby kontinuálním přetlakovým dýcháním u obstrukční spánkové apnoe na noční

- saturaci kyslíku, zástavy dechu ve spánku a hladinu adiponektinu. XIX Moravskoslezské pneumologické dny. Brno, 8.-9.10.2010.
40. **Hobzová M**, Žurková M, Panáková S. Koincidence obstrukční spánkové apnoe a CHOPN. XVI. Dny RAPL. Karlova Studánka, 19.-23.1.2011.
41. **Hobzová M**, Žurková M. Koincidence obstrukční spánkové apnoe a CHOPN. XVIII. Luhačovické dny. Luhačovice, 25.-26.3.2011.
42. **Hobzová M**, Sovová E, Kolek V, Skála T, Hutýra M. Obstructive sleep apnea syndrome – the evaluation of right ventricular function in moderate-severe patients. European Respiratory Society Annual Congress 2008. Berlin, Německo, 4.-8.10.2008. Poster 834.
43. **Hobzová M**, Sovová E, Sova M, Langová K, Kolek V. Prevalence of metabolic syndrome in patient with hypertension and obstructive sleep apnea. European Respiratory Society Annual Congress 2009. Vienna, Austria. 12.-16.9.2009. Poster 3677.
44. **Hobzová M**, Sovová E, Sova M, Langová K, Kolek V. The influence of treatment by continuous positive airway pressure (CPAP) on heart function. 3rd International Congress on Sleep medicine, 12th Brazilian Congress on Sleep medicine. Sao Paulo, Brazil, 7.-11.11.2009. Poster.
45. **Hobzová M**, Kolek V, Stejskal D, Zapletalová J. Adiponektin jako marker zánětu u spánkové apnoe. Dny RAPPL, Karlova Studánka, 20.-24.1.2010. Poster.
46. **Hobzová M**, Sovová E, Sova M, Zapletalová J, Zmeškal P, Kolek V, Táborský M. The influence of continuous positive airway pressure on blood pressure compensation and anthropometric parameters in patients with treated hypertension. 20th Congress of European Sleep Research Society. Lisbon, Portugal. 14 – 18 September 2010. Poster.

2. Práce nesouvisející s tématem disertace

Publikace

1. **Hobzová M**, Kohnová I, Kolek V. Larvální toxokaróza s necharakteristickým průběhem – kazuistika. Klin. Farm.Farm. 2002; 15 (3-4): 15-16.

2. **Hobzová M**, Kolek V, Procházka V, Drašar V. Legionelové pneumonie- soubor nemocných z Fakultní nemocnice Olomouc. Stud Pneumol Phiseol 2007; 67 (4): 156-161.
3. **Hobzová M**, Kolek V. Nezapomínáme v diagnostice a léčbě pneumonií na legionelové pneumonie? Nozokomiální nákazy 2007; 6 (3): 19-29.
4. **Hobzová M**. Nárůst kardiovaskulárních chorob i úrazů. Medical-tribune 2006; 2(17) Příloha Kardiologie: 21.

Publikovaná abstrakta

1. **Hobzová M**, Kolek V, Kopřiva F. Diferenciální diagnostika chronické plicní eozinofilie. Olomouc, Respiration 2000, 6 (2) Suppl: 12.
2. **Hobzová M**, Kolek V, Král V, Vrba R, Petrová Z, Neoral Č, Fojtů H. Neobvykle rozsáhlý nitrohruční nádor. Olomouc, Stud Pneumol Phtizeol 2002; 62 (1) Suppl: 36.
3. Fojtů H, Zbořil V, Grygárková I, **Hobzová M**. Neobvyklá lokalizace metastázy bronchogenního karcinomu. Stud. Pneumol. Phtizeol. 2002; 62 (1) Suppl: 32.
4. **Hobzová M**, Kolek V. Plicní hemosideróza. XIV.Moravskoslezské dny pneumologie. Olomouc, Respiration 2005; 11 (2) Suppl: 37.
5. **Hobzová M**, Kolek V, Nekula J. Kostní tuberkulóza stále aktuální. VI. Hradecké pneumologické dny, Hradec Králové 2001. Hradec Králové, 2001. Sborník abstrakt.
6. Kohnová I, **Hobzová M**, Kolek V, Koukalová D. Larvální toxokaróza s necharakteristickým průběhem. Mikulov, 2001. Sborník abstrakt VI-česko-slov. Kongresu o infekčních chorobách s mezinárodní účastí: 31.
7. **Hobzová M**, Kohnová I, Kolek V. Larvální toxokaróza – plicní projevy. XI. moravskoslezské dny, Luhačovice 2001. Sborník: 50.
8. Vidlářová M, **Hobzová M**, Marešová K. Floppy eyelid syndrom a syndrom obstrukční spánkové apnoe (kazuistika). 3. bilaterální česko-slovenské oftalmologické sympozium s mezinárodní účastí. Poděbrady, 22.-24.9.2005. Sborník abstrakt: 77-78.
9. Kohnová I, **Hobzová M**, Koukalová D, Kolek V. Plicní forma toxokarózy. Atypické lidské helmintózy-seminář Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii

ČLS JEP, sekce lékařské parazitologie, Společnost infekčního lékařství ČLS JEP, Česká parazitologická společnost, Praha 7.2.2006. Sborník abstrakt: 16-17.

10. **Hobzová M**, Kolek V. Legionelové pneumonie – soubor nemocných z Fakultní nemocnice Olomouc. XIII. Kongres České a Slovenské pneumologické a ftyzeologické společnosti. Hradec Králové, 15.-18.6.2006. Novinky v pneumologii (sborník kongresu): 48-49.

Přednášky (1. autor)

1. **Hobzová M**, Kolek V, Palatka K. Neobvyklý případ chronické plicní eozinofilie. V. Rinologické dny, Karlova Studánka, 21.1.2000.
2. **Hobzová M**, Kolek V, Kopřiva F. Diferenciální diagnostika chronické plicní eozinofilie X. Moravskoslezské dny a III. česko-bavorské dny pneumologů, Olomouc, 8.-10.9.2000.
3. **Hobzová M**, Fojtů H, Kolek V. Dvojitá stenóza trachey – taktika léčby .VIII. Tománkovy dny, Karlova Studánka, 28.-30.1.2001.
4. **Hobzová M**, Fojtů H, Karásková J. Neobvyklý případ kostní tuberkulózy . Mezikrajský seminář, Soláň, 20.-21.4.2001.
5. **Hobzová M**, Kolek V, Nekula J. Kostní tuberkulóza stále aktuální. VI. Hradecké pneumologické dny, Hradec Králové, 24.-26.5.2001.
6. **Hobzová M**, Kohnová I, Kolek V. Larvální toxokaróza – plicní projevy. XI. moravskoslezské dny , Luhačovice 12.-13.10.2001.
7. **Hobzová M**, Kolek V, Král V, Vrba R, Petrová Z, Neoral Č, Fojtů H. Neobvykle rozsáhlý nitrohruční nádor. XI. Kongres Čs. a Slov. pneumologické a ftyzeologické společnosti. Olomouc, 20.-23.6.2002.
8. **Hobzová M**. Plicní hemosideróza. X. Dny RAPL. Karlova Studánka, 19.-22-1.2005.
9. **Hobzová M**. Přehled inhalačních systémů pro praktické lékaře – kontinuální vzdělávání praktických lékařů. Olomouc, 22.1.2005.
10. **Hobzová M.**, Kolek V. Současné aspekty hemosiderózy. Moravský mezikrajský seminář pro pneumology. Strážnice, 8.-9.4. 2005.
11. **Hobzová M**, Kolek V. Plicní hemosideróza. XIV. Moravskoslezské dny pneumologie. Olomouc, 14.-15.10.2005.

12. **Hobzová M.** Legionelové pneumonie. XI. Dny RAPL aneb dny rinologie, alergologie, pneumologie a lázeňství. Karlova Studánka, 18.-21.1.2006.
13. **Hobzová M, Kolek V.** Legionelové pneumonie – soubor nemocných z Fakultní nemocnice Olomouc. XIII. Kongres České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti. Hradec Králové, 15.-18.6.2006.
14. **Hobzová M, Procházka V, Vágnerová I, Drašar V.** Legionelové pneumonie ve FN Olomouc. Přednáškový večer spolku lékařů v Olomouci, 20.9.2006.
15. **Hobzová M, Kolek V.** Legionelové pneumonie v současnosti- olomoucká studie. XIV. Luhačovické dny, 16-17.3. 2007. Luhačovice.
16. **Hobzová M, Fojtů H, Kolek V.** Pneumonie- standardy, studie a realita. Slavnostní přednáškový večer Spolku lékařů v Olomouci. 25.4.2007, Olomouc.
17. **Hobzová M.** Legionelové pneumonie – kazuistiky nemocných z FN Olomouc.11 pracovní setkání „Antibiotická politika“ Soláň 2007. Soláň 7. - 9.6. 2007.

12 Seznam použitých zkratek

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACRP30	adipocyte complement – related protein of 30 kDa
A-FABP	adipocyte fatty acid-binding protein
AHI	apnoe/hypopnoe index (průměrný počet apnoí a hypopnoí za 1 hodinu spánku)
AP-1	activator protein 1
ATP III	Adult treatment panel III
autoCPAP	autotitrující se (inteligentní) CPAP
BiPAP	dvojúrovňový přetlak v dýchacích cestách (bilevel positive airway pressure)
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervová soustava
CPAP	trvalý přetlak v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure)
EEG	elektroencefalografie
EKG	elektrokardiogram
ELISA	imunoesej využívající navázaný enzym (enzyme – linked immunoassay)
EMG	elektromyografie
EOG	elektrookulogram
EPO	erytropoetin
ET-1	endotelin-1
FGF-21	fibroblast growth factor
GBP28	gelating binding protein 28kDa
HDC	horní dýchací cesty
HDL	high density lipoprotein
HIF1	hypoxií indukovaný faktor 1 (hypoxia-inducible factor 1)
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
ICAM	molekula zprostředkující mezibuněčnou adhezi - intracelulární adhezivní molekuly (intercellular adhesion molecule)

ICSD	Mezinárodní klasifikace poruch spánku a bdění (International classification of sleep disorders)
ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
KV	kardiovaskulární
LAUP	uvuloplastika prováděná laserem (laser assisted uvuloplasty)
LDL	low density lipoprotein
MetSy	metabolický syndrom
MSLT	test mnohočetné latence usnutí (multiple sleep latency test)
NF κ B	nukleární faktor kappa B
NREM	synchronní spánek (non rapid eyes movement)
ODI	index poklesů saturace hemoglobinu kyslíkem – průměrný počet poklesů za 1 hodinu (oxygen desaturation index)
ORL	otorinolaryngologie
OSA	obstrukční spánková apnoe (obstructive sleep apnoea)
OSAS	obstrukční spánkový apnoický syndrom (obstructive sleep apnoea syndrome)
PBEF	pre-B cell enhancing factor/visfatin
pCO ₂	arteriální parciální tlak kysličníku uhličitého
pO ₂	arteriální parciální tlak kyslíku
PSG	polysomnografie
REM	paradoxní spánek (rapid eyes movement)
RERA	probuzení/probouzecí reakce související se zvýšeným dýchacím úsilím (respiratory effort related arousal)
RFTA	radiofrekvenční termablace (radiofrequency thermal ablation)
RIA	radioimunoanalytická analýza
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
RPB-4	retinol binding protein-4
RTG	rentgen
SaO ₂	saturace kyslíku
TNF α	tumor necrosis factor alfa (faktor nekrotizující tumory)
UARS	syndrom zvýšeného odporu v horních cestách dýchacích (upper airway resistance syndrome)

UPPP	uvulopalatopharyngoplastika
VCAM	adhezí molekula vaskulárních buněk - vaskulární adhezivní molekuly (vascular cell adhesion molecule)
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)

13 Seznam tabulek a grafů

Tabulka 1 Vstupní antropometrické parametry souboru pacientů s OSA léčených CPAP.	47
Tabulka 2 Sérologické koncentrace adiponektinu, parametry OSA a antropometrické parametry při vstupním vyšetření a po měsíci léčby CPAP.	48
Tabulka 3 Sérologické koncentrace adiponektinu, parametry OSA a antropometrické parametry při vstupním vyšetření a po roce léčby CPAP.	49
Tabulka 4 Korelace sérové koncentrace adiponektinu s parametry OSA vstupně, po měsíci a po roce.	51
Tabulka 5 Závislost koncentrace adiponektinu v séru na tíži spánkové apnoe určené pomocí vstupní hodnoty AHI před léčbou CPAP.	52
Tabulka 6 Korelace adiponektinu s vybranými antropometrickými parametry obezity.	53
Tabulka 7 Korelace adiponektinu s BMI, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu při rozdělení celého souboru hodnotou mediánu BMI na dvě poloviny.	54
Tabulka 8 Vstupní antropometrické parametry pacientů s OSA neléčených CPAP.	56
Tabulka 9 Koncentrace adiponektinu v séru, parametry tíže spánkové apnoe a antropometrické parametry pacientů s OSA neléčených CPAP při vstupním vyšetření.	57
Tabulka 10 Sérologické koncentrace adiponektinu, parametry tíže spánkové apnoe a antropometrické parametry vstupně a po roce - párové charakteristiky.	58
Tabulka 11 Korelace adiponektinu s vybranými parametry OSA vstupně a po roce.	59
Tabulka 12 Závislost koncentrace adiponektinu v séru na tíži spánkové apnoe určené pomocí vstupní hodnoty AHI.	61
Tabulka 13 Korelace adiponektinu s vybranými antropometrickými parametry obezity.	61
Tabulka 14 Korelace adiponektinu a BMI, procentem tělesného tuku, obvodem pasu při rozdělení celého souboru hodnotou mediánu BMI na dvě poloviny.	62
Tabulka 15 Korelace mezi koncentrací adiponektinu v séru a BMI, procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu u nově vzniklého spojeného souboru pacientů vstupně a po roce.	64
Tabulka 16 Korelace adiponektinu s parametry obezity u spojeného souboru rozděleného hodnotou mediánu BMI na dvě poloviny.	64
Tabulka 17 Korelace koncentrace adiponektinu v séru s procentem celkového tělesného tuku a obvodem pasu s vyloučením vlivu BMI (adjustace na BMI) u spojeného souboru.	65
Tabulka 18 Porovnání statistické signifikance změn jednotlivých parametrů.	67
Graf 1 Změna sérové koncentrace adiponektinu.	50
Graf 2 Závislost mezi koncentrací adiponektinu v séru a procentem doby spánku v saturaci pod 90% SaO ₂ (p=0,021, r=- 0,272, Spearmanova korelační analýza).	51
Graf 3 Korelace mezi adiponektinem a procentem celkového tělesného tuku po roce léčby CPAP u skupiny s BMI ≤35,3 (medián hodnot BMI po roce) (r=0,067, p=0,700).	55
Graf 4 Korelace mezi adiponektinem a procentem celkového tělesného tuku po roce léčby u pacientů s BMI > 35,3 (tj. >medián hodnot BMI po roce) (r=0,414, p=0,017).	55
Graf 5 Korelace adiponektinu a průměrné saturace hemoglobinu kyslíkem vstupně, která není statisticky významná (r=-0,053; p=0,652).	60
Graf 6 Korelace adiponektinu a průměrné saturace hemoglobinu kyslíkem za hodinu spánku po roce, která je statisticky významná (r= -0,305, p=0,029).	60

Graf 7 Porovnání změny hodnoty adiponektinu v mediánech u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.	68
Graf č. 8 Porovnání změny hodnoty adiponektinu u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce- box graf.	68
Graf 9 Porovnání hodnot AHI v mediánech u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.	69
Graf 10 Porovnání hodnot AHI u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – box graf.	69
Graf 11 Porovnání mediánu hodnot desaturačního indexu (ODI) u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.	70
Graf 12 Porovnání hodnot ODI u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – box graf.	70
Graf 13 Porovnání změny hodnot průměrné noční saturace v mediánech u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.	71
Graf 14 Porovnání změny hodnot průměrné noční saturace u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – box graf.	71
Graf 15 Porovnání změny hodnot procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO ₂ v mediánech u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce.....	72
Graf 16 Porovnání změny hodnot procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO ₂ u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce- box graf.	72
Graf 17 Porovnání změny hodnoty mediánu Epworthské škály spavosti u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce- sloupcový graf.	73
Graf 18 Porovnání změny hodnot procenta doby spánku v saturaci pod 90% SaO ₂ u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce- box graf.	73
Graf 19 Porovnání změny hodnoty mediánu BMI u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.	74
Graf 20 Porovnání změny hodnoty BMI u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – box graf.	74
Graf 21 Porovnání změny hodnoty mediánu obvodu pasu u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.	75
Graf 22 Porovnání změny hodnoty obvodu pasu u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.	75
Graf 23 Porovnání změny hodnoty mediánu u procenta celkového tělesného tuku u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – sloupcový graf.	76
Graf 24 Porovnání změny hodnoty procenta celkového tělesného tuku u skupiny bez CPAP a skupiny léčené CPAP vstupně a po roce – box graf.	76

14 Seznam příloh

Příloha 1 . Epworthská škála spavosti	131
Příloha 2. Informovaný souhlas studie	132
Příloha 3. Pětiminutová část záznamu videopolysomnografie.....	133
Příloha 4. Pětiminutová část záznamu limitované polygrafie	134

Příloha 1 Epworthská škála spavosti (Johns,1991), převzato (Šonka,2004).

Dřímáte nebo usínáte v situacích popsaných níže? Nejde o pocit únavy. Tato otázka se týká Vašeho běžného života v poslední době. Jestliže jste následující situace neprožil, zkuste si představit, jak by Vás mohly ovlivnit.

Vyberte v následující škále číslo nejvhodnější odpovědi ke každé níže uvedené situaci.

- 0 – nikdy bych nedřímával, neusínal
- 1 – slabá pravděpodobnost dřímoty, spánku
- 2 – střední pravděpodobnost dřímoty, spánku
- 3 – silná pravděpodobnost dřímoty, spánku

Situace

Číslo odpovědi

Četba vsedě.....

Sledování televize.....

Nečinné sezení na veřejném místě.....

Při hodinové jízdě v autě jako spolujezdec.....

Při odpoledním ležení, když to okolnosti dovolují.....

Při hovoru vsedě.....

Vsedě, v klidu, po jídle, bez alkoholu.....

V automobilu stojícím několik minut v dopravní zácpě.....

Součet.....

Příloha 2 Informovaný souhlas studie.

Spánková laboratoř Kliniky plicních nemocí a tbc FN a LF UP Olomouc

Informovaný souhlas studie: Obstrukční spánková apnoe a její vliv na kardiovaskulární parametry a parametry metabolického syndromu.

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) je nejčastější a nejvýznamnější porucha dýchání ve spánku, a to z hlediska výskytu onemocnění i úmrtí na ně. OSA je charakterizována výskytem více než 5 apnoicko- hypopnoických pauz (zástav dechu či omezení dechu na 50 a více %, které trvá nejméně 10 sekund) za jednu hodinu trvání spánku.

Typickými příznaky je chrápání s apnoickými pauzami při spánku, nadměrná denní spavost, která je důsledkem opakovaných mikroprobuzení a fragmentace spánku, mikrosnáňky a usínání při monotónní činnosti, které vedou k častějším úrazům a autohaváriím. U pacientů dochází k poruše koncentrace, zhoršení výbavnosti paměti, snížení intelektuálních schopností a zhoršení pracovního výkonu, k depresivnímu ladění, ranním bolestem hlavy, bývá ranní únava s pocitem nevyspání, jsou častějši poruchy potence a časté noční močení.

V poslední době je věnována velká pozornost vlivu OSA na vznik kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Bylo prokázáno, že OSA je nezávislý faktor pro vznik arteriální hypertenze, je znám jeho vliv na selhání srdeční, souvislosti s výskytem cévní mozkové příhody a výskytem srdečních arytmií.

Tato studie je věnována zjištění vlivu OSA na kardiovaskulární parametry a parametry metabolického syndromu. V rámci hospitalizace a ambulantního sledování bude u Vás provedeno biochemické vyšetření (odběr krve ze žíly k vyšetření) k vyšetření ovlivnění Vašeho metabolismu, dále echokardiografické vyšetření (vyšetření srdce ultrazvukem), vyšetření pomocí spektrální analýzy (zjištění variability srdeční frekvence), jedná se o neinvazivní, nebolestivá vyšetření. V případě nutnosti vyloučení nočního vzestupu tlaku či špatně nastavitelné terapie hypertenze bude provedeno monitorování tlaku po dobu 24 hodin (Holter TK). Všechna tato vyšetření jsou neinvazivní k určení rizika srdečně cévních onemocnění. Vstupem do studie nepodstupujete žádné mimořádné zdravotní riziko.

Vyšetření jsou součástí standartního kvalitního vyšetřovacího postupu. Studie spočívá pouze v tom, že údaje z Vašeho vyšetření budou anonymně zpracovány ke statistickému vyhodnocení. Přesetření bude po měsíci a po roce používání terapie pomocí přetlakového dýchání, nebo po roce v případě, kdy pojišťovna přetlakové dýchání zatím neschválí.

Cílem studie je zjistit vliv terapie na ovlivnění Vašeho metabolismu a funkci Vašeho srdce a podle zjištěných údajů adekvátně upravit Vaši terapii.

Prohlašuji tímto, že jsem byl adekvátně poučen o daných vyšetřeních, o možných komplikacích a alternativách, že jsem se mohl zeptat na všechny otázky a že po tomto poučení se zařazením do výše uvedené studie

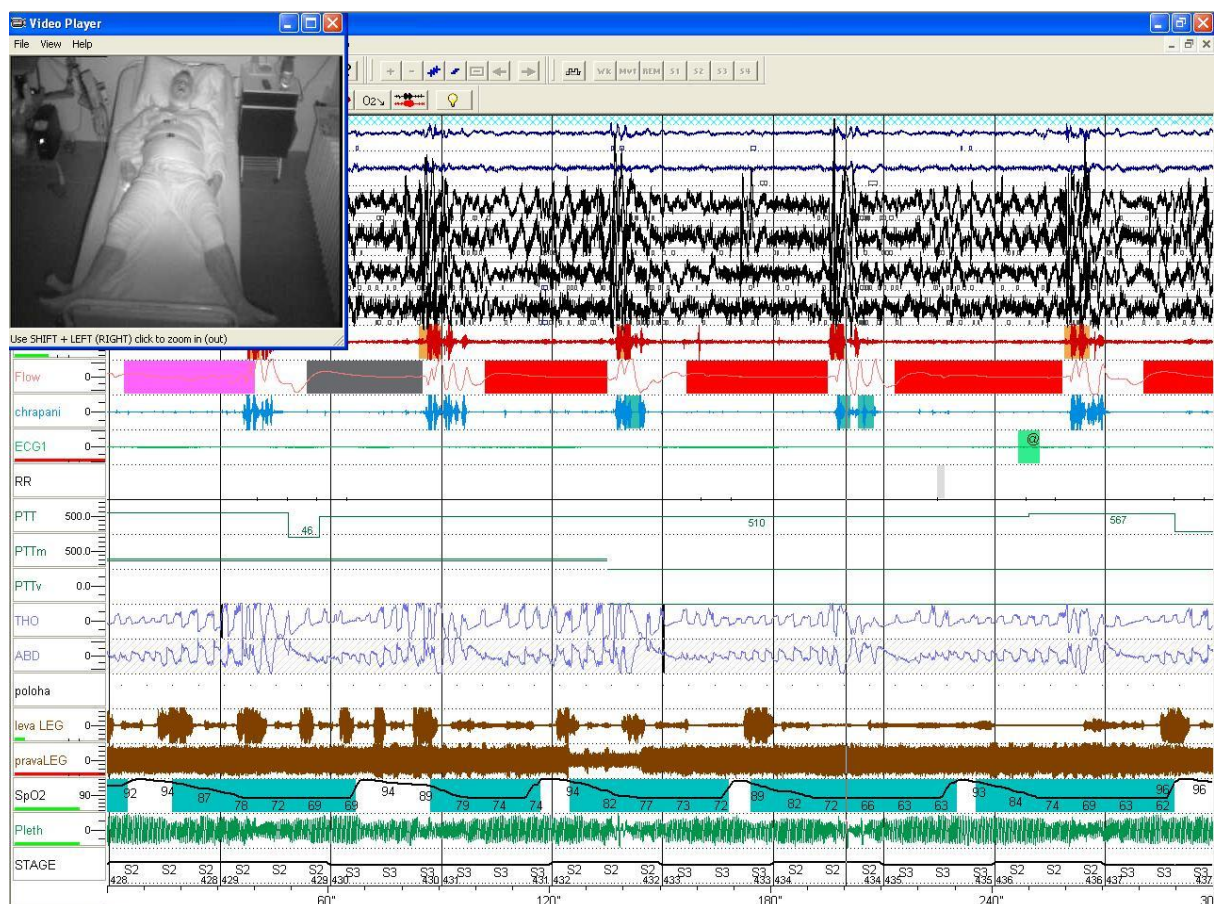
souhlasím.....

jméno příjmení

datum zařazení do studie

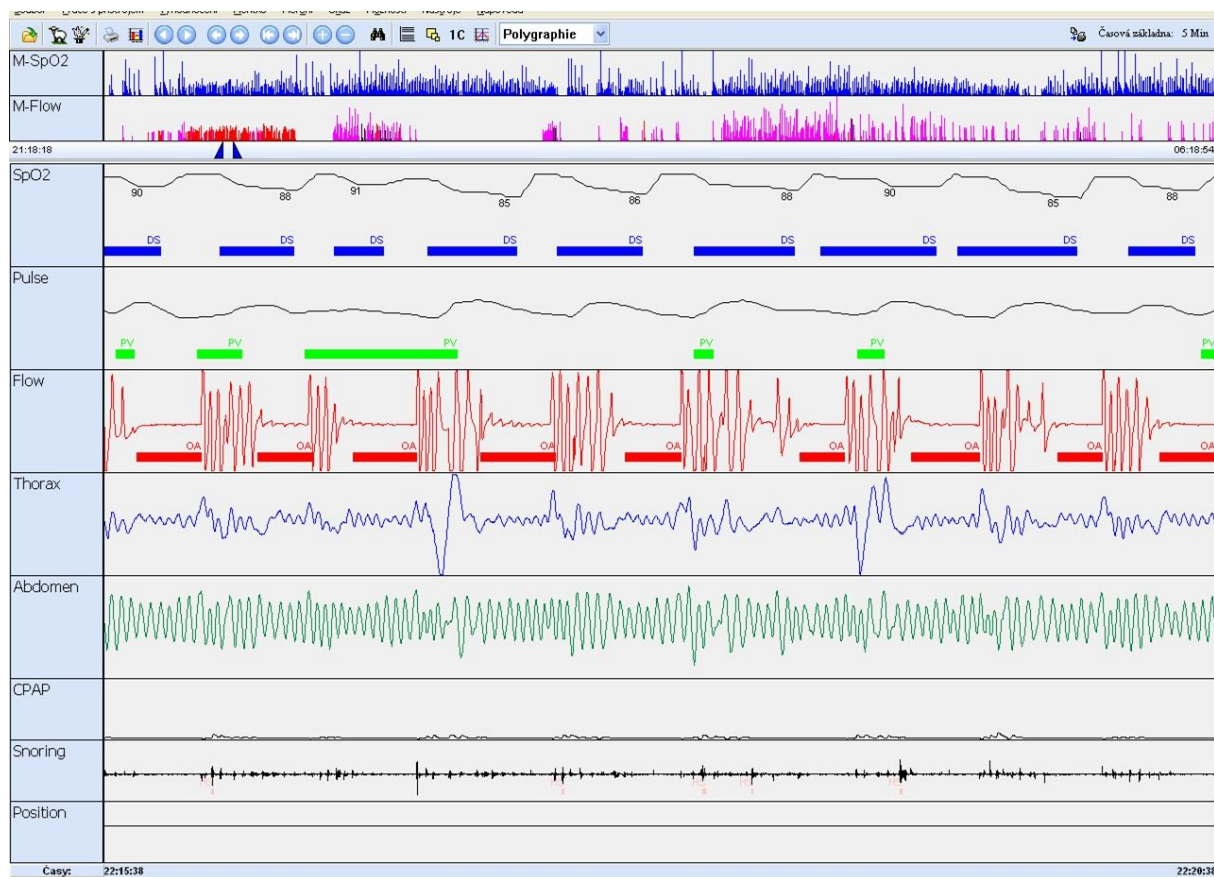
.....
jméno lékaře, který provedl poučení

Příloha 3 Pětiminutová část záznamu videopolysomnografie.



Popis: v levém rohu záznamu je na obrazovce pacient, který je snímán kamerou v infračerveném světle. První dva řádky jsou záznam EOG, níže pak záznam EEG, kde pod ním zvýrazněné červené čáry označují mikroprobuzení, následující řádek průtoku vzduchu (flow) s patrnými zástavami dechu – apnoickými pauzami (červeně značené obdélníky), mezi pauzami v řádku pod je chrápání graficky modře značeno. V dolní části záznamu je modrozeleně zvýrazněn pokles saturace krve kyslíkem-patrný pokles až na 62% SaO₂.

Příloha 4 Pětiminutová část záznamu limitované polygrafie.



Popis obrázku: v 1. řádku je zobrazena saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO_2), kde modré obdélníky oznažují poklesy saturace, 2. řádek zobrazuje srdeční frekvenci, ve 3. řádku je zaznamenán průtok vzduchu (flow) nosem, kde pod ním zvýrazněné červené čáry označují zástavy dechu – apnoické pauzy, na dalším řádku je záznam pohybů hrudníku a pod ním pohybů břicha, na předposledním řádku je záznam chrápání (snoring) a v posledním řádku je registrace polohy pacienta.