

Lek. Alicja Płóciniczak

**Ocena wybranych metabolicznych uwarunkowań
stresu oksydacyjnego u pacjentów z zaburzeniami
oddychania w czasie snu**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Ewa Wysocka
Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Poznań, 2021

Tytuł angielski: Evaluation of selected metabolic determinants of oxidative stress
in patients with sleep-related breathing disorders

Słowa kluczowe: stres oksydacyjny, insulinooporność, obturacyjny bezdech senny

Key words: oxidative stress, insulin resistance, obstructive sleep apnea

Projekt badawczy został sfinansowany z funduszy statutowych
Katedry i Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

„Wielkim kunsztem wykazuje się nauczyciel,
który potrafi sprawić,
że twórcze wyrażanie siebie i nabywanie wiedzy
staje się źródłem radości”
Albert Einstein

Pani Docent Ewie Wysockiej –
mojemu Nauczycielowi, Mentorowi i Opiekunowi

DZIĘKUJĘ

Spis treści:

Spis rycin	8
Spis tabel.....	9
Wykaz skrótów	10
1. Wstęp	14
1.1. Sen	14
1.2. Zaburzenia oddychania w czasie snu.....	15
1.3. Wybrane aspekty metaboliczne i zapalne w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego 18	
1.3.1. Obturacyjny bezdech senny a otyłość.....	18
1.3.2. Obturacyjny bezdech senny a insulinooporność	21
1.3.3. Obturacyjny bezdech senny a hiperglikemia	27
1.3.4. Obturacyjny bezdech senny a hiperlipidemia	29
1.3.5. Obturacyjny bezdech senny a stan zapalny.....	32
1.3.6. Obturacyjny bezdech senny a stres oksydacyjny	34
1.3.7. Układ antyoksydacyjny	38
1.3.7.1. Antyoksydanty pierwszorzędowe	38
1.3.7.2. Antyoksydanty drugorzędowe	39
1.3.7.3. Antyoksydanty trzeciorzędowe.....	39
1.3.7.4. Całkowity stan antyoksydacyjny	40
2. Założenia i cel pracy:	42
3. Materiały i Metody.....	43
3.1. Grupa badana.....	43
3.2. Ocena kliniczna stanu pacjenta.....	43
3.3. Badanie polisomnograficzne	44
3.4. Badania laboratoryjne krwi	44
3.4.1. Metodyka badań laboratoryjnych	45
3.4.1.1. Metoda oznaczania stężenia glukozy w osoczu	47
3.4.1.2. Metody oznaczania stężeń parametrów profilu lipidowego we krwi	47
3.4.1.3. Metoda oznaczania stężenia białka C-reaktywnego.....	48
3.4.2. Metody oceny insulinooporności/insulinooporności	48
3.4.4.1. Metoda oznaczania insuliny w surowicy krwi	48
3.4.4.2. Wskaźniki insulinooporności i insulinooporności	48
3.4.3. Metody oznaczania wskaźników stresu oksydacyjnego	51
3.4.3.1. Metoda oznaczania całkowitego stanu antyoksydacyjnego w osoczu.....	51

3.4.3.2. Metoda oznaczania stężenia substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym w osoczu (metoda w modyfikacji wg Yagi i wsp.).....	52
3.4.3.3. Metoda oceny równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej osocza	53
3.4.3.4. Metoda oznaczania aktywności dysmutazy ponadtlenkowej	53
w erytrocytach	53
3.5. Metody statystyczne	56
4. Wyniki.....	57
4.1. Charakterystyka opisowa całej badanej populacji i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych między grupami z łagodnym i umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym	57
4.2. Charakterystyka opisowa i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych w całej badanej populacji, w zależności od ustalonej kategorii glikemii	61
4.3. Charakterystyka opisowa i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych w grupach z uwzględnieniem stopnia nasilenia OBS, w zależności od kategorii glikemii	67
4.3.1. Charakterystyka opisowa i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych u pacjentów z łagodnym obturacyjnym bezdechem sennym, w zależności od kategorii glikemii	67
4.3.2. Charakterystyka opisowa i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych u pacjentów z umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym, w zależności od kategorii glikemii	73
4.4. Korelacje w całej populacji badanej oraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia obturacyjnego bezdechu sennego	79
4.5. Korelacje w całej grupie badanej w zależności od kategorii glikemii.....	81
4.6. Korelacje w grupach pacjentów z uwzględnieniem stopnia nasilenia OBS	83
w zależności od kategorii glikemii	83
4.6.1. Korelacje w grupie pacjentów z łagodnym stopniem nasilenia OBS	83
z uwzględnieniem kategorii glikemii.....	83
4.6.2. Korelacje w grupie pacjentów z umiarkowanym stopniem nasilenia OBS	85
z uwzględnieniem kategorii glikemii.....	85
4.7. Ocena regresji wielokrotnej w całej populacji badanej w zależności od kategorii glikemii	87
4.8. Ocena regresji wielokrotnej w grupach pacjentów z uwzględnieniem stopnia nasilenia OBS i kategorii glikemii.....	89
4.8.1. Ocena regresji wielokrotnej w grupie pacjentów z łagodnym stopniem nasilenia OBS oraz w zależności od kategorii glikemii	89
4.8.2. Ocena regresji wielokrotnej w grupie pacjentów z umiarkowanym stopniem nasilenia OBS oraz w zależności od kategorii glikemii	90
4.9. Podsumowanie wyników.....	92
5. Dyskusja.....	94

6. Wnioski.....	111
7. Streszczenie.....	112
8. Summary	114
9. Bibliografia	116
10. Opinia Komisji Bioetycznej	128

Spis rycin

Rycina 1 Wybrane elementy aktywności metabolicznej tkanki tłuszczowej i ich konsekwencje	20
Rycina 2 Wybrane powiązania między zaburzeniami metabolicznymi, obturacyjnym bezdechem sennym, stanem zapalnym, otyłością, cukrzycą i miażdżycą	23
Rycina 3 Wpływ hipoksji na wybrane wykładniki stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego oraz zmian sercowo-naczyniowych u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym	33
Rycina 4 Główne mechanizmy reakcji antyoksydacyjnych przy udziale wybranych enzymów i czynników transkrypcyjnych (opracowanie własne)	41
Rycina 5 Porównanie stężenia TAS między grupami z łagodnym (OBS-1) i umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym	59
Rycina 6 Porównanie stężenia TBARS między grupami z łagodnym (OBS-1) i umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym	59
Rycina 7 Porównanie wskaźnika TAS/TBARS między grupami z łagodnym (OBS-1) i umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym	60
Rycina 8 Porównanie aktywności SOD między grupami z łagodnym (OBS-1) i umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym	60
Rycina 9 Porównanie stężenia TAS między wszystkimi grupami w zależności od kategorii glikemii	63
Rycina 10 Porównanie stężenia TBARS między badanymi grupami w zależności od kategorii glikemii.	64
Rycina 11 Porównanie wskaźnika TAS/TBARS między badanymi grupami w zależności od kategorii glikemii.	65
Rycina 12 Porównanie aktywności SOD między badanymi grupami w zależności od kategorii glikemii.	66
Rycina 13 Porównanie TAS u pacjentów z łagodnym OBS w zależności od kategorii glikemii.	69
Rycina 14 Porównanie wskaźnika TBARS u pacjentów z łagodnym OBS w zależności od kategorii glikemii.	70
Rycina 15 Porównanie wskaźnika TAS/TBARS u pacjentów z łagodnym OBS w zależności od kategorii glikemii.	71
Rycina 16 Porównanie aktywności SOD u pacjentów z łagodnym OBS w zależności od kategorii glikemii.	72
Rycina 17 Porównanie TAS u pacjentów z umiarkowanym OBS w zależności od kategorii glikemii.	75
Rycina 18 Porównanie wskaźnika TBARS u pacjentów z umiarkowanym OBS w zależności od kategorii glikemii.	76
Rycina 19 Porównanie wskaźnika TAS/TBARS u pacjentów z umiarkowanym OBS w zależności od kategorii glikemii.	77
Rycina 20 Porównanie aktywności SOD u pacjentów z umiarkowanym OBS w zależności od kategorii glikemii.	78

Spis tabel

Tabela 1 Zaburzenia oddychania podczas snu - definicje ²	15
Tabela 2 Klasyfikacja stopnia ciężkości obturacyjnego bezdechu sennego w zależności od wskaźnika AHI oraz senności dziennej ³	17
Tabela 3 Wybrane metody oceny tolerancji glukozy, wydzielania insuliny i insulinowrażliwości	24
Tabela 4 Wybrane testy do oceny insulinowrażliwości/insulinooporności.....	26
Tabela 5 Kategorie glikemii na czczo (ADA 2021, PTD 2021)	27
Tabela 6 Kategorie glikemii w zależności od wyniku OGTT (ADA 2021, PTD 2021)	28
Tabela 7 Kliniczne definicje klasyfikujące ryzyko sercowo-naczyniowe ⁵⁵	31
Tabela 8 Docelowe wartości stężeń parametrów lipidowych w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego ⁵⁵	31
Tabela 9 Wybrane markery stresu oksydacyjnego za ⁸⁹	37
Tabela 10 Przykłady antyoksydantów biorących udział w unieszkodliwianiu i usuwaniu reaktywnych form tlenu	38
Tabela 11 Skala senności Epworth.....	44
Tabela 12 Zasady interpretacji wyników doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT).....	45
Tabela 13 Charakterystyka populacji badanej (n=144) i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych między grupami z łagodnym (OBS-1) i umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym	58
Tabela 14 Porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych między grupami w zależności od kategorii glikemii, w całej badanej populacji (n=144)	62
Tabela 15 Porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych między grupami w zależności od kategorii glikemii, u pacjentów z łagodnym obturacyjnym bezdechem sennym OBS-1 (n=72)	68
Tabela 16 Porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych między grupami w zależności od kategorii glikemii, u pacjentów z umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym OBS-2 (n=72)	74
Tabela 17 Korelacje markerów stresu oksydacyjnego z parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w całej populacji badanej, grupie z łagodnym (OBS-1) i grupie z umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym	80
Tabela 18 Korelacje markerów stresu oksydacyjnego z parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w populacji badanej z uwzględnieniem kategorii glikemii.	82
Tabela 19 Korelacje wykładników stresu oksydacyjnego z parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w grupie pacjentów z łagodnym obturacyjnym bezdechem sennym (OBS-1) z uwzględnieniem kategorii glikemii.	84
Tabela 20 Korelacje wykładników stresu oksydacyjnego z parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w grupie pacjentów z umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym (OBS-2), z uwzględnieniem kategorii glikemii.	86
Tabela 21 Wyniki analizy regresji wielokrotnej w zakresie korelacji dotyczących parametrów stresu oksydacyjnego - w całej populacji badanej i podgrupach NGT, PRE i t2DM.	88
Tabela 22 Wyniki analizy regresji wielokrotnej w zakresie korelacji dotyczących parametrów stresu oksydacyjnego - w populacji pacjentów OBS-1 i podgrupach NGT, PRE i t2DM.	89
Tabela 23 Wyniki analizy regresji wielokrotnej w zakresie korelacji dotyczących parametrów stresu oksydacyjnego - w populacji pacjentów OBS-2 i podgrupach NGT, PRE i t2DM.	91

Wykaz skrótów

AASM	Amerykańska Akademia Medycyny Snu (ang. <i>American Academy of Sleep Medicine</i>)
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i>)
AHI	liczba bezdechów i spłyceń oddychania przypadających na godzinę snu (ang. <i>Apnoea-Hypopnoea Index</i>)
ApoA ₁ ; ApoB	apolipoproteina A ₁ ; apolipoproteina B
ARE	składowa odpowiedzi antyoksydacyjnej (ang. <i>Antioxidant Response Element</i>)
BMI	indeks masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CBS	centralny bezdech senny
CPAP	aparat do oddychania pod stałym dodatnim ciśnieniem, tzw. proteza powietrzna (ang. <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive Protein</i>),
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i>)
DM	cukrzyca (łac. <i>Diabetes Mellitus</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EC-SOD	pozakomórkowa dysmutaza ponadtlenkowa (ang. <i>Extracellular Superoxide Dismutase</i>)
EDS	nasilona senność dzienna (ang. <i>Excessive Daytime Sleepiness</i>)
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
ELISA	test immunoenzymatyczny (ang. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
EMG	elektromiografia
EOG	elektrookulografia
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ETC	łańcuch transportu elektronów (ang. <i>Electron Transport Chain</i>)
G-0/Glc-0	glikemia w 0. minucie doustnego testu tolerancji glukozy
G-120/Glc-120	glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GPX	peroksydaza glutationowa (ang. <i>Glutathione Peroxidase</i>)
GSH	zredukowana forma glutationu (ang. <i>Reduced Glutathione</i>)
GSSG	utleniona forma glutationu (ang. <i>Oxidized Glutathione</i>)
HbA _{1c}	glikowana hemoglobina A _{1c}
Hb-EGF	naskórkowy czynnik wzrostu wiążący heparynę (ang. <i>Heparin-binding Epidermal Growth Factor</i>)

HDL-C	cholesterol frakcji HDL (HDL- lipoproteina wysokiej gęstości; ang. <i>High-Density Lipoprotein</i>)
HIF-1 α	czynnik indukowany przez hipoksję 1 α (ang. <i>Hypoxia-Inducible Factor-1α</i>)
HOMA-IR	wskaźnik insulinooporności (ang. <i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>)
hs-CRP	białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą (ang. <i>high-sensitivity C-Reactive Protein</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Cukrzycy (ang. <i>International Diabetes Federation</i>)
IFG	nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. <i>Impaired Fasting Glucose</i>)
IGT	nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>Impaired Glucose Tolerance</i>)
IL-1	interleukina 1
IL-6	interleukina 6
I-0/Ins-0	insulinemia w 0. minucie doustnego testu tolerancji glukozy
I-120/Ins-120	insulinemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy
IR	insulinooporność (ang. <i>Insulin Resistance</i>)
IRS-1	substrat-1 dla receptora insulinowego (ang. <i>Insulin Receptor Substrate-1</i>)
IS	insulinowrażliwość (ang. <i>Insulin Sensitivity</i>)
LAP	„wynik akumulacji lipidów” (ang. <i>Lipid Accumulation Product</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji LDL (LDL – lipoproteina niskiej gęstości; ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i>)
m.c.	masa ciała
MDA	dialdehyd malonowy (ang. <i>Malondialdehyde</i>)
MPG	średnie stężenie glukozy w surowicy (ang. <i>Mean Plasma Glucose Concentration</i>)
MPO	mieloperoksydaza (ang. <i>Myeloperoxidase</i>)
MSI	średnie stężenie insuliny w surowicy (ang. <i>Mean Plasma Insulin Concentration</i>)
MsrA	reduktaza A sulfotlenku metioniny (ang. <i>Methionine Sulphoxide Reductase A</i>)
NAD ⁺	utleniona forma dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego
NADH	zredukowana forma dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego
NADP ⁺	utleniona forma fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego
NADPH	zredukowana forma fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego
NC	obwód szyi (ang. <i>Neck Circumference</i>)
NGSP	Narodowy Program Standaryzacji Hemoglobiny Glikowanej (ang. <i>National Glycohemoglobin Standarization Program</i>)
nie HDL-C	cholesterol frakcji nie-HDL

NF- $\kappa\beta$	czynnik jądrowy $\kappa\beta$ (ang. <i>Nuclear Factor $\kappa\beta$</i>)
NGT	prawidłowa tolerancja glukozy (ang. <i>Normal Glucose Tolerance</i>)
NO	tlenek azotu (ang. <i>Nitric Oxide</i>)
NREM	faza snu bez szybkiego ruchu gałek ocznych (ang. <i>Non-Rapid Eye Movement Sleep</i>)
Nrf-2	czynnik transkrypcyjny (ang. <i>Nuclear Erythroid-Related Factor 2</i>)
OBS	obturacyjny bezdech senny (ang. <i>Obstructive Sleep Apnea</i>)
ODI	indeks desaturacji (ang. <i>Oxygen Desaturation Index</i>)
OGTT	doustny test tolerancji glukozy (ang. <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
oxLDL	zmodyfikowane oksydacyjnie LDL (ang. <i>oxidized LDL</i>)
QUICKI	wskaźnik insulino-wrażliwości (ang. <i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>)
PAI-1	inhibitor aktywatora plasminogenu-1 (ang. <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>)
PaO ₂	ciśnienie parcjalne tlenu
PaCO ₂	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla
PGC1 α	koaktywator-1 alfa receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1α</i>)
PON-1	paroksonaza-1 (ang. <i>Paroxonase-1</i>)
PPAR γ	receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksysomów (ang. <i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ</i>)
PRDX3	peroksyredoksyna 3 (ang. <i>Peroxiredoxin 3</i>)
PRE/ preDM	stan przedcukrzycowy (ang. <i>pre-Diabetes</i>)
PSG	polisomnografia
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RDI	liczba bezdechów, spłyceń oddychania oraz przebudzeń związanych z wysiłkiem oddechowym przypadających na godzinę snu (ang. <i>Respiratory Disturbance Index</i>)
REM	faza snu z szybkim ruchem gałek ocznych (ang. <i>Rapid Eye Movement Sleep</i>)
RERA	przebudzenie związane z wysiłkiem oddechowym (ang. <i>Respiratory Effort-Related Arousal</i>)
RFT	reaktywne formy tlenu (ang. <i>Reactive Oxygen Species - ROS</i>)
SaO ₂	wysycenie hemoglobiny tlenem (ang. <i>Oxygen Saturation</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (ang. <i>Systolic Blood Pressure</i>)
SCORE	skala rozwoju ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. <i>Systematic COronary Risk Evaluation</i>).
SOD	dysmutaza ponadtlenkowa (ang. <i>Superoxide Dismutase</i>)
SOD-1	cytoplazmatyczna dysmutaza ponadtlenkowa; Cu,Zn-SOD
SOD-2	mitochondrialna dysmutaza ponadtlenkowa; Mn-SOD

SOD-0	SOD w 0. minucie doustnego testu tolerancji glukozy
SOD-120	SOD w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy
t2DM	cukrzyca typu 2
TAS	całkowity stan antyoksydacyjny (ang. <i>Total Antioxidant Status</i>)
TAS-0	TAS w 0. minucie doustnego testu tolerancji glukozy
TAS-120	TAS w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy
TBARS	substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (ang. <i>Thiobarbituric Acid-Reacting Substances</i>)
TBARS-0	TBARS w 0. minucie doustnego testu tolerancji glukozy
TBARS-120	TBARS w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy
T-C	cholesterol całkowity (ang. <i>Total Cholesterol</i>)
TG	triglicerydy (ang. <i>Triglycerides</i>)
TNF- α	czynnik martwicy nowotworów α (ang. <i>Tumor Necrosis Factor α</i>)
TOS	całkowity status oksydacyjny (ang. <i>Total Oxidant Status</i>)
TSH	hormon tyreotropowy (ang. <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>)
TyG	wskaźnik triglicerydy-glukoza
VD	objętość dystrybucji (ang. <i>Distribution Volume</i>)
VLDL	lipoproteina o bardzo niskiej gęstości (ang. <i>Very Low Density Lipoprotein</i>)
WBC	białe krwinki (ang. <i>White Blood Cell</i>)
WC	obwód talii (ang. <i>Waist Circumference</i>)

„Lekarz przyszłości nie będzie dawał lekarstw,
ale będzie interesował swoich pacjentów troską o
ludzką sylwetkę dietą, przyczynami i profilaktyką
chorób.”

Tomasz Edison

1. Wstęp

1.1. Sen

Sen jest spontanicznie i okresowo pojawiającą się podstawową potrzebą fizjologiczną organizmu, którego brak uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie. Stan ten jest związany z ograniczeniem świadomego kontaktu z otoczeniem, zaprzestaniem aktywności ruchowej oraz obniżeniem progu odpowiedzi na bodźce zewnętrzne, tym niemniej nie jest stanem biernym. W trakcie snu aktywność układu nerwowego podlega cyklicznym zmianom. Z uwagi na architekturę snu, zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez Amerykańską Akademię Medycyny Snu (ang. *American Academy of Sleep Medicine* – AASM), wyróżniamy dwa jego rodzaje: sen bez szybkich ruchów gałek ocznych (ang. *non-rapid eye movement sleep* – NREM) oraz sen z szybkimi ruchami gałek ocznych (ang. *rapid eye movement* – REM). W czasie snu NREM wyodrębniamy 3 fazy: N1 – sen naj płytszy, N2 i N3 – sen głęboki. Sen REM oznaczamy jako stadium R, a okres czuwania jako W (ang. *wake*). Fazy snu NREM i REM tworzą cykle, które najczęściej układają się w schemat: N1→N2→N3→N2→REM→W. Do prawidłowego funkcjonowania przeciętny organizm potrzebuje średnio 4-6 cykli snu. Z upływem nocy skraca się stadium N3 a wydłuża faza REM ^{1,2}.

Poszczególne fazy snu charakteryzują się jest również sposobem oddychania. W fazie NREM dochodzi do zmniejszenia wentylacji minutowej, obniżenia prężności tlenu (PaO_2) o 5-10 mmHg oraz wzrostu prężności dwutlenku węgla (PaCO_2) o 2-8 mmHg. W stadium REM, natomiast, oddychanie jest nieregularne – mogą pojawić się okresy zarówno przyspieszonego, jak i zwolnionego oddychania, a także bezdechy pochodzenia centralnego. Fizjologiczne zmiany oddychania w trakcie snu nie wpływają jednak na pogorszenie funkcjonowania ustroju ^{2,3}.

1.2. Zaburzenia oddychania w czasie snu

Według obecnie funkcjonującej klasyfikacji z 2005 r. zaburzenia oddychania w czasie snu dzielimy na:

- 1) obturacyjny bezdech senny (OBS),
- 2) centralny bezdech senny (CBS):
 - idiopatyczny CBS,
 - CBS związany z oddychaniem Cheyne’a-Stokesa,
 - CBS związany z oddychaniem okresowym na dużej wysokości,
 - CBS związany z innymi chorobami (poza oddychaniem Cheyne’a-Stokesa),
 - postać polekową CBS,
 - pierwotny bezdech senny niemowląt,
- 3) zespoły hipowentylacji i hipoksemii w czasie snu,
- 4) hipowentylację i hipoksemię w czasie snu związaną z określonymi chorobami,
- 5) inne, nieokreślone zaburzenia oddychania w czasie snu ³.

Do najczęściej występujących patologii oddychania podczas snu należy obturacyjny bezdech senny. Według ostatnich doniesień zjawisko to dotyczy około 3% populacji kobiet oraz 10% mężczyzn w wieku 30-49 lat oraz 9% kobiet i 17% mężczyzn w wieku 50-70 lat ⁴⁻⁷. W polskich danych epidemiologicznych skala problemu obejmuje 11,2% mężczyzn i 3,4% kobiet ⁸.

OBS jest chorobą, której istotą są powtarzające się epizody zamknięcia górnych dróg oddechowych (bezdechy) lub ich zwężenia (spłylenie oddychania) na poziomie gardła, przy zachowanej (w większości przypadków wzmożonej) pracy mięśni oddechowych. W tabeli 1 przedstawiono definicje zaburzeń oddychania w czasie snu.

Tabela 1 Zaburzenia oddychania podczas snu - definicje ²

Nazwa zaburzenia	Definicja
Bezdech (<i>apnea</i>)	Amplituda oddychania zmniejsza się o co najmniej 90%, epizod zatrzymania oddechu trwa co najmniej 10 s oraz towarzyszy mu zachowana lub zwiększona praca mięśni wdechowych (podczas całego epizodu).
Spłylenie oddychania (<i>hypopnea</i>)	Zmniejszenie amplitudy ciśnienia w jamie nosowej o co najmniej 30% (pomiar za pomocą przetwornika ciśnieniowego na poziomie nozdrzy przednich), trwające co najmniej 10 s, któremu towarzyszy obniżenie wysycenia krwi tętniczej tlenem (SaO ₂) o co najmniej 4% w porównaniu z SaO ₂ w okresie poprzedzającym epizod.
<i>Apnea/Hypopnea</i>	Zaburzenia definiowane jak wyżej; obliczane na podstawie wskaźnika AHI – liczba bezdechów i spłyceń oddychania przypadających na godzinę snu

Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi Amerykańskiej Akademii Medycyny Snu, zaburzenia oddychania w czasie snu podejrzewa się u pacjentów, u których stwierdzono:

A) występowanie ≥ 1 z poniższych kryteriów klinicznych:

- a) zasypianie wbrew własnej woli, nadmierna senność dzienna, nieefektywny sen, zmęczenie lub bezsenność,
- b) przebudzenia z uczuciem zatrzymania oddechu, duszności lub dławienia,
- c) osoba śpiąca z chorym stwierdza podczas jego snu głośne chrapanie lub bezdechy;
- d) obecność chorób współistniejących: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, udaru, zastoinowej niewydolności serca, migotania przedsionków, cukrzycy lub upośledzenia funkcji poznawczych.

B) występowanie w badaniu polisomnograficznym u pacjentów z objawami klinicznymi:

- a) ≥ 5 epizodów oddechowych (bezdechy, spłycenia oddychania, przebudzenia związane z wysiłkiem oddechowym – ang. *respiratory effort-related arousal RERA*) na godzinę snu (ang. *respiratory disturbance index RDI* ≥ 5),
- b) pracy mięśni oddechowych podczas powyższych epizodów;

C) występowanie w badaniu polisomnograficznym u osób bez objawów klinicznych:

- a) ≥ 15 epizodów oddechowych (np. bezdechy, spłycenia oddychania, RERA) na godzinę snu ($RDI \geq 15$),
- b) nasilonej pracy mięśni oddechowych podczas powyższych epizodów;

D) brak związku z innymi zaburzeniami snu, chorobami (w tym neurologicznymi) lub stosowaniem leków i innych substancji.

W celu rozpoznania muszą zostać spełnione kryteria:

- 1) A + B + D (tzn. $RDI \geq 5$ u osoby z objawami klinicznymi) lub
- 2) C + D (tzn. $RDI \geq 15$ u osoby bez objawów klinicznych) ³.

Złotym standardem w rozpoznawaniu zaburzeń oddychania w czasie snu jest badanie polisomnograficzne (PSG), na podstawie którego ocenia się zarówno typ zaburzenia jak i jego nasilenie. Badanie to polega na zapisie podczas snu: elektroencefalogramu (EEG), elektrokardiogramu (EKG), elektrookulogramu (EOG), elektromiogramu (EMG), pomiarze: wysycenia hemoglobiny tlenem, ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha oraz rejestracji: przepływu powietrza przez drogi oddechowe, chrapania, pozycji ciała i ruchów kończyn. Zmniejszenie amplitudy

oddechów o co najmniej 50% z jednoczesnym spadkiem saturacji w porównaniu do saturacji wyjściowej w czasie czuwania musi trwać ponad 10 sekund. Wykładnikiem nasilenia zaburzeń jest wskaźnik bezdechów i słyceń oddychania występujących w ciągu godziny snu – AHI. Za znamienny dla choroby uznaje się $AHI \geq 5$. Tabela 1.2 przedstawia klasyfikację stopnia ciężkości OBS w zależności od AHI.

Tabela 2 Klasyfikacja stopnia ciężkości obturacyjnego bezdechu sennego w zależności od wskaźnika AHI oraz senności dziennej ³

Stopień ciężkości OBS	Wartość AHI	Charakterystyka senności dziennej
Łagodny	AHI 5-15	zasypianie w sytuacjach wymagających niewielkiej uwagi, np. czytanie, oglądanie telewizji
Umiarkowany	AHI 16-30	zasypianie w sytuacjach wymagających większej uwagi, np. zebrania, koncerty, przedstawienia
Ciężki	AHI >30	zasypianie w sytuacjach wymagających dużej koncentracji, np. prowadzenie pojazdu, rozmowa

OBS – obturacyjny bezdech senny; AHI – wskaźnik słyceń oddychania do bezdechów przypadających na godzinę snu

Następstwami bezdechów i słyceń oddychania są: pogorszenie utlenowania krwi (spadek saturacji (SaO_2) o minimum 2–4%) oraz wybudzenia (większość z nich pozostaje nieuświadomiona). Epizody w większości przypadków trwają około 10-30 sekund, choć zdarzają się także dłuższe niż 60 sekund. Zaburzenia oddychania pojawiają się we wszystkich fazach snu, najczęściej w stadium N1, N2 i REM. W fazie REM bezdechy są dłuższe i prowadzą do większego niedotlenowania krwi tętniczej. Wynikająca z licznych wybudzeń, fragmentacja snu prowadzi do niedoboru snu głębokiego. Zaburzenia architektury snu stanowią podłoże rozwoju powikłań krążeniowych, które są główną przyczyną umieralności chorych na OBS. Mogą także prowadzić do innych problemów związanych z brakiem odpoczynku czy pogorszeniem jego jakości, takich jak: wypadki komunikacyjne ⁹, zaburzenie funkcjonowania w otoczeniu, wśród najbliższych ^{10,11} oraz pogorszenie funkcji poznawczych¹². Od kilku dekad obserwuje się w literaturze światowej niezmiennie zainteresowanie powiązaniem zaburzeń oddychania w czasie snu z chorobami układu krążenia takimi jak: nadciśnienie tętnicze ¹³, choroba niedokrwienna serca ^{14,15}, udar mózgu ¹⁶, a także zaburzeniami metabolicznymi ^{17,18}. Szacuje się, że od 15-30% pacjentów z zaburzeniami oddychania w czasie snu choruje na cukrzycę typu 2, a wśród pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 aż 71% cierpi na zaburzenia oddychania w czasie snu ¹⁹. Ponadto, w zależności od źródeł, u 20-67% pacjentów z zaburzeniami oddychania podczas snu obserwowano zwiększone występowanie stanów

przedcukrzycowych (nieprawidłowej glikemii na czczo oraz nieprawidłowej tolerancji glukozy)²⁰⁻²².

1.3. Wybrane aspekty metaboliczne i zapalne w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego

Z anatomicznego punktu widzenia, istotą obturacyjnego bezdechu sennego są powtarzające się w czasie snu epizody niedrożności górnych dróg oddechowych, prowadzące do zapadania i/lub zwężenia górnych dróg oddechowych, przy zachowanym, a często zwiększonym wysiłku oddechowym, co odróżnia bezdechy obturacyjne od centralnych²³. W zdecydowanej większości przypadków miejscem zwężenia jest gardło środkowe, pozbawione, w przeciwieństwie do innych odcinków górnych dróg oddechowych, sztywnych elementów podporowych²⁴. Po epizodzie bezdechu, który trwa średnio 10-30 s, następuje napięcie mięśni górnych dróg oddechowych i gwałtowne otwarcie się gardła, co powoduje wzmożoną wibrację tkanek miękkich i objawowe głośne chrapanie.

1.3.1. Obturacyjny bezdech senny a otyłość

Otyłość jest uznanym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na OBS. Szacuje się, że wśród otyłych pacjentów prawie 30%, a u osób z otyłością olbrzymią nawet 50-98% cierpi na obturacyjny bezdech senny. U osób z prawidłową masą ciała, OBS stwierdza się znacznie rzadziej, w tej populacji obturacyjny bezdech senny występuje u ok. 2-4% badanych. Ponieważ otyłość stała się poważnym problemem zdrowotnym na całym świecie, coraz więcej uwagi poświęca się także obturacyjnemu bezdechowi sennemu²⁵.

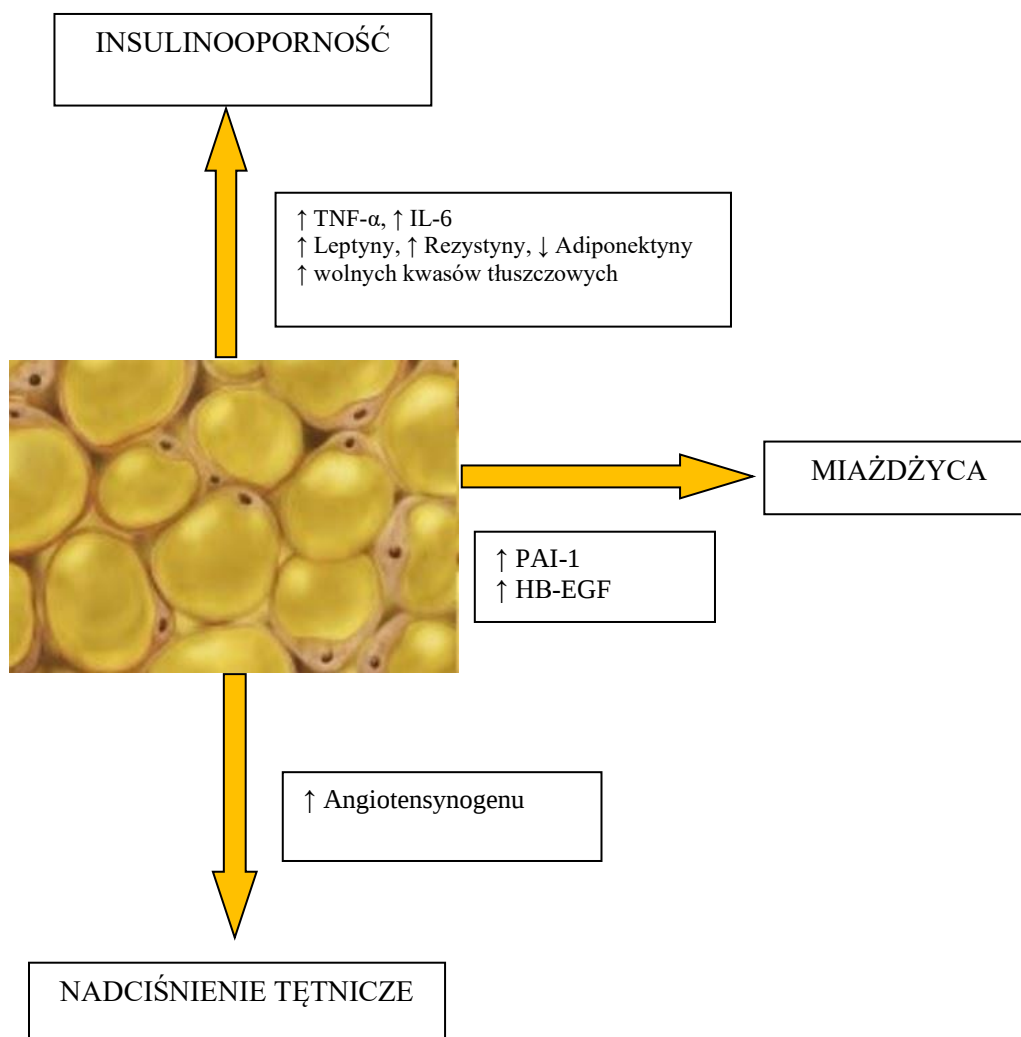
Badania uwzględniające parametry antropometryczne wskazują na istotne znaczenie występowania zwiększonego obwodu szyi (ang. *Neck Circumference* - NC). Odkładanie się tkanki tłuszczowej dotyczy tylnej ściany gardła i górnych dróg oddechowych; dotyczyć może również nasady języka, co przyczynia się do nasilenia zaburzeń oddychania w czasie snu u pacjentów otyłych²⁶. Autorzy zwracają uwagę też na otyłość centralną, z powiększeniem obwodu brzucha (ang. *Waist Circumference*- WC), która poprzez zwiększenie ciśnienia w jamie brzusznej oraz zmniejszenie pojemności płuc wskutek nieprawidłowo wysokiego ustawienia przepony może skutkować obturacją dróg oddechowych powodując zespół bezdechu sennego. U pacjentów z nadwagą czy

otyłością obserwuje się dodatnią korelację pomiędzy zwiększonym BMI (ang. *Body Mass Index*) a zaburzeniami oddychania w czasie snu ²⁷.

Badając powiązania między otyłością a obturacyjnym bezdechem sennym zwraca się też uwagę na liczne zaburzenia metaboliczne, występujące w obu tych schorzeniach, które leżąc u podstaw, stanowią podłoże rozwoju obu chorób. Do najczęściej ocenianych należą: insulinooporność, dyslipidemia, stan zapalny oraz stres oksydacyjny. Mechanizmy prowadzące do powyższych zaburzeń w konsekwencji prowadzą również do uszkodzenia śródbłonna naczyń, nasilenia miażdżycy, narastania wartości ciśnienia tętniczego, co powoduje, że obturacyjny bezdech senny może być uznany za jeden z czynników ryzyka chorób sercowo naczyniowych.

Wskutek hipoksji, będącej następstwem fragmentacji snu, dochodzi do stymulacji układu współczulnego, którego aktywacja odpowiada za wzrost ciśnienia tętniczego u pacjentów z OBS ²⁸ poprzez stymulację chemoreceptorów w kłębku szyjnym. Ponadto z uwagi na nasilenie glukoneogenezy w wątrobie oraz zmniejszenie wychwyty glukozy przez mięśnie, które sprzyjają rozwojowi hiperglikemii dochodzi do zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2²⁹. Ponadto, zmiany utlenowania krwi prowadzą do zwiększonej produkcji wolnych rodników tlenowych, a to w konsekwencji powoduje zaburzenie równowagi oksydacyjnej organizmu i uruchamia procesy zapalne, które doprowadzają do uszkodzenia komórek, w tym komórek endothelium i tym samym zwiększają ryzyko powstawania miażdżycy oraz doprowadzają do powikłań w obrębie układu krążenia ^{29,30}. Aktualnie obturacyjny bezdech senny jest uznawany za istotną, odwracalną przyczynę wtórnego nadciśnienia tętniczego, choć niektórzy europejscy eksperci zalecają, by traktować OBS jedynie jako stan współwystępujący ³¹. Niezależnie od stanowiska Towarzystw Naukowych powiązanie tych dwóch patologii jest istotne – szacuje się, że ponad 50% pacjentów z OBS choruje na nadciśnienie tętnicze, a u 37% chorujących na nadciśnienie i aż 83% cierpiących na lekooporne nadciśnienie tętnicze stwierdza się występowanie OBS ³².

Rozpatrując uwarunkowania metaboliczne pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym, uwagę zwraca występująca u otyłych osób insulinooporność. Hipoksja będąca konsekwencją zaburzeń oddychania w czasie snu powoduje narastanie stresu oksydacyjnego m.in. w komórkach śródbłonna, mięśni gładkich, kardiomiocytów, neuronów oraz adipocytów ³³. Aktywacja metabolicznie czynnej tkanki tłuszczowej powoduje zwiększone wydzielanie adipocytokin, których efektem jest pogłębianie się insulinooporności z hiperglikemią. (Ryc. 1)



Rycina 1 Wybrane elementy aktywności metabolicznej tkanki tłuszczowej i ich konsekwencje
 TNFα – czynnik martwicy nowotworu α, HB-EGF – naskórkowy czynnik wzrostu wiążący heparynę, PAI-1 – inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu-1, IL-6 – interleukina 6

Przewlekła hiperglikemia prowadzi do zwiększania produkcji wolnych kwasów tłuszczowych, co z kolei potęguje produkcję wolnych rodników tlenowych, która doprowadza do zmniejszenia aktywności antyoksydacyjnej organizmu. Podobne zmiany występują również u pacjentów z rozpoznaniem zespołem metabolicznym, w skład którego wchodzi: otyłość centralna, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej. Wspólne dla obu zespołów zjawisko, którym jest stres oksydacyjny może tłumaczyć częstsze występowanie cech zespołu metabolicznego wśród pacjentów z OBS niż u pacjentów bez zaburzeń oddychania w czasie snu ^{17,34,35}
 36,37.

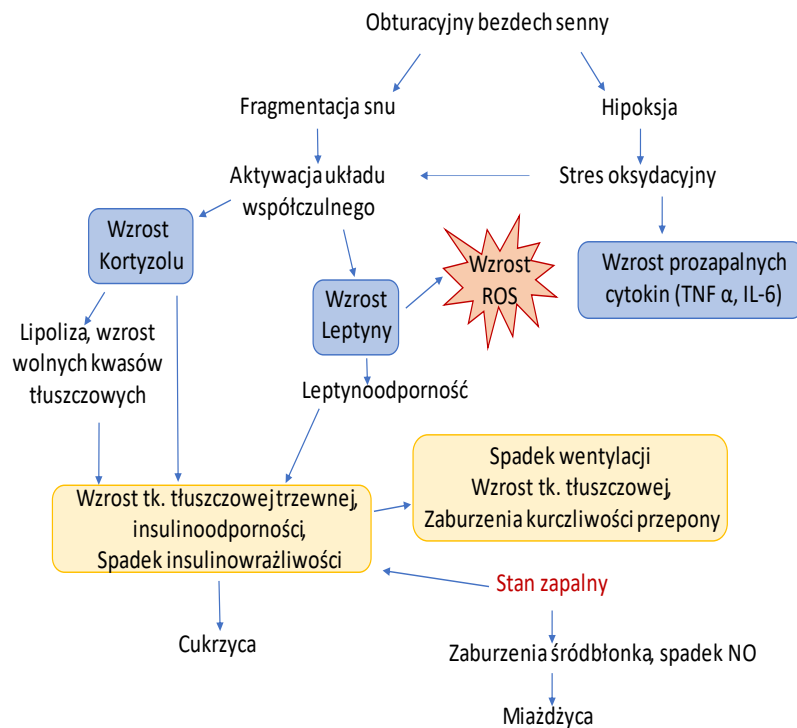
1.3.2. Obturacyjny bezdech senny a insulinooporność

Insulinooporność definiowana jako zmniejszona wrażliwość komórek organizmu na insulinę jest częstym zaburzeniem wśród pacjentów z OBS. Współistnieje z pogorszeniem tolerancji glukozy i zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2³⁸. Dotyczy przede wszystkim osób z nadwagą i otyłością, które często obserwuje się wśród osób z zaburzeniami oddychania w czasie snu. Insulinooporność jest głównym powodem rozwijającej się hiperglikemii, a ta stanowi podstawę i główną przyczynę następstw mikro- i makroangiopatycznych w cukrzycy typu 2. W patofizjologii tego zjawiska na szczególną uwagę zasługują zmiany związane ze wzrostem odpowiedzi zapalnej w tkance tłuszczowej³⁹, wskutek której adipocyty i makrofagi produkują prozapalne adipocytokiny m.in.: rezystynę, chemerynę, czy leptynę, a także hamują wydzielanie przeciwzapalnych adipocytokin jak: adiponektyny czy omentyny-1⁴⁰. Zwiększone stężenie rezystyny nasila glukoneogenezę oraz insulinooporność. Leptyna indukuje wytwarzanie cytokin prozapalnych, redukuje apetyt oraz zwiększa wydatek energetyczny organizmu, a poprzez hamowanie lipogenezy i nasilanie lipolizy zmniejsza stężenie lipidów w mięśniach szkieletowych, wątrobie oraz komórkach β trzustki a tym samym zwiększa insulinowrażliwość. Adiponektyna odgrywa istotną rolę w regulacji apetytu, w metabolizmie glukozy i lipidów, zapobiega rozwojowi dysfunkcji śródbłonna, zmniejsza stężenie cytokin zapalnych np. $\text{TNF}\alpha$ (ang. *Tumor Necrosis Factor α*), zwiększa stężenie tlenku azotu (ang. *Nitric Oxide* – NO). Ponadto hamuje proliferację i migrację komórek śródbłonna, komórek mięśni gładkich naczyń oraz zmniejsza ryzyko rozwoju miażdżycy⁴¹.

Jednym z najczęściej badanych mechanizmów zależności pomiędzy obturacyjnym bezdechem sennym, a zaburzeniami insulinowrażliwości jest wpływ leptyny, która poprzez zwiększanie ekspresji czynnika $\text{TNF}\alpha$, hamuje przekazywanie sygnałów z receptora insuliny – poprzez szlak zależny od czynnika jądrowego $\text{k}\beta$, co w konsekwencji indukuje/nasila insulinooporność⁴². Na uwagę zasługuje fakt, że u osób otyłych stężenie leptyny jest podwyższone, co z czasem może doprowadzić do leptynoooporności. Wówczas nieprawidłowości metabolizmu lipidów powodują odkładanie się tkanki tłuszczowej, tym samym zwiększając ryzyko pojawienia się OBS. Komórkowy mechanizm powstawania leptynoooporności nadal nie jest w pełni poznany, jednak indukcja stanu zapalnego jest uznawana za jedną z potencjalnych przyczyn. Nawracające epizody hipoksji i podwyższone stężenie leptyny u pacjentów z OBS

i otyłością indukują produkcję reaktywnych form tlenu, co doprowadza do stresu oksydacyjnego, uszkodzenia śródbłonna naczyń, inaktywacji tlenku azotu, a w konsekwencji do powstania miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Stres oksydacyjny wpływa też na przewodnictwo sygnałów w podwzgórzu, co skutkuje rozwojem leptynooporności, otyłości oraz insulinooporności ⁴².

Złożoność powiązań między zaburzeniami glikemii a OBS komplikuje ponadto fakt, że hipoksja hamuje wydzielanie insuliny poprzez zmniejszoną aktywność komórek β ⁴³ jednocześnie obniżając ekspresję substratu 1 dla receptora insulinowego (*ang. Insulin Receptor Substrate – IRS-1*), a przez to prowadzi do narastania insulinooporności i hiperinsulinemii⁴⁴. W literaturze odnajdujemy badania, w których stwierdzono powiązanie między cukrzycą typu 2 a OBS, a także samej insulinooporności u pacjentów z OBS, niezależnie od otyłości ^{45 46}. Jak wcześniej wspomniano, zaburzenia architektury snu (wybudzenia) oraz powtarzająca się hipoksemia prowadząca do tkankowej hipoksji, powodują ponadto aktywację układu współczulnego, osi podwzgórze-przysadka-kora nadnerczy z pobudzeniem wydzielania kortyzolu oraz metabolizmu tkanki tłuszczowej. Zmiany te prowadzą do rozwoju insulinooporności, upośledzenia tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2 poprzez pobudzenie glikogenolizy, glukoneogenezy, lipolizy, wydzielania glukagonu oraz wzrostu stężenia wolnych kwasów tłuszczowych. Schemat wzajemnych powiązań pomiędzy otyłością, OBS, zaburzeniami metabolicznymi, czynnikami stanu zapalnego oraz zmianami prowadzącymi do miażdżycy przedstawiono na Ryc. 2.



Rycina 2 Wybrane powiązania między zaburzeniami metabolicznymi, obturacyjnym bezdechem sennym, stanem zapalnym, otyłością, cukrzycą i miażdżycą
 ROS – reaktywne formy tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*), TNF α – czynnik martwicy nowotworu α , IL-6 – interleukina 6

Na przestrzeni lat naukowcy używali różnych parametrów i wskaźników do opisu gospodarki węglowodanowej w badanych populacjach. Najczęściej stosowane metody oceny tolerancji glukozy, wydzielania insuliny czy insulinowrażliwości przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 Wybrane metody oceny tolerancji glukozy, wydzielania insuliny i insulinowrażliwości

Metoda diagnostyczna	Opis/ Charakterystyka	Znaczenie kliniczne/ Interpretacja
Metoda klamry metabolicznej/ euglikemicznej	Insulinowrażliwość tkanek ocenia się podając dożylnie roztwór glukozy przy jednoczesnym utrzymaniu stanu euglikemii.	Złoty standard oceny insulinowrażliwości/ insulinooporności [DeFronzo et al., 1979].
Stężenie glukozy na czczo	Pomiar stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej pobranej 8-14 godzin od ostatniego posiłku.	1.Rozpoznanie IFG przy stężeniu 100-125mg/dl (5,6-6,9mmol/l) 2.Rozpoznanie cukrzycy przy stężeniu ≥ 126 mg/dl (7,0mmol/l) [Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, 2021].
Wartość hemoglobiny glikowanej - HbA_{1c} oznaczonej w laboratorium metodą certyfikowaną w NGSP	Pomiar w pojedynczej próbce krwi - odzwierciedla średnie stężenie glikemii we krwi z okresu 2-3 miesięcy.	1.Rozpoznanie cukrzycy przy wartości $\geq 6,5\%$ (48mmol/mol) 2.Monitorowanie glikemii w praktyce lekarskiej 3.Utrzymywanie HbA _{1c} $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol) powiązane jest z obniżeniem powikłań cukrzycowych [Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, 2021].
Test doustnej tolerancji glukozy (OGTT)	Ocena glikemii na czczo oraz 2 godziny po wypiciu roztworu zawierającego 75g glukozy.	1.Rozpoznanie stanów przedcukrzycowych: IFG przy stężeniu glukozy w 0. minucie 100-125mg/dl (5,6-6,9mmol/l) IGT przy stężeniu glukozy 140-199mg/dl (7,8-11,0mmol/l) w 120. minucie testu 2. Rozpoznanie cukrzycy przy stężeniu glukozy ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) w 120. minucie testu [Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, 2021].
Test dożylniej tolerancji glukozy	Stężenie glukozy i insuliny mierzone jest na czczo oraz po iniekcji dożylniej roztworu glukozy z regularną częstotliwością w ciągu 4 godzin.	Matematyczny, zwalidowany model pozwalający na ocenę jednocześnie tolerancji glukozy, odpowiedzi komórek β i insulinowrażliwości [Bergman, 2005].
Wskaźniki insulinooporności, np. HOMA-IR	Iloczyn wartości glikemii i insulinemii na czczo dzielone przez 22,5	Zwalidowany wskaźnik, którego narastanie odzwierciedla narastającą insulinooporność [Matthews et al., 1985].

HOMA-IR - ang. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, IFG - nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. Impaired Fasting Glycemia), IGT - nieprawidłowa tolerancja glikemii (ang. Impaired Glucose Tolerance), NGSP - Narodowy Program Standaryzacji Hemoglobiny Glikowanej (ang. National Glycohemoglobin Standardization Program) wg ¹⁹

Dzięki zastosowaniu metody klamry metabolicznej, która należy do metod bezpośrednich określania efektywności metabolizmu glukozy, V.Y. Polotsky z zespołem zaobserwowali między innymi, że u myszy poddanych przerywanej hipoksji zmniejszeniu ulega insulinowrażliwość ⁴⁷.

Innym sposobem oceny insulinowrażliwości/insulinooporności są wskaźniki pośrednie, które określają wrażliwość tkanek organizmu na insulinę wykorzystując testy statyczne (rano, na czczo) lub dynamiczne (zmiana parametrów w czasie). Testy dynamiczne wylicza się na podstawie wyników pomiarów stężenia glukozy i insuliny w 0. i 120. minucie testu doustnej tolerancji glukozy. Wybrane pośrednie wskaźniki insulinowrażliwości/ insulinooporności przedstawiono zbiorczo w tabeli 4.

Tabela 4 Wybrane testy do oceny insulinowrażliwości/insulinooporności

Testy wykonywane rano, na czczo	
nazwa wskaźnika	wzór
HOMA-IR	$\frac{I_0 \left[\frac{mU}{l} \right] \times G_0 \left[\frac{mmol}{l} \right]}{22,5}$
QUICKI	$\frac{1}{\log I_0 \left[\frac{mU}{l} \right] + \log G_0 \left[\frac{mmol}{l} \right]}$
Testy dynamiczne	
nazwa wskaźnika	wzór
Indeks Gutt	$\frac{\{75\,00mg + (G_0 - G_{120} \left[\frac{mmol}{l} \right]) \times 0,19 \times m.c. [kg]\} / 120min}{(G_0 + G_{120} \left[\frac{mmol}{l} \right]) / 2}$ $\log((I_0 + I_{120} \left[\frac{mU}{l} \right]) / 2)$
Indeks Matsudy	$\frac{10\,000}{\sqrt{\{I_0 \left[\frac{mU}{l} \right] \times G_0 \left[\frac{mmol}{l} \right] \times G_{0-120} \left[\frac{mmol}{l} \right] \times I_{0-120} \left[\frac{mU}{l} \right]}}$
Indeks Avignon	$\frac{0,137 \times \frac{10^8}{I_0 \left[\frac{mU}{l} \right] \times G_0 \left[\frac{mg}{dl} \right] \times VD} + \frac{10^8}{I_{120} \left[\frac{mU}{l} \right] \times G_{120} \left[\frac{mg}{dl} \right] \times VD}}{2}$
Indeks Cederholm	$\frac{75000 + (G_0 \left[\frac{mmol}{l} \right] - G_{120} \left[\frac{mmol}{l} \right]) \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times m.c. [kg]}{120 \times \log(I_{0-120} \left[\frac{mU}{l} \right]) \times G_{0-120} \left[\frac{mmol}{l} \right]}$
Wieloparametrowe	
nazwa wskaźnika	wzór
Indeks LAP	Mężczyźni: $(WC [cm] - 65) \times (TG \left[\frac{mmol}{l} \right])$ Kobiety: $(WC [cm] - 58) \times (TG \left[\frac{mmol}{l} \right])$
Indeks McAuleya	$\exp \{2,63 - 0,28 \ln (I_0 \left[\frac{mU}{l} \right]) - 0,31 \ln (TG \left[\frac{mmol}{l} \right])\}$
Indeks TyG	$\ln \frac{TG \left[\frac{mg}{dl} \right] \times G_0 \left[\frac{mg}{dl} \right]}{2}$

G_0, G_{120} – odpowiednio: glikemia w 0. i 120. minucie testu OGTT; I_0, I_{120} – odpowiednio: insulinemia w 0. i 120. minucie testu OGTT; $\ln$ – logarytm naturalny; $\log$ – logarytm dziesiętny; TG – triglicerydy; m.c. – masa ciała; $\exp$ – odwrotność logarytmowania; LAP – ang. *Lipid Accumulation Product*; TyG – wskaźnik triglicerydy-glukoza; HOMA-IR – ang. *Homeostasis Model Assessment of InsulinResistance*; QUICKI – ang. *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; IR – insulinooporność; WC – obwód talii, VD – objętość dystrybucji.

1.3.3. Obturacyjny bezdech senny a hiperglikemia

Narastająca insulinooporność u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym z towarzyszącą hiperinsulinemią oraz wynikające z tego między innymi przyspieszenie zmian mikroangiopatycznych, takich jak nefropatia czy retinopatia u pacjentów z OBS i cukrzycą, są szczególnie istotne w praktyce lekarskiej^{48,49}. Biorąc pod uwagę częstość występowania hiperglikemii wynikającą z epizodów niedotlenowania oraz zmniejszonego zużycia glukozy przez mięśnie, szczególnego wymiaru w tej sytuacji nabiera konieczność rozpoznawania stanów przedcukrzycowych u pacjentów z zaburzeniami oddychania w czasie snu. W przeprowadzonych badaniach Li i wsp. zaobserwowali, że u młodych otyłych mężczyzn bez obturacyjnego bezdechu sennego, insulinooporność oraz efektywność wysp β trzustki pogarsza się pod wpływem epizodów hipoksji, przy zachowaniu prawidłowych stężeń glukozy na czczo. Wyniki ich badań wskazują, że OBS może pogarszać odpowiedź kompensującą trzustki na narastającą insulinooporność, jeszcze zanim zostanie zdiagnozowany stan przedcukrzycowy u pacjentów z nadwagą czy otyłych, pomimo istotnej zależności insulinooporności od samej otyłości⁵⁰. Badania przesiewowe w kierunku rozwoju zaburzeń glikemii u tych pacjentów znalazły się wśród rekomendacji Międzynarodowej Federacji Cukrzycowej – IDF (ang. *International Diabetes Federation*) w 2008 r. i pozostają aktualne do dziś⁵¹. W tabeli 5 przedstawiono wartości uznawane za prawidłowe przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne – ADA (ang. *American Diabetes Association*) i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne – PTD, natomiast tabela 6 prezentuje wartości glikemii, według których rozpoznaje się zaburzenia metabolizmu węglowodanów na podstawie wyników doustnego testu tolerancji glukozy.

Tabela 5 Kategorie glikemii na czczo (ADA 2021, PTD 2021)

	Prawidłowa glikemia na czczo	Nieprawidłowa glikemia na czczo	Cukrzyca
Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej	70-99 mg/dl 3,9-5,6 mmol/l	100-125 mg/dl 5,6-6,95 mmol/l	≥ 126 mg/dl $\geq 7,0$ mmol/l

Tabela 6 Kategorie glikemii w zależności od wyniku OGTT (ADA 2021, PTD 2021)

	Stężenie glukozy na czczo	Stężenie glukozy w 120 minucie OGTT
Prawidłowa tolerancja glukozy (NGT)	< 100 mg/dl < 5,6 mmol/l	<140 mg/dl <7,8 mmol/l
Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	100-125 mg/dl 5,6-6,95 mmol/l	<140 mg/dl <7,8 mmol/l
Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	< 100 mg/dl < 5,6 mmol/l	140-199 mg/dl 7,8-11,05 mmol/l
Nieprawidłowa glikemia na czczo + nieprawidłowa tolerancja glukozy (IFG + IGT)	< 125 mg/dl < 6,95 mmol/l	140-199 mg/dl 7,8-11,05 mmol/l
Cukrzyca	≥ 126 mg/dl ≥ 7,0 mmol/l	≥ 200 mg/dl ≥ 11,1 mmol/l

Nieprawidłowa glikemia na czczo – IFG (ang. *Impaired Fasting Glycemia*) to stan, w którym hiperglikemia wynika przede wszystkim z nieprawidłowej sekrecji insuliny w odpowiedzi na bodziec glukozowy przy zachowanej insulinowrażliwości obwodowej.

Z kolei nieprawidłowa tolerancja glukozy – IGT (ang. *Impaired Glucose Tolerance*) to zaburzenie, w którym dominuje insulinooporność przy podobnym stopniu upośledzenia wydzielania insuliny jak w przypadku IFG. Punjabi i wsp. wykazali w swojej pracy w ramach *Sleep Heart Health Study*, że u pacjentów z OBS występują zarówno wyższe wartości insuliny na czczo jak i glikemii na czczo⁵². Framnes i Arble w swojej pracy poglądowej podsumowując prace dotyczące kontroli glikemii u pacjentów z OBS stwierdziły, że bezdech senny może prowadzić do hiperglikemii, a nieprawidłowa glikemia na czczo u osób, które z czasem zachorują na OBS, stwarza ryzyko nasilenia zaburzeń sercowo-naczyniowych u tych pacjentów. Ponadto wysunęły wniosek, że wśród badanych, którzy nie mieli stwierdzonej cukrzycy – stopień nasilenia OBS koreluje z zaburzeniami kontroli glikemii, natomiast u pacjentów z cukrzycą – powiązania te wymagają jeszcze dalszych wyjaśnień⁵³.

Co ciekawe, w 2019 roku pojawiła się praca Ahlin i wsp., którzy opracowali schemat ryzyka OBS u otyłych pacjentów. Autorzy skupili się głównie na przesłankach antropometrycznych i biochemicznych czynników ryzyka. Wykresy zależności: BMI, wieku, obecności cukrzycy lub jej braku oraz płci, swoim opracowaniem przypominają skalę oceny ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE (ang. *Systematic COronary Risk Evaluation*). Fakt, że proponowane narzędzie nie bazuje na objawach OBS, umożliwia lekarzom praktykom kwalifikację do polisomnografii pacjentów bezobjawowych. Biorąc

pod uwagę powiązania obturacyjnego bezdechu sennego z zaburzeniami prowadzącymi do powstania miażdżycy, zastosowanie zaproponowanego schematu może być cenną wskazówką odnośnie przesiewowego badania zaburzeń snu ⁵⁴.

1.3.4. Obturacyjny bezdech senny a hiperlipidemia

Dyslipidemia to stan, w którym stężenie lipidów i lipoprotein w osoczu nie odpowiada wartościom uznanym za pożądane, a te zależą od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Główne kategorie zaburzeń lipidowych obejmują: hipercholesterolemię, hipertriglicerydemię, hiperlipidemię mieszaną. Szczególny rodzaj stanowi aterogenna dyslipidemia charakteryzująca się: zwiększeniem stężenia triglicerydów, zmniejszeniem stężenia HDL-C i obecnością zmodyfikowanych LDL-C ⁵⁵. W wytycznych ESC (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, ang. *European Society of Cardiology*) nie sprecyzowano wartości cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) uznanej za referencyjną dla tzw. „populacji ogólnej”, przedstawiając wartości docelowe LDL-C w zależności od oszacowanego wcześniej ryzyka sercowo-naczyniowego (tabela 8). Za nieprawidłowe można przyjąć stężenie LDL-C $\geq 3\text{mmol/l}$ (116mg/dl) ⁵⁵.

Przyczyny hipercholesterolemii podzielono na:

1. pierwotne:

- wielogenowa – najczęstsza, związana z czynnikami środowiskowymi
- monogenowa – rzadka, hipercholesterolemia rodzinna

2. wtórne, m.in.:

- w niedoczynności tarczycy
- w zespole nerczycowym
- w zespole Cushinga
- w przewlekłej niewydolności nerek
- w chorobach wątroby przebiegających z cholestazą
- jatrogenne ⁵⁵

Hipertriglicerydemię rozpoznajemy, gdy stężenie triglicerydów na czczo wynosi $\geq 1,7\text{mmol/l}$ (150mg/dl), a ciężka hipertriglicerydemia jest stwierdzana, gdy stężenie triglicerydów wynosi $\geq 5,6\text{mmol/l}$ (500mg/dl) lub według innych $\geq 11,3\text{mmol/l}$ (1000mg/dl). Oprócz lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL-C), pojawiają się też

we krwi chylomikrony, które również przyczyniają się do wysokiego stężenia triglicerydów. Zwłaszcza przy stężeniu TG $\geq 11,3$ mmol/l, chylomikrony pojawiają się zawsze. Rozróżniamy wówczas hiperlipoproteinemię typu I lub V ⁵⁵.

Kolejnym bardzo ważnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, a także składową zespołu metabolicznego jest dyslipidemia aterogenna. Za klinicznie istotne uważa się podwyższenie triglicerydów, i obniżenie stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C), a także obecność zmodyfikowanych lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) ⁵⁵. Zaburzenia te przyczyniają się do przyspieszonego rozwoju miażdżycy, co wraz z uszkodzeniem śródbłónka rozpoczyna proces niszczenia naczyń, a w konsekwencji między innymi chorobę niedokrwinną serca. Aktualnie obowiązujące wytyczne pozwalające rozpoznać dyslipidemię aterogenną to współwystępowanie:

1. Zwiększonego stężenia TG (1,7-5,6 mmol/l [150-500 mg/dl])
2. Niskiego stężenia HDL-C ($< 1,0$ mmol/l [40 mg/dl] u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l [45 mg/dl] u kobiet); w zespole metabolicznym oraz w cukrzycy typu 2 $< 1,3$ mmol/l [50 mg/dl] u kobiet
3. Zmodyfikowanych LDL

W wytycznych ESC z 2021 nie sprecyzowano uniwersalnej wartości definiującej hipercholesterolemię. Wyróżniono 5 granic stężeń LDL-C, które w zależności od całkowitego ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, wyznaczają strategię interwencji terapeutycznej. Ocena ryzyka nie dotyczy hipercholesterolemii rodzinnej, w której niezależnie od stężenia lipidów zaleca się leczenie farmakologiczne ⁵⁵. Dla klinicznego rozróżnienia ryzyka sercowo-naczyniowego wprowadzono definicje, które zestawiono poniżej w tabeli 7, a także ustalono wartości docelowe poszczególnych parametrów lipidowych w zależności od tego ryzyka – tabela 8.

Tabela 7 Kliniczne definicje klasyfikujące ryzyko sercowo-naczyniowe ⁵⁵

Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego	Definicja
Bardzo duże	• Choroba sercowo-naczyniowa udokumentowana metodami inwazyjnymi lub nieinwazyjnymi (występowanie patologicznych załamków w EKG, koronarografia, metody medycyny nuklearnej, echokardiografia obciążeniowa, ultrasonograficzne obrazowanie blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych), przebyty ostry zespół wieńcowy, zabieg rewaskularyzacji tętnic, niedokrwienny udar mózgu lub przemijające niedokrwienie mózgu, lub choroba tętnic obwodowych • Cukrzyca, typu 1 lub 2, z powikłaniami narządowymi (albuminuria, retinopatia, neuropatia) lub przynajmniej 3 głównymi czynnikami ryzyka, lub wczesny początek DM typu 1 z >20-letnim czasem trwania. • Rodzinna Hipercholesterolemia z miażdżycową chorobą niedokrwienną serca lub z innymi czynnikami ryzyka • Ciężka przewlekła choroba nerek (GFR <30ml/min/1,73m²) • 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące ≥10%
Duże	• Znacznie zwiększone pojedyncze czynniki ryzyka, np.: cholesterol całkowity >310 mg/dl (8 mmol/l), LDL-C >190 mg/dl (4,9 mmol/l), ciśnienie tętnicze ≥ 180/110 mmHg • Rodzinna Hipercholesterolemia bez innych czynników ryzyka • Cukrzyca bez powikłań narządowych, z czasem trwania ≥10 lat lub jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka • Umiarkowana przewlekła choroba nerek (GFR 30-59 ml/min/1,73m²) • 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące ≥5% ale <10%
Umiarkowane	• Młody z cukrzycą (cukrzycą typu 1 <35 r.ż.; cukrzycą typu 2 <50 r.ż.) z czasem trwania choroby <10 lat, bez dodatkowych czynników ryzyka • 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące ≥1% ale <5%
Małe	• 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia obliczone za pomocą skali Pol-SCORE wynoszące <1%

Pol-Score – skala ryzyka sercowo-naczyniowego dla Polski, DMt1 – cukrzyca typu 1, GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *Glomerular Filtration Rate*)

Tabela 8 Docelowe wartości stężeń parametrów lipidowych w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego ⁵⁵

Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego	Docelowe stężenie parametrów lipidowych
Bardzo duże	LDL-C redukcja ≥50% wartości wyjściowej stężenia i LDL-C <55 mg/dl (1.4 mmol/l), a LDL-C <40 mg/dl (1.0 mmol/l) po II-gim epizodzie naczyniowym w ciągu 2 lat, nie HDL-C <85 mg/dl (2.2 mmol/l), ApoB <65 mg/dl
Duże	LDL-C redukcja ≥50% wartości wyjściowej stężenia i LDL-C <70 mg/dl (1.8 mmol/l), nie HDL-C <100 mg/dl (2.6 mmol/l), ApoB <80 mg/dl
Umiarkowane	LDL-C <100 mg/dl (2.6 mmol/l), nie HDL-C <130 mg/dl (3.4 mmol/l), ApoB <100 mg/dl
Małe	LDL-C <116 mg/dl (3.0 mmol/l), nie HDL-C <145 mg/dl (3.8 mmol/l)

LDL-C – cholesterol frakcji LDL, ApoB – apolipoproteina B, nie HDL-C – cholesterol frakcji nie HDL

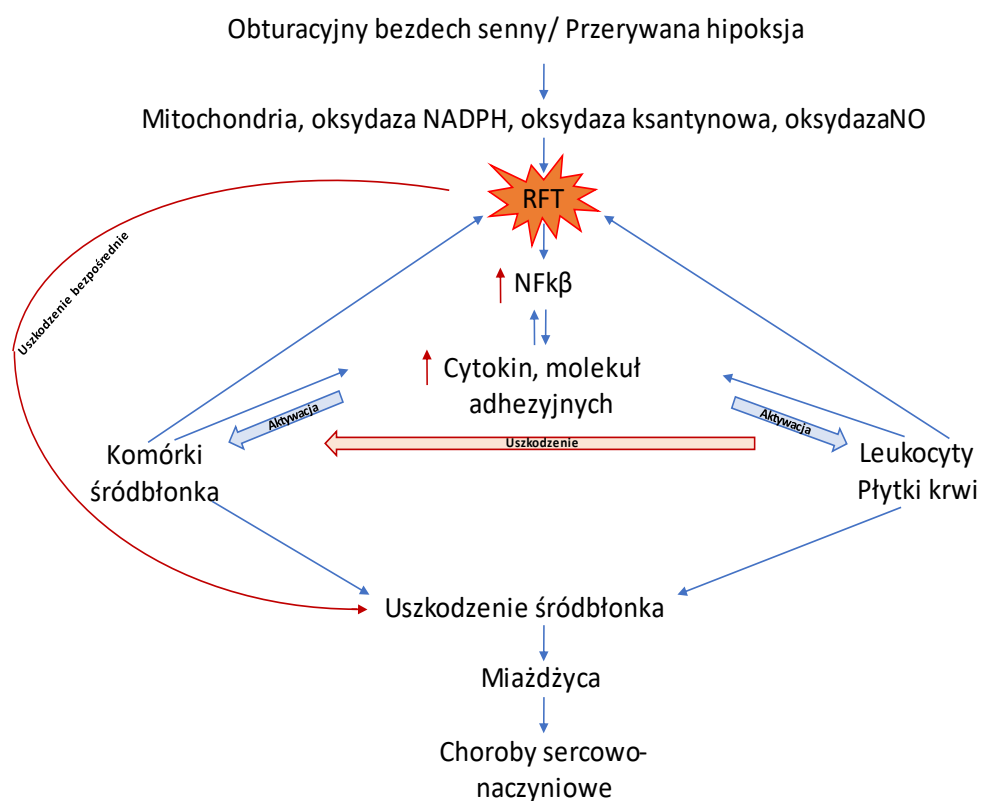
U pacjentów z OBS stwierdzono częściej występującą hiperlipidemię aniżeli u pacjentów bez zaburzeń snu. Obserwuje się u nich wzrost stężenia TG i LDL-C oraz obniżone stężenie HDL-C⁵⁶⁻⁵⁸. Co ciekawe, eksperci zwracają uwagę, że u pacjentów z zaburzeniami glikemii i dyslipidemią – główną przyczyną zaburzeń jest insulinooporność, jednak w aktualnych wytycznych nie odnajdujemy zaleceń odnośnie leczenia zaburzeń lipidowych u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym, które w wytycznych Towarzystw Diabetologicznych są uwzględnione.

Mimo, iż bezpośrednie powiązanie między obturacyjnym bezdechem sennym a dyslipidemią nie jest do końca poznane, ważnym aspektem wzajemnych oddziaływań jest nawracająca hipoksja, która powoduje zwiększoną produkcję wolnych rodników tlenowych, peroksydację lipidów oraz dysfunkcję układu współczulnego⁵⁹. Ponadto hipoksja, inicjuje proces zapalny, a cytokiny prozapalne, zwłaszcza IL-1, modyfikują metabolizm LDL w śródbłonku, doprowadzając do miażdżycy^{60,61}. Fakt, że u pacjentów z OBS występowanie miażdżycy jest niezależne od innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, wskazuje na istotny wpływ zaburzeń oddychania w czasie snu także na rozwój dyslipidemii⁶². Na uwagę zasługują oksydowane LDL (ox-LDL), które w znacznym stopniu nasilają tworzenie się blaszek miażdżycowych, co zdaniem niektórych może stanowić ważny element badań przesiewowych, a nawet terapii OBS⁶².

1.3.5. Obturacyjny bezdech senny a stan zapalny

Proces zapalny to dynamiczny stan, który odgrywa istotną rolę w powstawaniu zaburzeń metabolicznych, naczyniowych oraz prozakrzepowych. U pacjentów z OBS, u których chorobowość i śmiertelność z uwagi na incydenty sercowo-naczyniowe jest istotnie wyższa niż w populacji ogólnej, proces zapalny stanowi szeroko dyskutowany mechanizm łączący powyższe patologie. Uznaje się, że fragmentacja snu oraz epizody bezdechu i spłycenia oddychania pobudzają układ immunologiczny m.in. do produkcji prozapalnego czynnika transkrypcyjnego kappa (ang. *nuclear factor- NF- κ B*). NF- κ B pobudza komórki śródbłonka naczyniowego oraz limfocyty T i monocyty, które są źródłem zwiększonego stężenia TNF α , a to pobudza dalszą aktywację procesów zapalnych i sekrecję innych prozapalnych cytokin (m.in IL-6, IL-1)⁶³⁻⁶⁵. Procesy zapalne prowadzą do zmian bezpośrednio w obrębie śródbłonka naczyniowego, nasilają ekspresję molekuł adhezyjnych, co więcej TNF α indukuje transkrypcję NF- κ B, który z kolei odpowiada za transkrypcję molekuł adhezyjnych oraz powstawanie blaszki

miażdżycowej. Powiązania poszczególnych składowych stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego oraz zachodzące zmiany, przedstawiono na rycinie 3.



Rycina 3 Wpływ hipoksji na wybrane wykładniki stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego oraz zmian sercowo-naczyniowych u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym

RFT – reaktywne formy tlenu; NF- κ B – czynnik jądrowy κ B; za [62]

Niektóre cytokiny takie jak: $\text{TNF}\alpha$, interleukina-1b, oraz interleukina-6 biorą również udział w fizjologicznej regulacji snu ⁶⁶. W badaniach potwierdzono, że niższe wartości IL-6 wiążą się z lepszym wysypianiem się ⁶⁷, podczas gdy zwiększenie wydzielania IL-6 powoduje narastającą senność w ciągu dnia (*ang. Excessive Daytime Sleepiness- EDS*) ⁶⁸, co stanowi jedną z głównych skarg pacjentów cierpiących na to zaburzenie. Ponadto, stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem IL-6 a wzrostem BMI i zmniejszeniem wydzielania adiponektyny. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że wraz ze wzrostem stężenia IL-6 narasta stężenie TG, co z kolei nasila glukoneogenezę i glikogenolizę. Autorzy prac dotyczących wpływu stanu zapalnego na zaburzenia snu postulują, że narastanie stężenia IL-6 może być czynnikiem wyzwalającym senność u pacjentów z otyłością ⁶⁹.

Dowodzono, że pod wpływem IL-6 w wątrobie dochodzi do zwiększonej syntezy białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP), którego wzrost jest uznanym parametrem świadczącym o zwiększonym ryzyku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych^{70–72}. Niestety, wyniki badań próbujących wytłumaczyć zmiany stężenia CRP u pacjentów z zaburzeniami oddychania w czasie snu są rozbieżne. Część prac wykazuje powiązanie zwiększonego stężenia CRP wraz ze stopniem nasilenia OBS^{73–75}, a inne podobnej korelacji nie wskazują^{76,77}. Obserwuje się natomiast narastanie stężenia CRP w tym schorzeniu, u pacjentów z otyłością i nadwagą⁷⁸. Dotychczas nie udało się jednak ustalić niezależnego wpływu otyłości i OBS na stężenie CRP u pacjentów z oboma zaburzeniami.

Ponieważ zarówno otyłość jak i obturacyjny bezdech senny powodują uruchomienie mechanizmów zapalnych, bardzo trudno jest zróżnicować te dwie patologie, zwłaszcza, że w obu przypadkach ocenia się te same parametry. Zapewne z tego powodu badający odnoszą wyniki wpływu hipoksji i fragmentacji snu w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego do parametrów, które łatwo zmierzyć, takich jak: glikemia czy profil lipidowy. Wskaźniki insulinooporności/insulinowrażliwości mogą stanowić dokładniejszy parametr oceniający wpływ otyłości na stres oksydacyjny u pacjentów z OBS. Zastosowanie tych wskaźników może pomóc w odpowiedzi na pytanie: w jakim stopniu otyłość, a w jakim stopniu hipoksja wpływa na patogenezę obturacyjnego bezdechu sennego?

1.3.6. Obturacyjny bezdech senny a stres oksydacyjny

Termin stres oksydacyjny został wprowadzony w 1985 roku przez Sies'a. Odnosi się do sytuacji, w której (na skutek kolejnych stopni redukcji cząsteczki tlenu), dochodzi do nadmiernego powstawania reaktywnych jego form – tzw. RFT (ang. *Reactive Oxygen Species* – ROS) i/lub zaburzeń ich usuwania. Szacuje się, że około 2-5% pochłanianego przez organizm tlenu jest w ten sposób przekształcane. RFT to cząstki niezmiernie łatwo wchodzące w reakcje z uwagi na obecność niesparowanego elektronu. Niewielkie stężenia reaktywnych cząsteczek tlenu powstające podczas oddychania tlenowego czy w trakcie procesu zapalnego pełnią funkcje fizjologiczne – między innymi biorą udział w usuwaniu patogenów i leków z organizmu, wydzielaniu hormonów, pośredniczą w procesie skurczu mięśni i regulują napięcie naczyniowe. Ponadto, RFT biorą udział w

pobudzaniu limfocytów T, a poprzez zwiększenie przepuszczalności ścian naczyń włosowatych przyczyniają się do prawidłowego przebiegu reakcji zapalnej w organizmie. Dzięki nim pobudzony zostaje również transport glukozy do komórek, pełnią też funkcję przekaźników sygnałów między komórkami ⁷⁹. Okazuje się, że nawet stan patologiczny taki jak przerywana hipoksja aktywuje czynniki, które pełnią funkcje protekcyjne względem śródbłonna. Należą do nich: czynnik indukowany hipoksją 1 α (ang. *Hypoxia Inducible Factor-1 α* – HIF-1 α) oraz czynnik transkrypcyjny Nrf2 (ang. *Nuclear Erythroid-Related 2 Factor*). Uruchamiają one szlaki antyoksydacyjne a przez to działają antagonistycznie do opisanych w poprzednim podrozdziale. Jednym z enzymów aktywowanych przez Nrf2 jest dysmutaza ponadtlenkowa (ang. *Superoxide Dismutase* – SOD), której charakterystyka i działanie opisane jest w kolejnych podrozdziałach ⁸⁰.

Niestety, w zaburzeniach wywołujących istotne niedotlenowanie komórek, między innymi OBS, obserwuje się znacznie podwyższone stężenie RFT.

Z metabolicznego punktu widzenia, wysoki poziom reaktywności cząstek tlenu jest niekorzystny ze względu na ich niespecyficzne reakcje ze składnikami komórek, które zostają uszkodzone. Z tego powodu brak równowagi pomiędzy produkcją, a zużywaniem reaktywnego tlenu powoduje, że stres oksydacyjny może być bezpośrednim czynnikiem ryzyka, a także procesem nasilającym wiele stanów chorobowych m.in. miażdżycę czy chorobę niedokrwienną serca (opisane w poprzednim podrozdziale). Znany jest też wpływ stresu oksydacyjnego na powstawanie nowotworów czy chorób związanych ze starzeniem się np. choroba Alzheimera i Parkinsona ^{81,82}.

RFT doprowadzają do uszkodzeń, a nawet śmierci komórek i tkanek poprzez peroksydację lipidów, denaturację białek oraz bezpośrednie uszkodzenie DNA. Do najczęściej opisywanych reaktywnych form tlenu zaliczyć można:

- rodnik hydroksylowy •OH,
- anionorodnik ponadtlenkowy •O₂⁻,
- nadtlenek wodoru H₂O₂⁸³

U pacjentów z zaburzeniami oddychania w czasie snu głównym powodem narastającego stresu oksydacyjnego jest niedotlenienie wynikające z zaburzenia architektury snu – zwłaszcza jego fragmentacji ⁸⁴. W badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych, poddanych fragmentacji snu, obserwuje się narastanie peroksydacji lipidów oraz upośledzenie mechanizmów wymiatających wolne rodniki,

w tak ważnych narządach jak serce czy mózg. Utrzymywanie się stresu oksydacyjnego aktywuje czynniki transkrypcyjne jak NF- κ B. Indukuje to uwolnienie cytokin i rozwój stanu zapalnego z narastaniem jego wykładników, takich jak: IL-6, TNF α oraz CRP^{64,85}. Nie bez znaczenia jest fakt, że czynnik martwicy nowotworu reguluje metabolizm lipidów i glukozy poprzez wpływ na adipocyty, a często współwystępująca otyłość u pacjentów z OBS przyczynia się do nasilenia zaburzeń metabolicznych.

Najwcześniej poznany mechanizm uszkodzania składników komórkowych przez reaktywne formy tlenu jest peroksydacja lipidów. Jest to ciąg reakcji, zapoczątkowany przez wolne rodniki i aktywne formy tlenu. W największym stopniu ulegają jej wielonienasycone kwasy tłuszczowe lub reszty wielonienasyconych kwasów tłuszczowych fosfolipidów, będących podstawowymi składnikami błon biologicznych^{86,87}. Na drodze reakcji enzymatycznych i nieenzymatycznych dochodzi do przekształcenia cząsteczki kwasu tłuszczowego w wolny rodnik alkilowy (L $\cdot$) z niesparowanym elektronem przy atomie węgla, od którego wcześniej został oderwany atom wodoru. Rodnik ten może reagować z tlenem tworząc wolne rodniki nadtlenkowe (LOO $\cdot$), a te z kolei reagują z innymi cząsteczkami wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, które podlegają dalszemu utlenieniu, aż w wyniku terminacji zachodzących reakcji wolnorodnikowych tworzą się formy stabilne, nierodnikowe⁸⁸. Powstałe związki, takie jak: aldehydy, ketony, związki zawierające hydroksylowe, karboksylowe, peroksyłowe i epoksydowe grupy funkcyjne oraz węglowodory m. in. alkany i alkeny, wykazują mniejszą reaktywność niż wolne rodniki, przez co mogą dyfundować w komórkach na znaczne odległości i w ten sposób pełnić rolę tzw. „wtórnych przekaźników” uszkodzeń przez RFT. Dalsze przemiany produktów peroksydacji lipidów prowadzą do rozpadu reszt wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i powstania kilku- i kilkunastowęglowych fragmentów. Jednym z nich jest dialdehyd malonowy – MDA. Ulega on reakcji z kwasem tiobarbiturowym, stanowiącym tym samym TBARS (*ang.* *Thiobarbituric Acid-Reacting Substances*)⁶⁰, które są wykorzystywane w metodzie pomiaru stężenia produktów peroksydacji lipidów w osoczu.

Wśród efektów działania aldehydowych produktów peroksydacji lipidów wymienia się: hamowanie aktywności enzymów, uszkodzanie bezpośrednio struktury DNA, co może prowadzić do nowotworzenia, powstania mutacji, nasilenia działania cytotoksycznego białek. Następstwem procesu peroksydacji lipidów jest modyfikacja własności fizycznych błon komórkowych – narasta hydrofobowość, która powoduje

zwiększenie przepuszczalności dla jonów wodorowych czy innych substancji polarnych. Ponadto produkty peroksydacji przyczyniają się do depolaryzacji błony komórkowej, hamują aktywność enzymów błonowych i białek transportujących. W tabeli 9 przedstawiono wybrane biomarkery stresu oksydacyjnego, będące produktami uszkodzenia poszczególnych struktur komórkowych.

Tabela 9 Wybrane markery stresu oksydacyjnego za ⁸⁹

Produkty peroksydacji lipidów
Dialdehyd malonowy
Substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym (TBARS)
Izoprostany
Produkty uszkodzenia białek
3-nitrotyrozyna
3-chlorotyrozyna, 3-bromotyrozyna
γ -glutamyllosemialdehyd
2-aminoadypilosemialdehyd
Produkty uszkodzenia DNA/RNA
8-hydrokso-2-deoksyguanozyna
8-hydroksyguanina
8-hydroksyguanozyna
5-hydroksymetyl-2-deoksyurydyna

U pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym, wpływ stresu oksydacyjnego oraz jego konsekwencje w postaci rozwoju blaszki miażdżycowej, nasilania stanu zapalnego, narastania insulinooporności, a co za tym idzie dyslipidemii i dysglikemii, jest od lat kwestią szeroko dyskutowaną wśród naukowców. Wzajemne powiązania między poszczególnymi składowymi tych patologii wydają się być tak ścisłe, że trudno ustalić, która patologia jest czynnikiem sprawczym, a która jej następstwem ^{85,89,90}. Wielu badaczy postuluje potrzebę wyjaśnienia tych relacji, by skutecznie móc prowadzić nie tylko leczenie, ale i profilaktykę chorób o podłożu metabolicznym, które stanowią niezaprzeczalny czynnik ryzyka zachorowania i śmiertelności związanej z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi w grupie pacjentów z zaburzeniami oddychania w czasie snu.

1.3.7. Układ antyoksydacyjny

Obronę przed destrukcyjnym wpływem reaktywnych form tlenu zapewnia układ antyoksydacyjny, który umożliwia usuwanie nadmiaru RFT z komórek. W organizmie człowieka w jego skład wchodzi antyoksydanty pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe⁹¹. Przykładowe antyoksydanty zestawiono w tabeli 10.

Tabela 10 Przykłady antyoksydantów biorących udział w unieszkodliwianiu i usuwaniu reaktywnych form tlenu

Antyoksydanty wewnątrzpochodne	Przykłady
Enzymy	Dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, peroksydaza glutationowa, paraoksonaza, reduktaza glutationowa, tioredoksyna, dehydrogenaza aldehydowa
Białka wiążące metale	Ferrytyna, laktoferrytyna, transferyna, ceruloplazmina
Inne	Glutation, kwas liponowy, bilirubina, melationina, kwas moczowy

1.3.7.1. Antyoksydanty pierwszorzędowe

Zadaniem antyoksydantów pierwszorzędowych jest unieszkodliwianie RFT. Podobne działanie mają białka ograniczające dostępność Fe^{2+} i Cu^{2+} przez co uniemożliwiają wytwarzanie rodnika hydroksylowego $\cdot\text{OH}$.

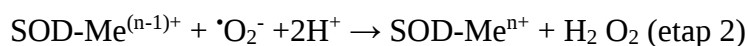
Do antyoksydantów pierwszorzędowych należą enzymy i metaloproteiny. Najlepiej poznane enzymy to: rodzina dysmutaz ponadtlenkowych (ang. *Superoxide Dismutase* - SOD, EC. 1.15.1.1), peroksydazy glutationowe (EC. 1.11.1.9) i katalaza (EC. 1.11.1.6)⁹² oraz słabiej zbadane peroksydyny i sulfideroksyna a także paroksonazy, transferaza glutationowa i dehydrogenaza aldehydowa. Znane metaloproteiny o właściwościach antyoksydacyjnych to ceruloplazmina wiążąca jony miedzi oraz transferyna, ferrytyna i mioglobina łączące się z jonem żelaza⁹³.

Dysmutazy ponadtlenkowe

Wyróżnia się trzy klasy dysmutaz. Enzymy te to metaloproteiny, które w centrum aktywnym posiadają jony metali o przejściowej wartościowości: jony cynku i miedzi – dysmutaza ponadtlenkowa cytoplazmatyczna (Cu,Zn-SOD; SOD-1); jon manganu – dysmutaza ponadtlenkowa mitochondrialna (Mn-SOD; SOD-2) oraz pozakomórkowa (ang. *Extracellular SOD*, EC-SOD) również zawierająca jony miedzi i cynku, tak jak forma cytoplazmatyczna. Dysmutazy ponadtlenkowe katalizują reakcję dysproporcjonowania anionorodnika ponadtlenkowego według reakcji:



Reakcja ta ma przebieg dwuetapowy. Najpierw dochodzi do redukcji jonu metalu zawartego w centrum aktywnym enzymu i uwolnienia cząsteczki tlenu. W drugim etapie ma miejsce utlenienie przez $\cdot\text{O}_2^-$ jonu metalu do jego wyjściowego stopnia utlenienia. Jednocześnie powstaje H_2O_2 .



Nadtlenek wodoru, silny utleniacz, który łatwo przechodzi przez błony komórkowe i działa toksycznie na komórki jest następnie rozkładany przez inne enzymy antyoksydacyjne: katalazę lub peroksydazę glutationową^{91 88,94,95}.

1.3.7.2. Antyoksydanty drugorzędowe

Antyoksydanty drugiego rzędu (interwencyjne) mają za zadanie przerywanie reakcji wolnorodnikowych poprzez wchodzenie w reakcje z RFT lub skierowanie tych reakcji na tor terminacji. Zaliczamy do nich: między innymi witaminy: A, C, E, a także kwas moczowy i bilirubinę. Antyoksydanty te konkurują z innymi związkami chemicznymi, które mogłyby zostać utlenione przez RFT. W wyniku reakcji RFT z antyoksydantem powstaje rodnik, który jest znacznie mniej reaktywny niż rodnik, który mógłby powstać np. w wyniku peroksydacji lipidów. Następuje wtedy przerwanie łańcuchowej reakcji wolnorodnikowej i zahamowanie peroksydacji kolejnych związków biologicznie czynnych⁹⁶.

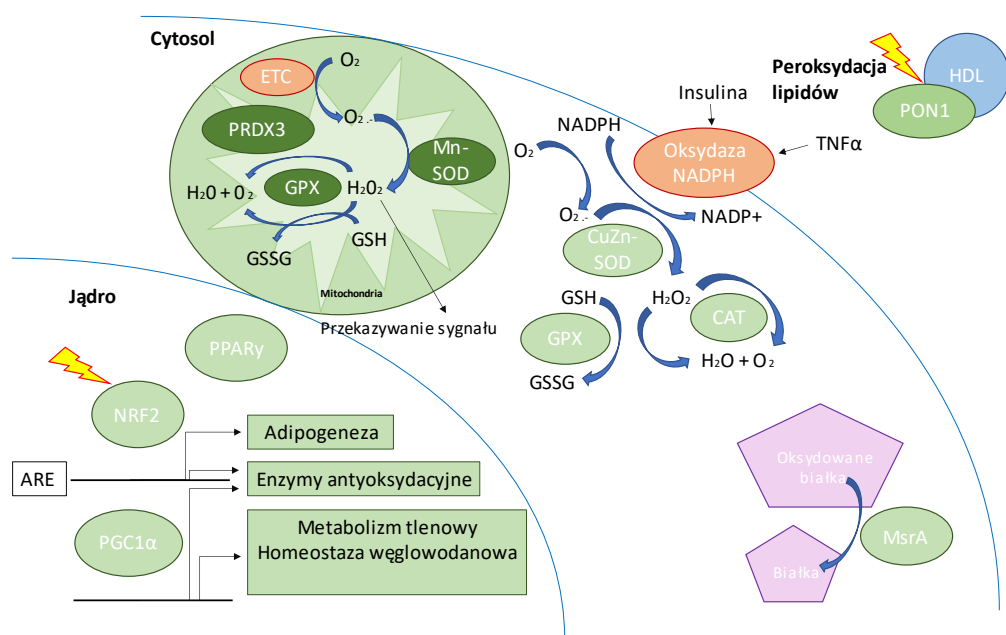
1.3.7.3. Antyoksydanty trzeciorzędowe

Antyoksydanty trzeciorzędowe (reparacyjne) to enzymy, które w pośredni sposób, naprawiając, bądź eliminując te składniki komórek, które zostały uszkodzone przeciwdziałają skutkom wolnych rodników. Zaliczamy do nich: ligazy, glikozylazy, tioredoksynę i proteazy.

1.3.7.4. Całkowity stan antyoksydacyjny

Całkowity potencjał antyoksydacyjny osocza – TAS (*ang. total antioxidant status*), który stanowi sumę enzymatycznych i nieenzymatycznych reakcji antyoksydacyjnych zachodzących w organizmie, jest jednym z częściej badanych wskaźników odnośnie odpowiedzi na destrukcyjne działanie reaktywnych form tlenu. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie, które substancje o właściwościach antyoksydacyjnych odgrywają główną rolę w obronie przed RFT. Aktualnie na podstawie badań i doniesień naukowych wiemy, że całkowity stan antyoksydacyjny to suma aktywności wielu czynników, których udział w obronie organizmu różni się w zależności od wyjściowej patologii, tym niemniej nie należy opierać się na pomiarze jednej substancji a wziąć pod uwagę sumę działania wszystkich składowych TAS ⁹⁷.

W literaturze do najczęściej wymienianych elementów aktywności przeciwutleniającej osocza/surowicy należą: kwas moczowy (35-65%), białka osocza (10-50%), witamina C (około 14%) i witamina E (około 7%) ⁹⁸. Inni badacze ocenili udział poszczególnych składowych osocza w całkowitym stanie antyoksydacyjny: grupy -SH 52,9%, kwas moczowy 33,1%, witamina C 4,7 %, Bilirubina całkowita 2,4 %, witamina E 1,7 %, inne 5,2 % ⁹⁹⁻¹⁰¹. Na ryc 4 przedstawiono główne mechanizmy układu antyoksydacyjnego biorące udział w unieszkodliwianiu RFT.



Rycina 4 Główne mechanizmy reakcji antyoksydacyjnych przy udziale wybranych enzymów i czynników transkrypcyjnych (opracowanie własne)

ETC – łańcuch transportu elektronów (ang. *Electron Transport Chain*), GPX – peroksydaza glutationowa (ang. *Glutathione Peroxidase*), GSH – zredukowany glutation (ang. *Reduced Glutathione*), GSSG – utleniony glutation (ang. *Oxidized Glutathione*), HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein*), Mn-SOD – mitochondrialna dysmutaza ponadtlenkowa (ang. *Manganese Superoxide Dismutase*), MsrA – reduktaza A sulfotlenku metioniny (ang. *Methionine Sulphoxide Reductase A*), NADPH – zredukowana forma fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (ang. *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*), NRF2 – czynnik transkrypcyjny (ang. *Nuclear Erythroid-Related Factor 2*); O₂•⁻ – anionorodnik ponadtlenkowy, PGC1α – koaktywator-1 alfa receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1α*), PON1 – paraoksonaza 1 (ang. *Paraoxonase 1*), PPARγ – czynnik transkrypcyjny (ang. *Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ*), PRDX3 – peroksyredoksyna 3 (ang. *Peroxiredoxin 3*), TNFα – czynnik martwicy nowotworu α (ang. *Tumor Necrosis Factor α*), ARE – składowa odpowiedzi antyoksydacyjnej (ang. *Antioxidant Reacting Elements*).

2. Założenia i cel pracy:

Obturacyjny bezdech senny stanowi istotny problem medyczny i społeczny na całym świecie. Jego wpływ na zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest wyzwaniem dla badaczy i klinicystów, zwłaszcza w populacji osób otyłych lub z zespołem metabolicznym. Problemem pozostaje współwystępowanie czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i obturacyjnego bezdechu sennego oraz możliwe związki przyczynowo-skutkowe. Stres oksydacyjny jest ogniwem wspólnym przy rozważaniu patobiochemii ww. zaburzeń. U osób z łagodnym i umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym zaplanowano zamiennik badania prospektywnego w odniesieniu do zaburzeń gospodarki węglowodanowej – ocenę pacjentów w zależności od kategorii glikemii.

Zastosowanie powyższego modelu może przyczynić się do pogłębienia naszej wiedzy na temat biochemicznego scenariusza rozwoju ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z OBS. Umożliwi to wyłonienie grupy szczególnie narażonej na powikłania kliniczne i zapewnienie im najszybszej i najpełniejszej diagnostyki oraz wdrożenia optymalnego leczenia chorób współistniejących.

Celem pracy jest analiza równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej, tj. stężenia całkowitego stanu antyoksydacyjnego i produktów peroksydacji lipidów (mierzonych jako substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym) w osoczu oraz aktywności dysmutazy ponadtlenkowej w erytrocytach, wraz z wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym z uwzględnieniem zaburzeń tolerancji glukozy.

W szczególności analiza obejmuje:

1. Ocenę parametrów stresu oksydacyjnego u mężczyzn z obturacyjnym bezdechem sennym z uwzględnieniem łagodnego i umiarkowanego stopnia nasilenia zaburzenia oraz w zależności od występowania prawidłowej tolerancji glukozy, stanu przedcukrzycowego i świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2.
2. Określenie związku między wybranymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych a parametrami stresu oksydacyjnego u badanych mężczyzn.
3. Ocenę zależności między parametrami stresu oksydacyjnego w badanych grupach i podgrupach.

3. Materiały i Metody

Przeprowadzone badania uzyskały akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – uchwała nr 551/16 oraz uchwała nr 894/18 jako wyodrębnienie tematu pracy doktorskiej.

Projekt badawczy powstał przy współpracy Katedry i Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej z Katedrą Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Wszystkie badane osoby wyraziły świadomą zgodę na przeprowadzenie badania.

3.1. Grupa badana

Do badania kwalifikowano pacjentów z podejrzeniem zaburzeń oddychania w czasie snu, którzy zgłosili się do Pracowni Badań nad Snem, przy Oddziale Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Szpitala Klinicznego im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu, w okresie od lipca 2016 do września 2018 roku.

Kryterium wyłączenia stanowiły:

- ostre i przewlekłe choroby zapalne (CRP > 8mg/l),
- niewydolność narządów, np. nerek, wątroby,
- zawał mięśnia sercowego, udar mózgu,
- choroby autoimmunologiczne,
- nadczynności i niedoczynności gruczołów dokrewnych,
- choroby nowotworowe,
- zaburzenia hemostazy.

Po wykluczeniu przeciwwskazań do testu doustnej tolerancji glukozy, u pacjentów przeprowadzono OGTT.

3.2. Ocena kliniczna stanu pacjenta

Każdy pacjent przyjmowany do diagnostyki zaburzeń oddychania w czasie snu, w ramach badania podmiotowego odpowiadał na 8 pytań w celu ustalenia stopnia senności Epworth (*ang. Epworth Sleepiness Scale - ESS*). Skalę przedstawiono w tabeli 11. Odpowiadając na pytania można uzyskać od 0-24 punktów, a wzmożoną senność dzienną rozpoznaje się, gdy pacjent uzyska przynajmniej 11 punktów¹⁰². Ponadto wywiad

lekarski obejmował pytania dotyczące palenia papierosów – osoby włączone do badania były niepalące, ponadto nie stosowały też żadnych leków przewlekłe.

Tabela 11 Skala senności Epworth

	Brak (0)	Małe (1)	Średnie (2)	Duże (3)
1. Siedząc lub czytając				
2. Oglądając telewizję				
3. Siedząc w miejscu publicznym, np. w kościele, na zebraniu				
4. Podczas godzinnej jazdy autobusem, pociągiem lub samochodem, jako pasażer				
5. Po południu, leżąc				
6. Podczas rozmowy, siedząc				
7. Po obiedzie, siedząc w spokojnym miejscu				
8. Prowadząc samochód, np. podczas kilkunastominutowego oczekiwania w korku				
Suma punktów:				

W ramach badania przedmiotowego u każdego pacjenta dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego (mmHg). Skurczowe (SBP) i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) mierzono 2-krotnie sfigmomanometrem sprężynowym (MEDEL PALM PRO nr 91431) w pozycji siedzącej, po co najmniej 5 minutach odpoczynku. U każdej osoby zmierzono wzrost (cm), obwód talii i szyi (cm), oznaczono masę ciała (kg). Obliczono wskaźnik antropometryczny – BMI wg wzoru: $BMI = \text{masa ciała (kg)} / \text{wzrost (m}^2\text{)}$.

3.3. Badanie polisomnograficzne

Pacjenci zostali poddani badaniu nocnemu za pomocą polisomnografu EMBLA S4000-Remlogic z oprogramowaniem Somnologica Studio 5.0. (Embla Systems, Thornton, CO, USA), będącego na wyposażeniu Pracowni Badań nad Snem.

Stopień zaburzeń oddychania w czasie snu oceniano na podstawie wskaźnika AHI, który umożliwił podział badanej populacji na dwie grupy: pacjentów z OBS łagodnego stopnia (AHI 5-15) oraz umiarkowanego stopnia (AHI 16-30). Poszczególne grupy opisano odpowiednio: OBS-1 oraz OBS-2.

3.4. Badania laboratoryjne krwi

W trakcie kwalifikacji wzięto pod uwagę wyniki przeprowadzonego rano, na czczo, panelu badań laboratoryjnych, który obejmował: morfologię krwi, w osoczu: stężenie glukozy, w surowicy: stężenie elektrolitów (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}), kreatyniny,

bilirubiny, albuminy, CRP, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów oraz aktywność ALAT, AspAT. Obecność odchyleń świadczących o patologii stanowiła podstawę do wykluczenia pacjenta z badania.

Na podstawie wyników OGTT badaną populację (n=144) podzielono na grupy, wg kryteriów zamieszczonych w tabeli 12:

NGT – osoby z prawidłową tolerancją glukozy,

PRE – osoby z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG) i/lub nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT),

t2DM – osoby ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2. U 7 osób z uwagi na stężenie glukozy na czczo $\geq 7,0$ mmol/l, nie wykonano OGTT oraz nie wyliczono wskaźników dynamicznych insulinooporności. Rozpoznanie cukrzycy u tych pacjentów postawiono na podstawie dwukrotnego stężenia glukozy na czczo $\geq 7,0$ mmol/l zgodnie z obowiązującymi wytycznymi odnośnie rozpoznania t2DM.

Tabela 12 Zasady interpretacji wyników doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT).

	Glc-0 (mmol/l)	Glc-120 (mmol/l)
NGT	< 5,6	< 7,8
IFG	5,6-6,9	< 7,8
IGT	< 7,0	7,8-11,0
t2DM	< 7,0	$\geq 11,1$

Objaśnienia: G-0 – glikemia w 0. minucie OGTT; G-120 – glikemia w 120. minucie OGTT; NGT – prawidłowa tolerancja glukozy; IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy; t2DM – cukrzyca typu 2.

W celu uniknięcia wpływu odmienności płci na wyniki badań laboratoryjnych – do badania włączono tylko mężczyzn.

3.4.1. Metodyka badań laboratoryjnych

U wszystkich osób badanych krew pobierano w pozycji siedzącej, z żyły okolicy zgięcia łokciowego, do zestawów Monovette firmy Sarstedt. Badania zlecane w ramach rutynowej diagnostyki (m.in. morfologia krwi, podstawowe parametry biochemiczne) zostały wykonane w Laboratorium Nr 2 Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu. Parametry równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej (SOD, TAS) i stężenie insuliny zostały oznaczone w Katedrze i Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, natomiast stężenie

TBARS było zmierzone w Katedrze i Zakładzie Chemii Medycznej i Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Po zakwalifikowaniu do projektu, pacjenci zostali poinformowani o konieczności zachowania dotychczasowego, stabilnego trybu życia i nieograniczaniu celowo spożycia węglowodanów przed przeprowadzeniem OGTT.

Badania wykonywano w próbkach krwi pobranej rano, na czczo, oraz po 120 minutach po podaniu glukozy.

Pierwsze pobranie – w 0. minucie testu OGTT (na czczo), do trzech probówko-strzykawek:

- na skrzep,
- zawierającej EDTA,
- zawierającej heparynę litową,

Krew żyłą do oznaczenia glukozy na czczo pobierano standardowo w godzinach porannych, po wypoczynku nocnym – zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego¹⁰³. Po pierwszym pobraniu badanym osobom podano do wypicia (w ciągu 5 minut), 75g glukozy rozpuszczonej w 300 ml wody. Pacjenci pozostawali w spoczynku w trakcie trwania OGTT.

Drugie pobranie – w 120 minucie po spożyciu glukozy, do probówko-strzykawki:

- na skrzep,
- zawierającej EDTA.

Z pierwszego pobrania:

Po odwirowaniu krwi EDTA, w osoczu oznaczono stężenie glukozy. Po odwirowaniu krwi pobranej na skrzep, część surowicy w odpowiednich porcjach natychmiast zamrożono w temp. -20°C dla późniejszego oznaczenia stężenia insuliny. W pozostałej, świeżej surowicy oznaczono stężenie składników lipidowych lipoprotein: cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL; cholesterolu frakcji LDL; triglicerydów oraz stężenie białka C-reaktywnego.

Część krwi pełnej heparynizowanej, przeznaczono na oznaczenie aktywności erytrocytarnej dysmutazy ponadtlenkowej (SOD). Pozostałą ilość odwirowano, oddzielono osocze i w odpowiednich ilościach zamrożono w temp. -80°C dla oznaczenia całkowitego stanu antyoksydacyjnego osocza (TAS) oraz stężenia substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym (TBARS).

Z drugiego pobrania, po odwirowaniu krwi EDTA, w osoczu oznaczono stężenie glukozy. Po odwirowaniu krwi pobranej na skrzep, surowicę zamrożono w temp. -20°C dla oznaczenia stężenia insuliny.

Parametry oznaczane w Laboratorium Nr 2 SKPP podlegały codziennej kontroli wewnątrzlaboratoryjnej. Laboratorium uczestniczy w kontroli zewnątrzlaboratoryjnej przeprowadzanej przez: Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej w Łodzi, uzyskując od wielu lat Świadectwa Jakości m. in. w zakresie chemii klinicznej, oraz przez firmę Randox w kontroli RIQAS (Randox International Quality Assessment Scheme).

3.4.1.1. Metoda oznaczania stężenia glukozy w osoczu

Stężenie glukozy w osoczu oznaczono metodą enzymatyczną z heksokinazą i dehydrogenazą glukozo-6-fosforanową, na aparacie Dimension Xpand Plus Systems (Siemens Healthcare Diagnostics). Zakres pomiaru analitycznego testu wynosił 0-27,8 mmol/l.

3.4.1.2. Metody oznaczania stężeń parametrów profilu lipidowego we krwi

Stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy oznaczono metodą enzymatyczną z esterazą cholesterolową / oksydazą cholesterolową, na aparacie Dimension Xpand Plus Systems (Siemens Healthcare Diagnostics). Zakres pomiaru analitycznego testu wynosił 1,3-15,5 mmol/l.

Frakcję HDL uzyskiwano w badanym materiale po wytrąceniu chylomikronów, lipoprotein o bardzo niskiej gęstości oraz lipoprotein o niskiej gęstości, siarczanem dekstranu w obecności siarczanu magnezu; po odwirowaniu w supernatancie (zawierającym lipoproteiny HDL) oznaczono stężenie cholesterolu bezpośrednią metodą enzymatyczną z esterazą cholesterolową / oksydazą cholesterolową, na aparacie Dimension Xpand Plus Systems (Siemens Healthcare Diagnostics). Zakres pomiaru analitycznego testu wynosił 0,08-3,89 mmol/l.

Stężenie triglicerydów w surowicy oznaczono metodą enzymatyczną (lipaza / kinaza glicerolowa / oksydaza glicerolo-3-fosforanu / peroksydaza), na aparacie Dimension Xpand Plus Systems (Siemens Healthcare Diagnostics). Zakres pomiaru analitycznego testu wynosi 0,17-11,3 mmol/l.

Stężenie cholesterolu frakcji LDL oznaczono bezpośrednią metodą enzymatyczną (esteraza / oksydaza cholesterolowa / peroksydaza chrzanowa), na aparacie Dimension Xpand Plus Systems (Siemens Healthcare Diagnostics). Zakres pomiaru analitycznego testu to 0,13-7,8 mmol/l.

Stężenie cholesterolu nieHDL-C wyliczono według formuły :
$$\text{nieHDL-C} = (\text{T-C}) - (\text{HDL-C})$$

3.4.1.3. Metoda oznaczania stężenia białka C-reaktywnego

Stężenie białka C-reaktywnego w surowicy oznaczano wysokoczułą metodą immunologiczną na analizatorze biochemicznym Dimension EXL (Siemens, USA). Czulość analityczna testu to 0,5 mg/l.

3.4.2. Metody oceny insulinowrażliwości/insulinooporności

3.4.4.1. Metoda oznaczania insuliny w surowicy krwi

Stężenie insuliny w surowicy oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu zestawu odczynników firmy DRG (DRG International, Inc., USA) oraz sprzętu będącego na wyposażeniu Katedry i Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego: spektrofotometru z czytnikiem mikropłytek SunriseTM oraz automatycznej płuczki do mikropłytek Hydroflex firmy TECAN (Tecan Group Ltd., Männedorf, Szwajcaria). Współczynnik zmienności wewnątrzseryjnej metody wyniósł 2,2%, a zmienności międzyseryjnej 4,5%.

3.4.4.2. Wskaźniki insulinowrażliwości i insulinooporności

Wskaźniki insulinowrażliwości/oporności to wyniki kilkuparametrowych analiz określających efektywność metabolizmu insuliny i glukozy w modelu statycznym lub dynamicznym. W zależności od formy wyliczenia indeksu wyróżniamy bezpośrednie oraz pośrednie wskaźniki insulinooporności/insulinowrażliwości. W niniejszej pracy oceniano wybrane wskaźniki pośrednie.

Wskaźniki bezpośrednie

Wskaźniki bezpośrednie umożliwiają ocenę wrażliwości tkanek na insulinę na podstawie bezpośrednich wyników badań biochemicznych po podaniu glukozy i/lub insuliny. Do tej grupy należy między innymi, uważane za złoty standard, obliczanie zużycia tkankowego glukozy w metodzie kłamry metabolicznej.

Badanie polega na utrzymywaniu ok. 100 mIU/l stężenia insuliny, przez wlew dożylny oraz ustalonego, również stałego, stężenia glukozy we krwi. Blokują to funkcję wydzielniczą wysp β trzustki, a także produkcję glukozy przez wątrobę. Ilość podawanej glukozy jest wprost proporcjonalna do zużycia jej przez tkanki organizmu. Z badań wynika, że im mniejsza ilość glukozy, która jest wymagana do utrzymania stanu euglikemii, tym większa insulinooporność tkanek. Wskaźniki te nie były oceniane w niniejszej pracy.

Wskaźniki pośrednie

Wskaźniki pośrednie określają wrażliwość tkanek organizmu na insulinę wykorzystując testy statyczne lub dynamiczne. Testy te określają zmianę parametrów w danym przedziale czasowym, a uzyskane zależności między badanymi parametrami pozwalają na otrzymanie wyniku. Testy dynamiczne wylicza się na podstawie wyników pomiarów stężenia glukozy i insuliny w 0. i 120. minucie testu doustnej tolerancji glukozy.

W niniejszej pracy insulinooporność i insulinooporność określono na podstawie:

1. testów na czczo:

HOMA-IR = $G_0 \times I_0 / 22,5$ (ang. *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*)

G_0 [mmol/l] – stężenie glukozy w osoczu na czczo

I_0 [mU/l] – stężenie insuliny w surowicy na czczo¹⁰⁴

QUICKI (ang. *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*)

$$\frac{1}{\log I_0 \left[\frac{mU}{l} \right] + \log G_0 \left[\frac{mmol}{l} \right]}$$

G_0 [mmol/l] – stężenie glukozy w osoczu na czczo

I_0 [mU/l] – stężenie insuliny w surowicy na czczo¹⁰⁵

2. testów dynamicznych w trakcie OGTT:

Wskaźnik Gutt:

$$ISI_{0,120} = m/MPG/\log MSI \text{ [mg} \times l^2 \times \text{mmol}^{-1} \times \text{mU}^{-1} \times \text{min}^{-1}]$$

$$ISI_{0,120} = [\{7500\text{mg} + (G_0 - G_{120}) \times (0,19 \times m.c.)\} / 120\text{min}] / [(G_0 + G_{120}) / 2] / [\log\{(I_0 + I_{120}) / 2\}]$$

m – szybkość pobierania glukozy w tkankach obwodowych = $\{7500\text{mg} + (G_0 - G_{120}) \times (0,19 \times m.c.)\} / 120\text{min}$

G_0 [mmol/l] – stężenie glukozy w osoczu na czczo

G_{120} [mmol/l] – stężenie glukozy w osoczu w 120. minucie OGTT

$(0,19 \times m.c.)$ – przestrzeń zajmowana przez glukozę

$m.c.$ – masa ciała

MPG – średnie stężenie glukozy w trakcie OGTT = $(G_0 + G_{120}) / 2$

MSI – średnie stężenie insuliny w surowicy = $(I_0 + I_{120}) / 2$

I_0 [mU/l] – stężenie insuliny w surowicy na czczo

I_{120} [mU/l] – stężenie insuliny w surowicy w 120. minucie OGTT ¹⁰⁶

Wskaźnik Matsuda

$$ISI_{Matsuda} = 10000 / \sqrt{\{I_0 \times G_0\} \times (G_0 + G_{120}) / 2 \times (I_0 + I_{120}) / 2}$$

G_0 [mmol/l] – stężenie glukozy w osoczu na czczo

G_{120} [mmol/l] – stężenie glukozy w osoczu w 120. minucie OGTT

I_0 [mU/l] – stężenie insuliny w surowicy na czczo

I_{120} [mU/l] – stężenie insuliny w surowicy w 120. minucie OGTT ¹⁰⁷

Wskaźnik Avignon

$$\frac{0.137 \times \frac{10^8}{I_0 \left[\frac{mU}{l}\right] \times G_0 \left[\frac{mg}{dl}\right] \times VD} + \frac{10^8}{I_{120} \left[\frac{mU}{l}\right] \times G_{120} \left[\frac{mg}{dl}\right] \times VD}}{2}$$

G_0 [mg/dl] – stężenie glukozy w osoczu na czczo

G_{120} [mg/dl] – stężenie glukozy w osoczu w 120. minucie OGTT

I_0 [mU/l] – stężenie insuliny w surowicy na czczo

I_{120} [mU/l] – stężenie insuliny w surowicy w 120. minucie OGTT

VD - objętość dystrybucji glukozy $150(\text{ml/kg}) \times \text{masa ciała (kg)}$ ¹⁰⁸

Wskaźnik Cederholm

$$\frac{75000 + (G_0 \left[\frac{mmol}{l}\right] - G_{120} \left[\frac{mmol}{l}\right]) \times 1,15 \times 180 \times 0,19 \times m.c. [kg]}{120 \times \log(I_{0-120} \left[\frac{mU}{l}\right]) \times G_{0-120} \left[\frac{mmol}{l}\right]}$$

G_0 [mmol/l] – stężenie glukozy w osoczu na czczo

G_{120} [mmol/l] – stężenie glukozy w osoczu w 120. minucie OGTT

I_{0-120} [mU/l] – średnie stężenie insuliny w surowicy $(I_0 + I_{120}) / 2$

G_{0-120} [mU/l] – średnie stężenie glukozy w osoczu $(G_0 + G_{120}) / 2$

$m.c$ [kg] - masa ciała ¹⁰⁹

3. testów wieloparametrowych:

Wskaźnik LAP "wynik kumulacji lipidów" (ang. *Lipid Accumulation Product*)

$$\text{Mężczyźni: } (WC[cm] - 65) \times (TG \left[\frac{mmol}{l} \right])$$

$$\text{Kobiety: } (WC[cm] - 58) \times (TG \left[\frac{mmol}{l} \right])$$

WC [cm] - obwód talii

TG [mmol/l] - stężenie triglicerydów w surowicy

Odzwierciedla zależność między obwodem talii oraz stężeniem triglicerydów. Jest nowym markerem centralnego gromadzenia się lipidów i dobrze koreluje z insulinoopornością, a także ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego.

Wskaźnik McAuleya

$$\exp \{ 2,63 - 0,28 \ln (I_0 \left[\frac{mU}{l} \right]) - 0,31 \ln (TG \left[\frac{mmol}{l} \right]) \}$$

I_0 [mU/l] - stężenie insuliny na czczo w osoczu

TG [mmol/l] - stężenie triglicerydów w surowicy

Wykorzystuje do szacowania insulinooporności ekstrapolację stężenia insuliny oraz triglicerydów na czczo¹¹⁰.

Wskaźnik TyG (triglicerydy-glukoza)

$$\ln \frac{TG \left[\frac{mg}{dl} \right] \times G_0 \left[\frac{mg}{dl} \right]}{2}$$

TG [mg/dl] - stężenie triglicerydów w surowicy

G_0 [mg/dl] - stężenie glukozy na czczo w osoczu

3.4.3. Metody oznaczania wykładników stresu oksydacyjnego

3.4.3.1. Metoda oznaczania całkowitego stanu antyoksydacyjnego w osoczu

Oznaczenia wykonywano w osoczu heparynizowanym, uprzednio zamrożonym w temperaturze -80°C nie dłużej niż 14 dni.

Metoda opiera się na reakcji ABTS (2,2'-Azyno-di-[3-etylobenzotiazoliny siarczan]) z peroksydazą (metmioglobina) i H_2O_2 ; produktem reakcji jest kationorodnik $ABTS^{*+}$

$HX - FeIII + H_2O_2 \cdot X - [FeIV = O] + H_2O$

$ABTS + \cdot X - [FeIV = O] ABTS^{*+} + HX - FeIII$

HX – FeIII - metmioglobina

X – [FeIV = O] - ferrylobioglobina

ABTS - 2,2'- Azino-di-(3-etylobenzotiazoliny siarczan)

Względnie trwałe niebiesko-zielone zabarwienie roztworu, wywołane utlenianiem ABTS, pozwala na pomiar absorbancji przy długości fali 600 nm. Antyoksydanty obecne w dodanej próbce osocza hamują reakcję; stopień zahamowania reakcji barwnej jest proporcjonalny do stężenia przeciwutleniaczy w badanej próbce. Wzorzec stanowił kwas 6-hydroksy-2,5,7,8-tetrametylochroman-2-karboksylowy.

Całkowity stan antyoksydacyjny oznaczano metodą kolorymetryczną, stosując zestaw odczynnikowy Radox Total Antioxidant Status firmy RANDOX, na spektrofotometrze STATFAX TM 1904 Plus.

Kontrolę dokładności i powtarzalności prowadzono używając surowic kontrolnych: Radox Total Antioxidant Control. Współczynniki zmienności wewnątrzseryjnej i międzyseryjnej wynosiły odpowiednio 1,6% i 3,5%.

3.4.3.2. Metoda oznaczania stężenia substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym w osoczu (metoda w modyfikacji wg Yagi i wsp.)

Metoda oparta jest na reakcji kwasu tiobarbiturowego m.in. z dialdehydem malonowym, produktem peroksydacji lipidów.

Do probówki dodawano 0,4 ml badanego osocza heparynizowanego, a następnie dodano 2 ml mieszaniny reakcyjnej o składzie:

- kwas trichlorooctowy – 150 g/l,
- kwas tiobarbiturowy – 3,75 g/l,
- stężony kwas solny (36%-38% wagowo-wagowy) – 7,85 ml/l.

Całość dokładnie wymieszano i próbkę inkubowano w łaźni wodnej, w temperaturze 100°C przez 25 minut. Po inkubacji i ochłodzeniu do temperatury pokojowej przelewano do probówek wirówkowych. Probówki z mieszaniną odwirowywano przy 1500 x g (4000 obr./min.) przez 10 minut w temperaturze +4°C. Ostrożnie zbierano nadsącz i odczytywano absorbancję przy długości fali 535 nm wobec próby odczynnikowej (0,4 ml wody +2 ml mieszaniny reakcyjnej).

Do wykreślenia krzywej wzorcowej posłużyły znane stężenia 1,1,3,3-tetraethoxypropan-4-metylooksypropanu i odpowiadające im absorbancje.

Stężenia badanych substancji (TBARS) wyznaczone zostały z wykresu funkcji o równaniu $y = ax + b$, gdzie y - pomiary absorbancji, x – stężenie TBARS [nmol/l]. Odczytywano absorbancję próbki badanej i z równania funkcji wyliczano stężenie TBARS. Oznaczenia TBARS w osoczu heparynowym wykonano metodą spektrofotometryczną w Zakładzie Biochemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej UMP przy użyciu odczynników firmy Sigma (Niemcy) i spektrofotometru Specord M40 (Niemcy). Współczynniki zmienności wewnątrzseryjnej i międzyseryjnej wynosiły odpowiednio 2,0% i 3,6%.

3.4.3.3. Metoda oceny równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej osocza

Stan równowagi procesów oksydacyjnych i antyoksydacyjnych w osoczu, rano na czczo, opisano w formie ilorazu TAS/TBARS:

$$\text{Wskaźnik TAS/TBARS} = \frac{\text{TAS } [\mu\text{mol/l}]}{\text{TBARS } [\mu\text{mol/l}]}$$

Wyższe wartości wskaźnika odzwierciedlają zwiększony potencjał antyoksydacyjny w stosunku do gromadzonych produktów peroksydacji lipidów w osoczu.

3.4.3.4. Metoda oznaczania aktywności dysmutazy ponadtlenkowej w erytrocytach

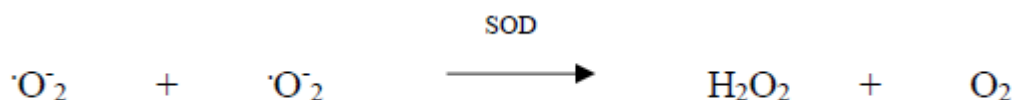
Przygotowanie hemolizatu.

0,5 ml krwi pełnej heparynizowanej, w probówce z zaznaczoną objętością 2 ml, wirowano przez 10 minut z szybkością 3000 obrotów /min., po czym usuwano osocze z warstwą kożuszka leukocytno-płytkowego. Do pozostałych krwinek czerwonych dodawano 3 ml 0,9% NaCl i zawiesinę wirowano przez 10 minut z szybkością 3000 obr/min., po czym nadsącz usuwano. Procedurę wykonano czterokrotnie. Przemycie krwinki czerwone uzupełniano zimną redestylowaną wodą do objętości 2 ml. Zawartość probówki zamieszano i pozostawiono w temperaturze +4°C przez 15 minut dla otrzymania hemolizatu. W osobnej probówce przygotowano 5,0 ml 0,01 M buforu fosforanowego o pH 7,0, odciągnięto 0,2 ml tegoż buforu i na to miejsce dodawano 0,2

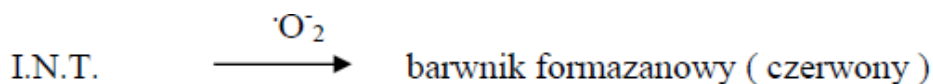
ml hemolizatu (25-krotne rozcieńczenie hemolizatu), otrzymując gotową do oznaczenia próbkę, którą zamrażano w -80 °C.

Zasada metody:

Enzym dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) przyspiesza reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego ($\cdot\text{O}_2^-$), w wyniku której powstaje nadtlenek wodoru H_2O_2 i tlen cząsteczkowy O_2 :

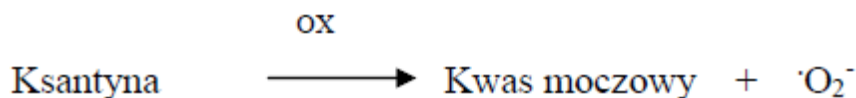


W omawianej metodzie aktywność SOD jest oceniana po stopniu zahamowania niżej wymienionej reakcji, dla której SOD ogranicza dostępność $\cdot\text{O}_2^-$:



I.N.T. – chlorek 2-(4-jodoferyl)-3-(4-nitrofenol)-5-ferylotetrazolium

Anionorodnik ponadtlenkowy $\cdot\text{O}_2^-$ do przeprowadzenia ww. procesu generowano w reakcji katalizowanej przez oksydazę ksantynową (OX) :



Wykonanie oznaczenia:

Po rozmrożeniu próbki, całą procedurę przeprowadzano w temperaturze 37°C. Do 0,05ml przygotowanego hemolizatu oraz 0,01M. buforu fosforanowego (S1) o pH 7,0 (próba ślepa) i serii rozcieńczonego tym buforem standardu (S5, S4, S3, S2), dodawano 1,7 ml mieszaniny zawierającej: 0,05 mM ksantynę, 0,025 mM I.N.T., 0,94 mM EDTA i 50 mM CAPS o pH 10,2. Całość dobrze zamieszano. Następnie dodano 0,25 ml roztworu zawierającego oksydazę ksantynową o aktywności 80 U/l. Zawartość próbówki zmieszano i po 30 sekundach odczytano początkową absorbancję A1, a po kolejnych 180 sekundach absorbancję końcową A2, uzyskując $\Delta A/\text{min}$. Pomiaru dokonywano wobec powietrza, przy długości fali 505 nm w kuwecie o średnicy 1 cm.

Obliczanie aktywności SOD:

$\Delta A_{0}/\text{min}$. próby ślepej = 100% stanowiąca wskaźnik niezahamowanej reakcji (bufor fosforanowy nie zawiera SOD), $\Delta A_{s}/\text{min}$. standardów o znanych stężeniach, $\Delta A_{B}/\text{min}$. próbki badanej - posłużyły do obliczenia w jakim procencie w stosunku do próby ślepej reakcja tworzenia barwnika formazonowego została zahamowana :

$$\% \text{ inhibicji} = \frac{\Delta A_{B}/\text{min} \times 100}{\Delta A_{0}/\text{min}}$$

Dla standardu i serii jego rozcieńczeń wykreślono funkcję zależności % inhibicji od $\log 10$ z aktywności SOD ($\log 10 [\text{SOD U/ml}]$). Uzyskano wykres funkcji o równaniu $y=ax+b$, gdzie y - % inhibicji, x - $\log 10 [\text{SOD U/ml}]$.

Odczytywano $\Delta A_{B}/\text{min}$ próbki badanej i podstawiając do wzoru obliczano % inhibicji, a z równania funkcji wyliczano x - $\log 10 [\text{SOD U/ml}]$. Następnie przez odwrotność logarytmowania uzyskiwano aktywność SOD U/ml hemolizatu. Po uwzględnieniu stężenia hemoglobiny, wynik podano jako aktywność SOD U/g Hb.

W celu kontroli jakości przeprowadzanych oznaczeń stosowano RANSOD Control firmy RANDOX. Oznaczenia przeprowadzono przy użyciu odczynników firmy RANDOX na spektrofotometrze STATFAX TM 1904 Plus. Współczynniki zmienności wewnątrzseryjnej i międzyseryjnej wynosiły odpowiednio 1,8 % i 2,7%.

3.5. Metody statystyczne

Obliczeń statystycznych dokonano przy użyciu programu STATISTICA v.13.3 (StatSoft, USA).

Zgodność rozkładu badanych cech z rozkładem normalnym oceniano testem Shapiro-Wilka. Z uwagi na brak rozkładu normalnego, różnice pomiędzy grupami badano w oparciu o test nieparametryczny U Manna-Whitney'a (przy porównaniu dwóch grup) oraz test ANOVA Kruskal-Wallis z analizą *post hoc* porównań wielokrotnych (przy porównaniu trzech i więcej grup badanych). Wyniki statystyki opisowej przedstawiono w postaci mediany oraz dolnego i górnego kwartyła.

Korelacje pomiędzy zmiennymi badano testem Spearmanna przez obliczanie współczynnika korelacji R i ocenę jego znamienności w oparciu o przyjęte przez Pearsona wartości krytyczne. Siłę związku klasyfikowano jako nikłą ($0 < R < 0,1$), słabą ($0,1 \leq R < 0,3$), przeciętną ($0,3 \leq R < 0,5$), wysoką ($0,5 \leq R < 0,7$), bardzo wysoką ($0,7 \leq R < 0,9$) i prawie pełną ($0,9 \leq R < 1$).

Przeprowadzono test regresji wielokrotnej.

Za istotne statystycznie uznano wyniki, gdy $p < 0,05$ ¹¹¹.

4. Wyniki

Analizę statystyczną ocenianych parametrów przeprowadzono w całej badanej populacji (n=144) oraz w dwóch grupach wyróżnionych na podstawie wyniku AHI: z obturacyjnym bezdechem sennym w stopniu łagodnym (OBS-1, n=72) oraz umiarkowanym (OBS-2, n=72). Na podstawie wyniku testu doustnej tolerancji glukozy, przeprowadzonym zgodnie z aktualnie obowiązującymi zaleceniami (ADA 2021, PTD 2021) oraz w siedmiu przypadkach – dwukrotnej hiperglikemii ≥ 7 mmol/l na czczo, wyodrębniono grupę z prawidłową tolerancją glukozy (NGT, n=72), z zaburzeniami przedcukrzycowymi (PRE n=40) oraz ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2 (t2DM n=32). Do grupy ze stanem przedcukrzycowym (PRE) zaliczono pacjentów z wynikami OGTT wskazującymi na: nieprawidłową glikemię na czczo (IFG) oraz nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT).

4.1. Charakterystyka opisowa całej badanej populacji i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych między grupami z łagodnym i umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym

Tabela 13 przedstawia charakterystykę opisową całej badanej populacji (n=144) oraz w dwóch grupach wyodrębnionych na podstawie stopnia nasilenia obturacyjnego bezdechu sennego: OBS-1 i OBS-2.

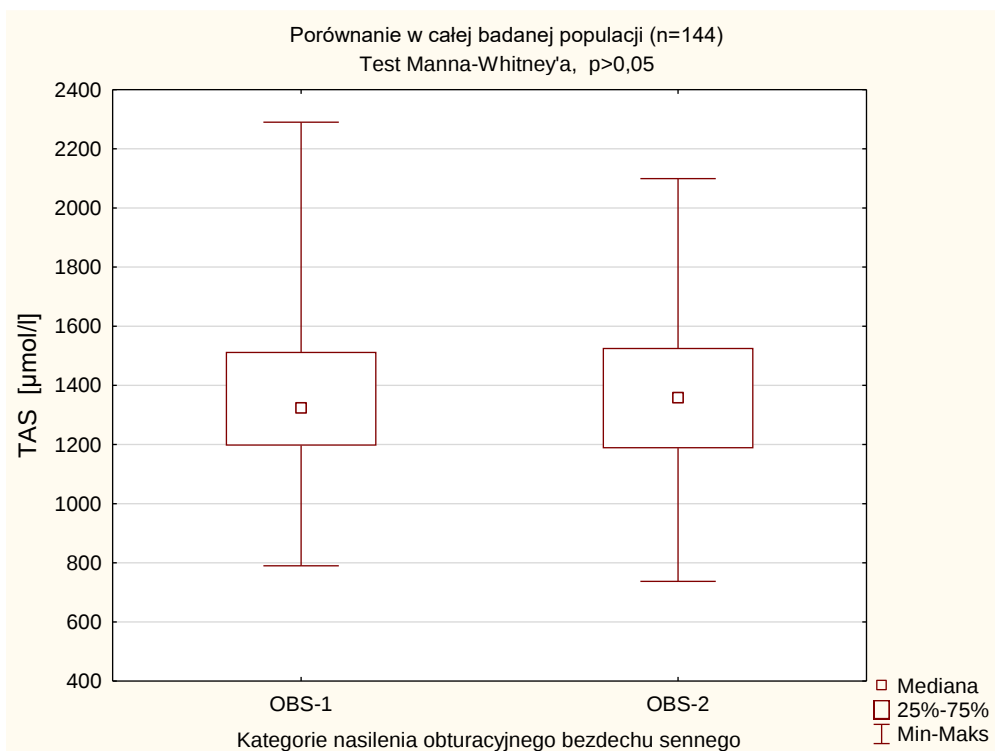
Mężczyźni zakwalifikowani do badania nie różnili się wiekiem, parametrami antropometrycznymi, podstawowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wartościami wskaźników insulinooporności/insulinowrażliwości.

Spośród ocenianych wykładników stresu oksydacyjnego (Ryc 5-8), różnice wykazano dla stężenia produktów peroksydacji lipidów (Ryc 6) oraz aktywności SOD (Ryc 8). Pacjenci z AHI 16-30 (OBS-2) wykazali wyższe wartości TBARS i niższe aktywności SOD w porównaniu z pacjentami z AHI 5-15 (OBS-1). Dla parametru TAS i wskaźnika TAS/TBARS nie uzyskano różnicy między badanymi grupami, z łagodnym i umiarkowanym OBS, ale zwraca uwagę duża rozpiętość (minimum-maksimum) uzyskanych wartości. Ten wynik był zachętą, dodatkowym wskazaniem do przeprowadzenia analiz statystycznych w grupach i podgrupach; z uwzględnieniem stopnia nasilenia bezdechu oraz kategorii glikemii.

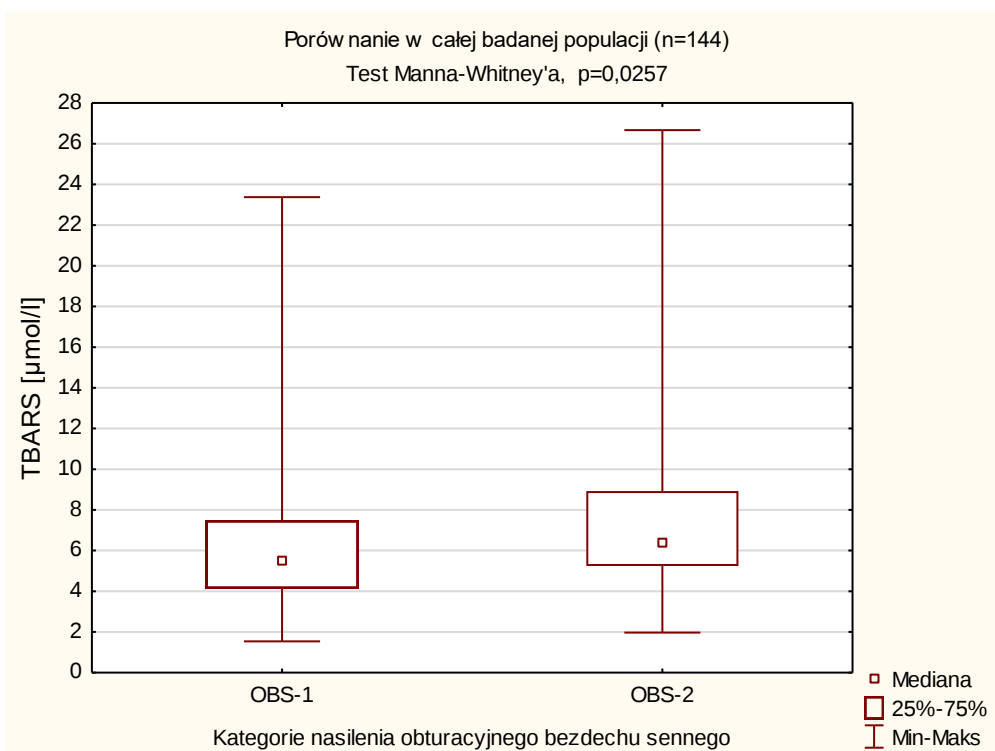
Tabela 13 Charakterystyka populacji badanej (n=144) i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych między grupami z łagodnym (OBS-1) i umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym

	Cała badana populacja n= 144	OBS-1 * n=72	OBS-2 * n=72	* Test Manna Whitney’a
Wiek [lata]	55,0 (48,0-60,0)	55,0 (47,0-60,0)	55,0 (48,0-60,0)	ns
AHI	15,0 (9,0-21,9)	9,2 (7,6-12,3)	21,9 (20,1-26,9)	p<0,0001
Skala Epworth	7,0 (4,0-10,0)	6,0 (4,0-8,0)	8,0 (5,0-10,0)	ns
Masa ciała [kg]	93,0 (85,0-102,0)	92,0 (84,0-100,0)	95,0 (85,0-104,0)	ns
BMI [kg/m²]	30,3 (27,8-33,0)	30,0 (27,2-34,0)	30,4 (28,0-32,4)	ns
Obwód talii [cm]	102,0 (98,0-112,0)	102,0 (98,0-112,0)	102,0 (98,0-112,0)	ns
Obwód szyi [cm]	43,0 (42,0-45,0)	43,0 (41,0-45,0)	43,0 (42,0-45,0)	ns
SBP [mmHg]	131,0 (130,0-141,0)	134,5 (125,0-150,0)	130,0 (130,0-140,0)	ns
DBP [mmHg]	85,0 (80,0-92,0)	85,0 (80,0-95,0)	84,0 (80,0-91,0)	ns
CRP [mg/l]	1,74 (1,00-2,80)	1,40 (0,78-2,54)	2,47 (1,90-3,93)	ns
WBC [x10⁹/l]	6,52 (5,75-7,20)	6,15 (5,64-7,15)	7,03 (6,22-7,68)	ns
T-C [mmol/l]	5,39 (4,79-6,09)	5,36 (4,53-5,97)	5,49 (4,99-6,16)	ns
HDL-C [mmol/l]	1,18 (0,99-1,41)	1,18 (1,02-1,41)	1,17 (0,98-1,40)	ns
LDL-C [mmol/l]	3,51 (2,90-4,11)	3,41 (2,77-4,06)	3,62 (3,00-4,21)	ns
nieHDL-C[mmol/l]	4,25 (3,55-4,79)	4,20 (3,45-4,69)	4,37 (3,60-4,97)	ns
TG [mmol/l]	1,67 (1,14-2,18)	1,52 (1,14-2,04)	1,74 (1,19-2,20)	ns
Ins-0 [mU/l]	19,35 (15,01-25,60)	19,69 (15,38-25,32)	18,53 (14,57-25,93)	ns
Ins-120 [mU/l]	70,40 (44,50-94,50)	74,80 (49,2-98,4)	65,00 (40,24-90,90)	ns
Glc-0 [mmol/l]	5,45 (5,07-5,98)	5,34 (4,95-5,91)	5,46 (5,16-6,01)	ns
Glc-120[mmol/l]	6,89 (5,57-8,92)	6,89 (5,30-8,95)	6,99 (5,61-8,92)	ns
Wsk. McAuleya	0,737 (0,667-0,874)	0,761 (0,669-0,866)	0,721 (0,653-0,900)	ns
Wsk. Cederholm	15,20 (9,398-19,09)	14,83 (9,40-20,35)	15,31 (9,54-18,84)	ns
Wsk. Avignon	0,752 (0,427-1,295)	0,735 (0,432-1,254)	0,772 (0,401-1,412)	ns
Wsk. LAP	61,70 (40,68-92,95)	59,34 (40,68-91,65)	67,83 (40,92-92,95)	ns
Wsk. TyG	8,880 (8,462-9,211)	8,769 (8,456-9,121)	8,974 (8,501-9,292)	ns
Wsk. HOMA-IR	4,674 (3,371-6,632)	4,671 (3,530-6,145)	4,676 (3,371-6,801)	ns
Wsk. QUICKI	0,199 (0,193-0,205)	0,199 (0,195-0,204)	0,199 (0,193-0,205)	ns
Wsk.Gutt	61,81 (48,23-76,19)	61,05 (47,85-79,53)	64,73 (49,05-74,81)	ns
Wsk. Matsudy	3,323 (2,263-4,648)	3,261 (2,339-4,593)	3,429 (2,192-5,294)	ns
TAS [μmol/l]	1349 (1196-1527)	1324 (1196-1514)	1359 (1187-1527)	ns
TBARS [μmol/l]	5,82 (4,53-8,49)	5,50 (4,15-7,46)	6,39 (5,24-8,92)	p=0,0257
Wsk. TAS/TBARS	221,8 (159,5-305,5)	231,6 (179,7-378,3)	215,9 (150,9-288,0)	ns
SOD [U/g HGB]	1545 (1339-1729)	1613 (1457-1748)	1462 (1230-1699)	p=0,0170

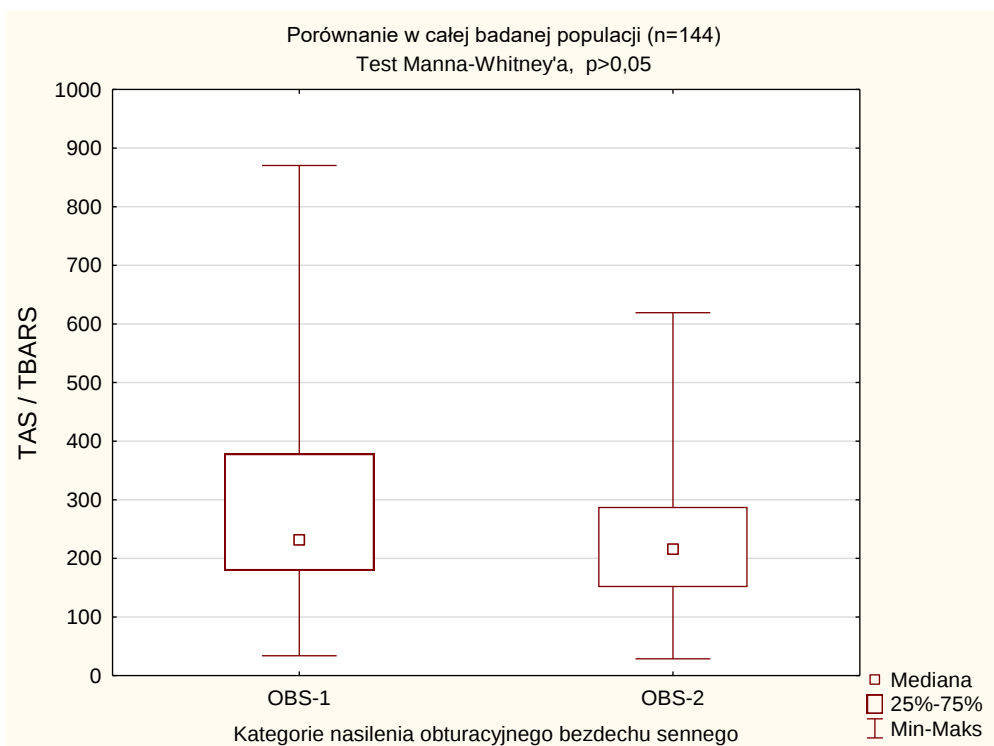
Objaśnienia: n – liczebność grupy; ns – nieistotne statystycznie; OBS – obturacyjny bezdech senny; AHI – liczba bezdechów/spłyceń oddychania przypadająca na godzinę snu, BMI – wskaźnik masy ciała; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; WBC – białe krwinki; CRP – białko C-reaktywne; T-C – cholesterol całkowity; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; nie HDL-C – cholesterol frakcji nie-HDL; TG – triglicerydy; Glc-0 – glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 – glikemia w 120. minucie OGTT; Ins-0 – insulinemia w 0. minucie OGTT; Ins-120 – insulinemia w 120. minucie OGTT; wsk – wskaźnik, TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS – całkowity stan antyoksydacyjny, SOD – dysmutaza ponadtlenkowa



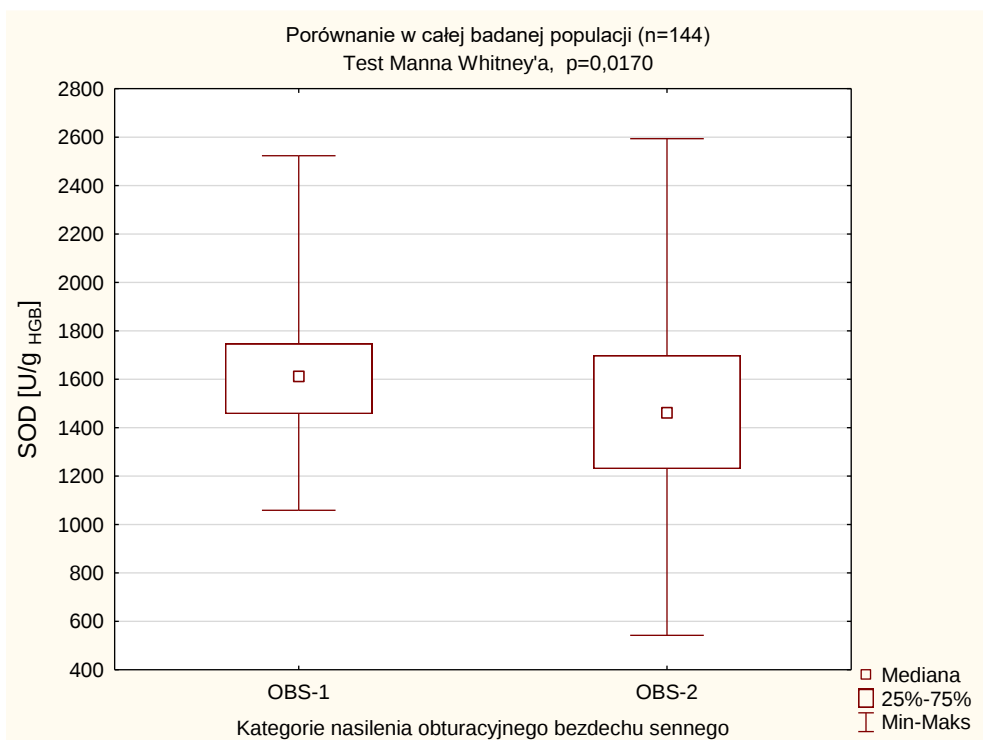
Rycina 5 Porównanie stężenia TAS między grupami z łagodnym (OBS-1) i umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym



Rycina 6 Porównanie stężenia TBARS między grupami z łagodnym (OBS-1) i umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym



Rycina 7 Porównanie wskaźnika TAS/TBARS między grupami z łagodnym (OBS-1) i umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym



Rycina 8 Porównanie aktywności SOD między grupami z łagodnym (OBS-1) i umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym

4.2. Charakterystyka opisowa i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych w całej badanej populacji, w zależności od ustalonej kategorii glikemii

Tabela 14 przedstawia charakterystykę opisową populacji badanej (n=144) podzielonej na podstawie kategorii glikemii na trzy grupy: z prawidłową tolerancją glukozy (NGT, n=72), z zaburzeniami przedcukrzycowymi (PRE, n=40) oraz z rozpoznaną *de novo* cukrzycą typu 2 (t2DM, n=32) oraz wyniki porównania parametrów kliniczno-laboratoryjnych.

Badani mężczyźni nie różnili się pod względem wieku, AHI, skali senności Epworth, wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Parametry antropometryczne we wszystkich prezentowanych grupach były porównywalne, podobnie jak markery stanu zapalnego (CRP, WBC). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie stężeń cholesterolu całkowitego (T-C) oraz cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C).

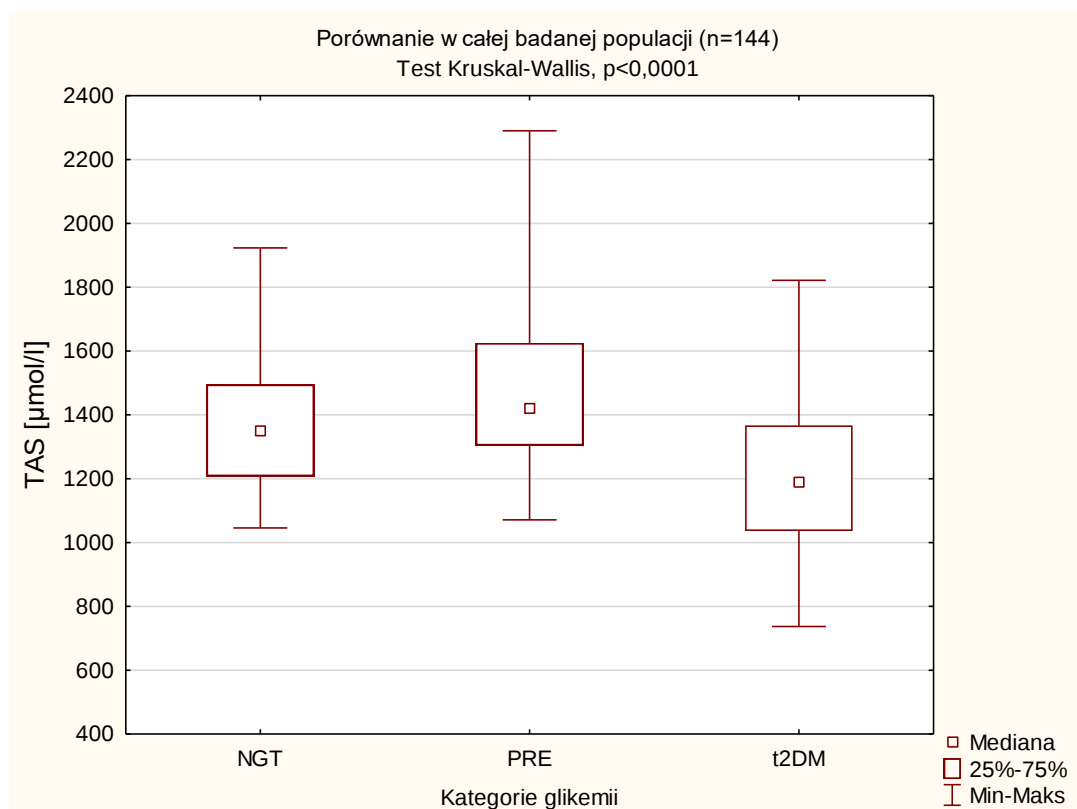
Badani różnili się glikemią w 0. i 120. minucie OGTT, co wynika z definicji zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Pacjenci NGT, PRE, t2DM różnili się wartościami BMI, obwodu talii i szyi oraz wartością ciśnienia skurczowego. W badanych grupach od NGT przez PRE do t2DM, obserwowano obniżanie HDL-C oraz zwiększanie stężenia nieHDL-C i TG. Zaobserwowano zwiększanie wartości wskaźników insulinooporności (HOMA-IR, LAP, TyG) oraz obniżanie wartości wskaźników insulinowrażliwości (McAuleya, Cederholm, Avignon, QUICKI, Gutt, Matsudy) – odpowiednio najwyższe lub najniższe w grupie t2DM w porównaniu z grupą NGT.

Badane grupy różniły się pod względem stężenia TBARS, stężeniem TAS i wskaźnika TAS/TBARS. Nie różniły się w zakresie aktywności SOD.

Tabela 14 Porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych między grupami w zależności od kategorii glikemii, w całej badanej populacji (n=144)

	NGT n= 72	PRE n=40	t2DM n=32	p
Wiek [lata]	55,0 (48,0-60,0)	55,0 (48,5-60,5)	55,0 (50,0-59,0)	ns
AHI	14,7 (8,8-21,4)	14,2 (8,8-22,3)	16,7 (10,8-23,7)	ns
Skala Epworth	6,5 (4,0-10,0)	7,0 (5,0-10,0)	10,0 (6,0-10,0)	ns
Masa ciała [kg]	90,0 (82,0-96,0)	94,5 (88,0-103,5)	100,0 (91,0-108,5)	0,0012
BMI [kg/m²]	30,1 (27,1-32,8)	30,5 (27,7-33,0)	31,5 (27,9-34,8)	0,0108
Obwód talii [cm]	100,0 (96,0-108,0)	102,0 (98,5-114,0)	111,0 (100,0-118,0)	0,0094
Obwód szyi [cm]	42,0 (41,0-44,0)	43,0 (42,0-45,5)	44,5 (43,0-46,5)	0,0004
SBP [mmHg]	130,0 (128,0-140,0)	134,0 (130,0-150,0)	140,0 (130,0-152,5)	0,0098
DBP [mmHg]	80,0 (80,0-90,0)	87,0 (80,0-93,0)	90,0 (80,0-99,5)	ns
CRP [mg/l]	1,46 (0,90-2,57)	2,00 (0,80-4,30)	2,47 (1,90-3,93)	ns
WBC [x10⁹/l]	6,32 (5,35-6,90)	6,87 (6,02-7,36)	7,03 (6,22-7,68)	ns
T-C [mmol/l]	5,26 (4,57-6,03)	5,48 (4,91-6,03)	5,65 (5,16-6,12)	ns
HDL-C [mmol/l]	1,24 (1,09-1,44)	1,18 (0,98-1,44)	0,97 (0,83-1,19)	0,0001
LDL-C [mmol/l]	3,34 (2,72-4,09)	3,62 (2,90-4,07)	3,65 (3,04-4,30)	ns
nieHDL-C [mmol/l]	3,86 (3,46-4,65)	4,37 (3,69-4,85)	4,65 (4,14-5,05)	0,0089
TG [mmol/l]	1,41 (0,97-1,86)	1,79 (1,31-2,25)	2,15 (1,62-2,91)	0,0001
Ins-0 [mU/l]	17,54 (14,80-21,05)	22,95 (14,74-27,60)	22,88 (16,49-29,65)	0,0047
Ins-120 [mU/l]	52,43 (34,57-75,42)	84,60 (63,70-98,60)	89,60 (69,30-112,80)	<0,0001
Glc-0 [mmol/l]	5,12 (4,81-5,39)	5,68 (5,43-5,93)	6,59 (6,25-7,05)	<0,0001
Glc-120 [mmol/l]	5,60 (5,03-6,22)	8,51 (7,91-8,92)	12,57 (11,83-13,90)	<0,0001
Wsk. McAuleya	0,81 (0,69-0,93)	0,70 (0,63-0,79)	0,67 (0,60-0,76)	<0,0001
Wsk. Cederholm	18,76 (16,76-21,60)	10,72 (9,53-12,90)	4,42 (3,51-5,72)	<0,0001
Wsk. Avignon	1,079 (0,756-1,546)	0,511 (0,390-0,750)	0,327 (0,236-0,406)	<0,0001
Wsk. LAP	53,32 (34,78-76,05)	71,40 (54,56-94,09)	98,46 (58,33-121,03)	<0,0001
Wsk. TyG	8,67 (8,24-8,95)	9,05 (8,69-9,26)	9,33 (9,03-9,59)	<0,0001
Wsk. HOMA-IR	4,02 (3,11-5,06)	5,80 (3,77-7,15)	7,13 (5,02-9,41)	<0,0001
Wsk. QUICKI	0,20 (0,19-0,20)	0,19 (0,19-0,20)	0,19 (0,18-0,19)	<0,0001
Wsk. Gutt	74,24 (67,53-83,48)	50,57 (47,85-54,66)	35,89 (32,90-38,75)	<0,0001
Wsk. Matsudy	4,34 (3,26-5,72)	2,61 (2,09-3,44)	1,82 (1,46-2,34)	<0,0001
TAS [μmol/l]	1,35 (1,20-1,49)	1,42 (1,30-1,62)	1,18 (1,03-1,36)	<0,0001
TBARS [μmol/l]	5,53 (4,18-6,67)	5,59 (4,21-7,45)	12,39 (8,31-19,36)	<0,0001
Wsk. TAS/TBARS	254,9 (206,4-312,3)	242,2 (180,8-362,6)	97,86 (59,28-173,58)	<0,0001
SOD [U/g HGB]	1530 (1351-1730)	1650 (1350-1801)	1536 (1213-1669)	ns

Objaśnienia: n – liczebność grupy; ns – nieistotne statystycznie; NGT – prawidłowa tolerancja glukozy; PRE – stan przedcukrzycowy; t2DM – cukrzyca typu 2; p – poziom istotności w teście Kruskal-Wallis; AHI – liczba bezdechów/ spłyceń oddychania przypadająca na godzinę snu; BMI – wskaźnik masy ciała; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; WBC – białe krwinki; CRP – białko C-reaktywne; T-C – cholesterol całkowity; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; nie HDL-C – cholesterol frakcji nie-HDL; TG – triglicerydy; Glc-0 – glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 – glikemia w 120. minucie OGTT; Ins-0 – insulinemia w 0. minucie OGTT; Ins-120 – insulinemia w 120. minucie OGTT; wsk – wskaźnik, TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS – całkowity stan antyoksydacyjny, SOD – dysmutaza ponadtlenkowa

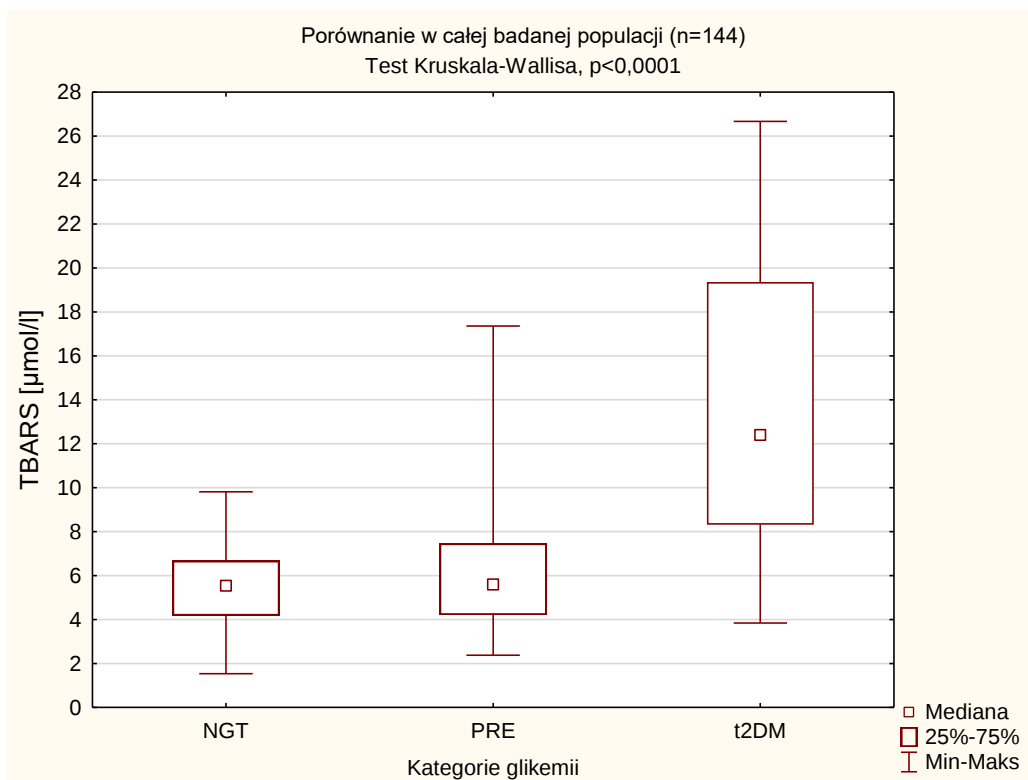


n=144	TAS		
	wartość p dla porównań wielokrotnych (<i>post hoc</i> , test Dunna)		
	NGT	PRE	t2DM
NGT	--	0,0708	0,0085
PRE	0,0708	--	<0,0001
t2DM	0,0085	<0,0001	--

Rycina 9 Porównanie stężenia TAS między wszystkimi grupami w zależności od kategorii glikemii

W teście Kruskala-Wallisa badane podgrupy: NGT, PRE, t2DM, różniły się między sobą stężeniem całkowitego stanu antyoksydacyjnego osocza (Ryc 9).

Szczegółowa analiza *post hoc* ujawniła, niższe TAS w podgrupie ze świeżo wykrytą cukrzycą w porównaniu z podgrupą NGT oraz PRE, a także brak różnicy w możliwościach antyoksydacyjnych osocza między podgrupą NGT i PRE.

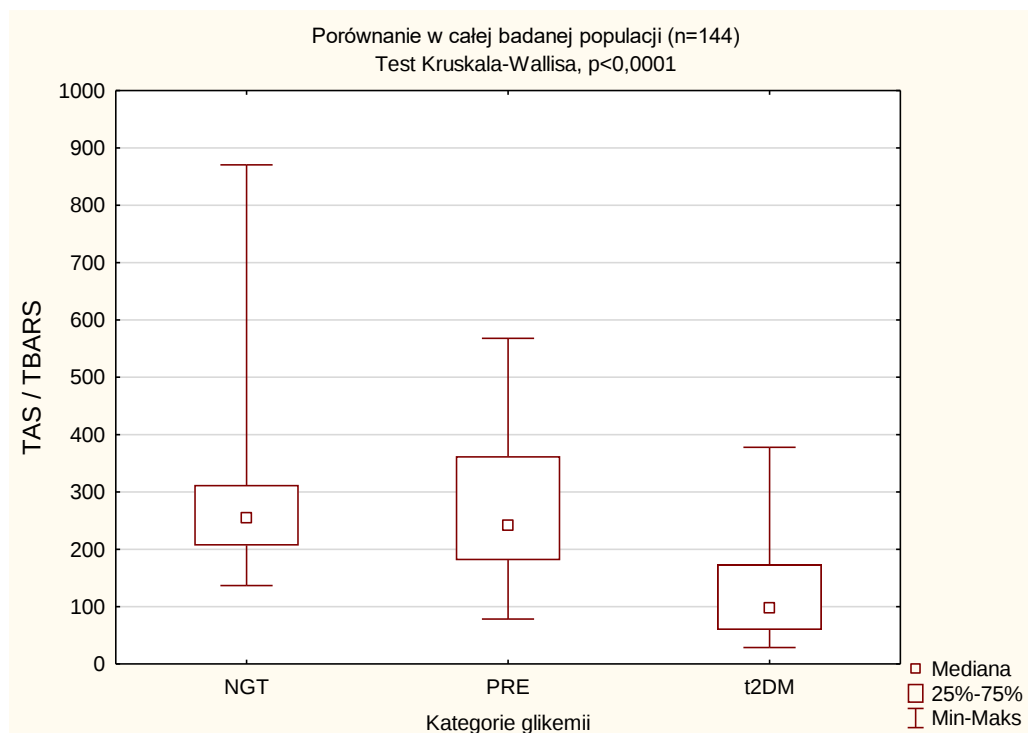


n=144	TBARS		
	wartość p dla porównań wielokrotnych, (post hoc, test Dunna):		
	NGT	PRE	t2DM
NGT	--	0,892605	0,000000
PRE	0,892605	--	0,000026
t2DM	0,000000	0,000026	--

Rycina 10 Porównanie stężenia TBARS między badanymi grupami w zależności od kategorii glikemii.

W teście Kruskala-Wallisa badane podgrupy: NGT, PRE i t2DM różniły się między sobą stężeniem produktów peroksydacji lipidów w osoczu (Ryc 10).

Szczegółowa analiza *post hoc* wykazała wyższe TBARS u pacjentów ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2 w porównaniu z pacjentami z prawidłową tolerancją glukozy i pacjentami ze stanem przedcukrzycowym, oraz porównywalne stężenia TBARS w podgrupach NGT i PRE.

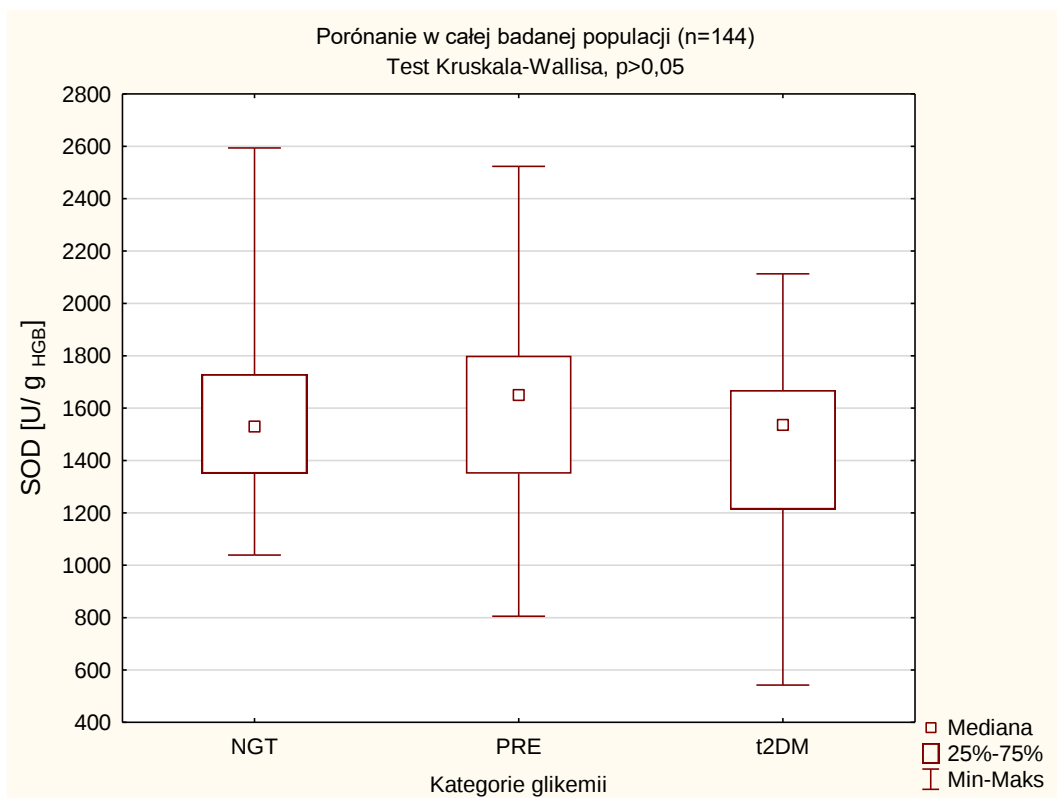


n=144	TAS / TBARS		
	wartość p dla porównań wielokrotnych(<i>post hoc</i> , test Dunna)		
	NGT	PRE	t2DM
NGT	--	1,0000	<0,0001
PRE	1,0000	--	<0,0001
t2DM	<0,0001	<0,0001	--

Rycina 11 Porównanie wskaźnika TAS/TBARS między badanymi grupami w zależności od kategorii glikemii.

W teście Kruskala-Wallisa trzy podgrupy: NGT, PRE i t2DM, wyodrębnione w populacji pacjentów z łagodnym i umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym, różniły się między sobą wskaźnikiem TAS/TBARS (Ryc 11).

W szczegółowej analizie *post hoc* pacjenci z NGT i PRE prezentowali porównywalny iloraz potencjału antyoksydacyjnego i produktów peroksydacji lipidów w osoczu. W porównaniu do tych dwóch podgrup, pacjenci ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2 ujawnili zdecydowanie niższy wskaźnik TAS/TBARS.



n=144	SOD		
	wartość p dla porównań wielokrotnych(<i>post hoc</i> , test Dunna)		
	NGT	PRE	t2DM
NGT	--	1,0000	0,9311
PRE	1,0000	--	0,2634
t2DM	0,9311	0,2634	--

Rycina 12 Porównanie aktywności SOD między badanymi grupami w zależności od kategorii glikemii.

Analiza statystyczna wykazała porównywalne aktywności dysmutazy ponadtlenkowej w erytrocytach między podgrupami NGT, PRE i t2DM pacjentów z łagodnym i umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym (Ryc 12).

4.3. Charakterystyka opisowa i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych w grupach z uwzględnieniem stopnia nasilenia OBS, w zależności od kategorii glikemii

Po wyodrębnieniu z populacji badanej grupy pacjentów z łagodnym (OBS-1, n=72) oraz umiarkowanym (OBS-2, n=72) stopniem nasilenia obturacyjnego bezdechu sennego, przeprowadzono analizę parametrów laboratoryjnych w zależności od ustalonej kategorii glikemii, tworząc podgrupy: OBS-1 : NGT, n=36; PRE, n=20; t2DM, n=16 oraz OBS-2: NGT, n=36; PRE, n=20; t2DM, n=16.

4.3.1. Charakterystyka opisowa i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych u pacjentów z łagodnym obturacyjnym bezdechem sennym, w zależności od kategorii glikemii

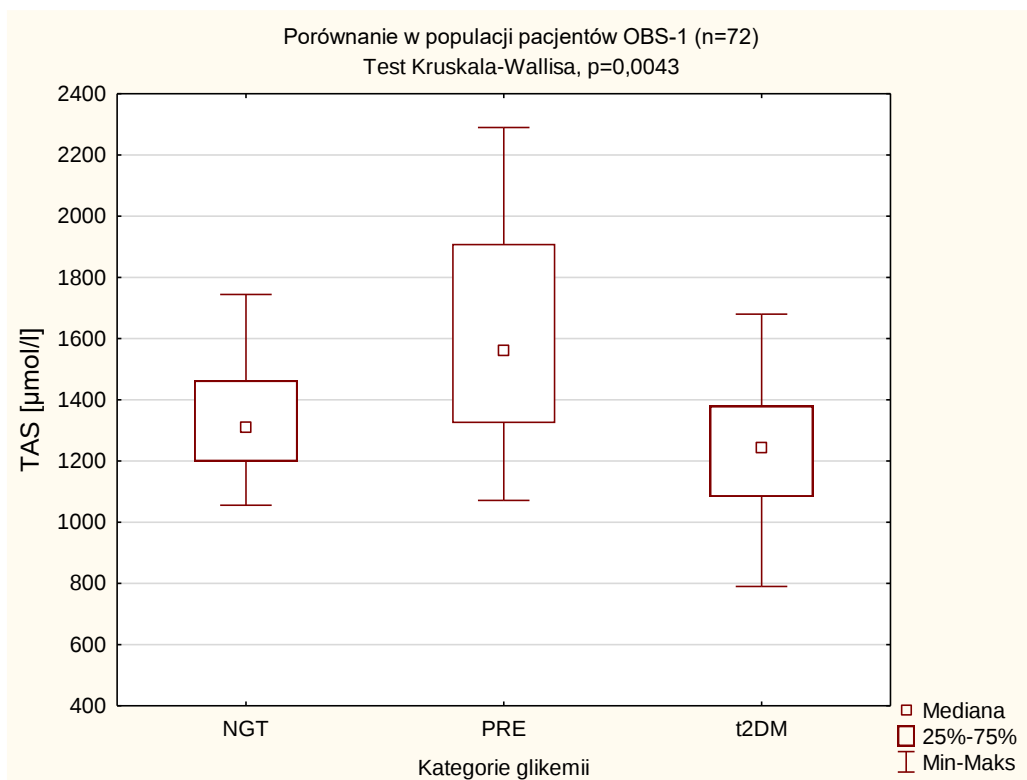
Tabela 15 przedstawia charakterystykę opisową pacjentów z łagodnymi zaburzeniami oddychania w czasie snu (OBS-1) podzielonych w zależności od kategorii glikemii oraz wyniki porównania parametrów kliniczno-laboratoryjnych między tymi podgrupami. Badani mężczyźni nie różnili się wiekiem, wskaźnikiem AHI, wynikiem skali Epworth, obwodem talii i wartością DBP, jak również stężeniem: CRP, T-C, LDL-C, nieHDL-C.

W grupie z łagodnymi zaburzeniami oddychania w czasie snu (OBS-1) pacjenci NGT, PRE, t2DM różnili się masą ciała, wskaźnikiem BMI, obwodem szyi i SBP, które zwiększały swoje wartości od podgrupy NGT, przez PRE, do t2DM. Obserwowane różnice dotyczyły również stężenia HDL-C (stężenie malało wraz z nasileniem zaburzeń glikemii) oraz TG, których stężenie wzrastało w poszczególnych grupach. W zakresie analizowanych wskaźników insulinooporności/insulinowrażliwości oraz markerów stresu oksydacyjnego – pacjenci NGT, PRE i t2DM prezentowali istotne różnice we wszystkich ocenianych parametrach. Na rycinach 13-16 przedstawiono wyniki porównań w formie wykresu i analizy *post hoc* porównań wielokrotnych (tabela pod wykresem) dla markerów równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej.

Tabela 15 Porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych między grupami w zależności od kategorii glikemii, u pacjentów z łagodnym obturacyjnym bezdechem sennym OBS-1 (n=72)

	NGT n=36	PRE n=20	t2DM n=16	p
Wiek [lata]	54,5 (49,0-60,0)	55,0 (50,0-61,5)	55,0 (49,0-58,5)	ns
AHI	9,2 (7,3-12,3)	8,8 (7,8-11,9)	10,8 (6,7-14,2)	ns
Skala Epworth	5,0 (4,0-8,0)	7,5 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-10,0)	ns
Masa ciała [kg]	89,5 (80,0-94,0)	92,5 (86,0-97,5)	105,0 (96,5-111,0)	0,0005
BMI [kg/m²]	30,1 (27,0-32,4)	30,5 (27,2-34,0)	31,8 (29,8-34,8)	0,0183
Obwód talii [cm]	100,5 (96,0-108,0)	102,0 (97,5-115,5)	111,0 (103,0-119,0)	ns
Obwód szyi [cm]	42,0 (41,0-43,0)	43,0 (42,0-45,5)	45,5 (44,0-47,5)	0,0002
SBP [mmHg]	130,0 (120,0-140,0)	140,0 (127,5-160,0)	145,0 (130,0-160,0)	0,0197
DBP [mmHg]	83,0 (80,0-90,0)	82,5 (80,0-95,0)	90,0 (80,0-100,0)	ns
CRP [mg/l]	1,22 (0,59-2,00)	1,81 (0,75-3,98)	2,22 (1,90-2,54)	ns
WBC [x10⁹/l]	5,95 (5,18-6,57)	7,25 (5,91-7,41)	6,77 (5,64-7,90)	ns
T-C [mmol/l]	5,25 (4,52-5,70)	5,71 (4,42-6,03)	5,50 (4,91-5,98)	ns
HDL-C [mmol/l]	1,17 (1,03-1,41)	1,34 (1,18-1,51)	0,93 (0,75-1,19)	0,0003
LDL-C [mmol/l]	3,41 (2,62-3,93)	3,63 (2,62-4,05)	3,13 (2,97-4,16)	ns
nieHDL-C [mmol/l]	3,98 (3,45-4,49)	4,16 (3,21-4,69)	4,43 (4,16-4,96)	ns
TG [mmol/l]	1,40 (1,13-1,84)	1,53 (1,31-1,98)	2,53 (1,27-3,07)	0,04453
Ins-0 [mU/l]	17,81 (15,33-20,11)	24,43 (20,80-26,80)	20,43 (13,46-30,48)	0,0319
Ins-120 [mU/l]	55,64 (34,57-79,60)	84,60 (70,40-98,60)	90,35 (69,30-118,60)	0,0035
Glc-0 [mmol/l]	5,00 (4,80-5,28)	5,70 (5,45-5,94)	6,39 (6,11-6,78)	<0,0001
Glc-120 [mmol/l]	5,37 (4,96-6,16)	8,37 (7,86-8,83)	12,39 (11,69-13,05)	<0,0001
Wsk. McAuleya	0,81 (0,68-0,91)	0,72 (0,65-0,82)	0,73 (0,59-0,76)	0,0176
Wsk. Cederholm	19,84 (16,85-22,00)	11,35 (9,53-12,94)	4,44 (3,72-5,73)	<0,0001
Wsk. Avignon	1,126 (0,756-1,546)	0,460 (0,390-0,671)	0,328 (0,233-0,569)	<0,0001
Wsk. LAP	53,26 (37,39-77,55)	58,75 (52,08-82,33)	98,46 (53,04-122,85)	0,0203
Wsk. TyG	8,64 (8,34-8,94)	8,87 (8,69-9,10)	9,39 (8,75-9,71)	0,0015
Wsk. HOMA-IR	4,04 (3,27-4,75)	6,14 (4,30-6,77)	6,56 (4,33-9,41)	0,0004
Wsk. QUICKI	0,20 (0,19-0,20)	0,19 (0,19-0,20)	0,19 (0,18-0,20)	0,0004
Wsk. Gutt	75,93 (67,53-83,90)	49,43 (47,85-53,75)	38,24 (32,17-40,78)	<0,0001
Wsk. Matsudy	4,38 (3,26-5,11)	2,40 (1,94-3,18)	2,03 (1,46-2,87)	<0,0001
TAS [μmol/l]	1,31 (1,19-1,46)	1,56 (1,32-1,91)	1,24 (1,08-1,38)	0,0043
TBARS [μmol/l]	5,36 (3,91-6,41)	4,53 (3,92-7,44)	13,12 (8,26-19,90)	<0,0001
Wsk.TAS/TBARS	239,1 (206,4-420,7)	311,6 (210,0-485,6)	87,51 (60,44-173,5)	<0,0001
SOD [U/g HGB]	1472 (1302-1618)	1687 (1651-2045)	1618 (1536-1750)	0,0003

Objaśnienia: n – liczebność grupy; ns – nieistotne statystycznie; NGT – prawidłowa tolerancja glukozy; PRE – stan przedcukrzycowy; t2DM – cukrzyca typu 2; p – poziom istotności w teście Kruskal-Wallis; AHI – liczba bezdechów/ sypnięć oddychania przypadająca na godzinę snu; BMI – wskaźnik masy ciała; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; WBC – białe krwinki; CRP – białko C-reaktywne; T-C – cholesterol całkowity; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; nie HDL-C – cholesterol frakcji nie-HDL; TG – triglicerydy; Glc-0 – glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 – glikemia w 120. minucie OGTT; Ins-0 – insulinemia w 0. minucie OGTT; Ins-120 – insulinemia w 120. minucie OGTT; wsk – wskaźnik, TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS – całkowity stan antyoksydacyjny, SOD – dysmutaza ponadtlenkowa

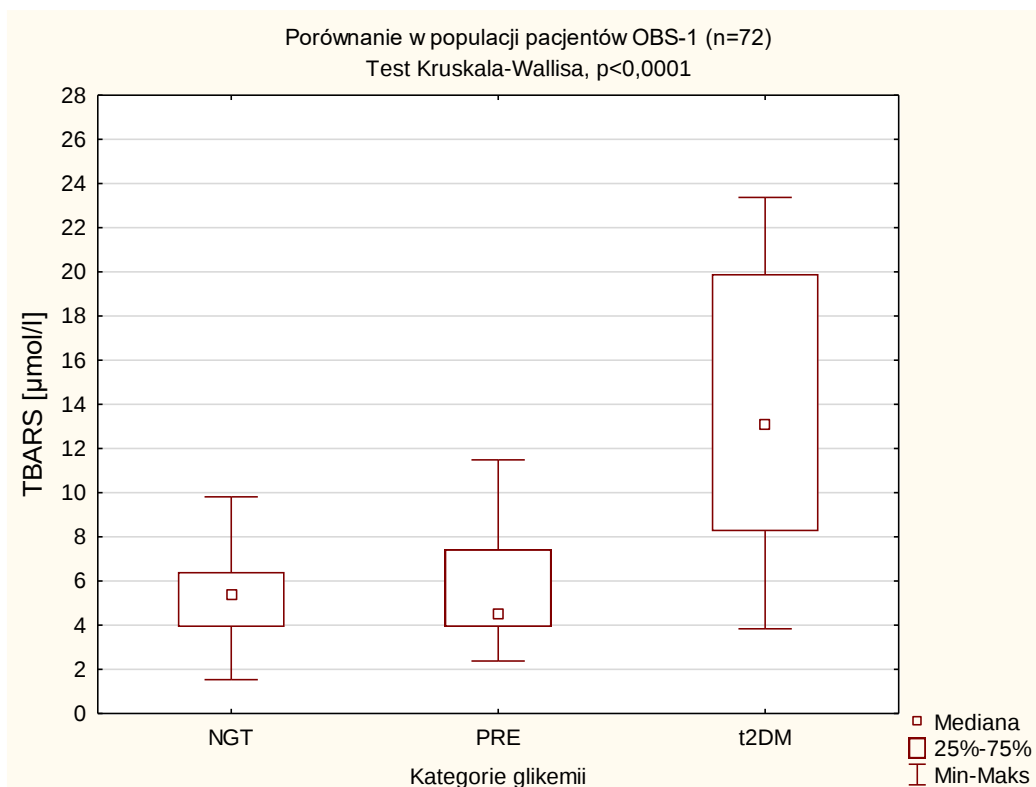


Populacja OBS-1	TAS		
	wartość p dla porównań wielokrotnych(<i>post hoc</i> , test Dunna)		
	NGT	PRE	t2DM
NGT	--	0,0361	0,6853
PRE	0,0361	--	0,0047
t2DM	0,6853	0,0047	--

Rycina 13 Porównanie TAS u pacjentów z łagodnym OBS w zależności od kategorii glikemii.

W teście Kruskala-Wallisa, w grupie z łagodnymi zaburzeniami oddychania w czasie snu (OBS-1), badane podgrupy: NGT, PRE, t2DM, różniły się między sobą stężeniem całkowitego stanu antyoksydacyjnego osocza (Ryc 13).

Na podstawie szczegółowej analizy *post hoc* w podgrupie PRE stwierdzono najwyższe TAS w porównaniu z podgrupą NGT oraz t2DM. Analiza statystyczna ujawniła brak różnicy w możliwościach antyoksydacyjnych osocza między podgrupą NGT i t2DM.

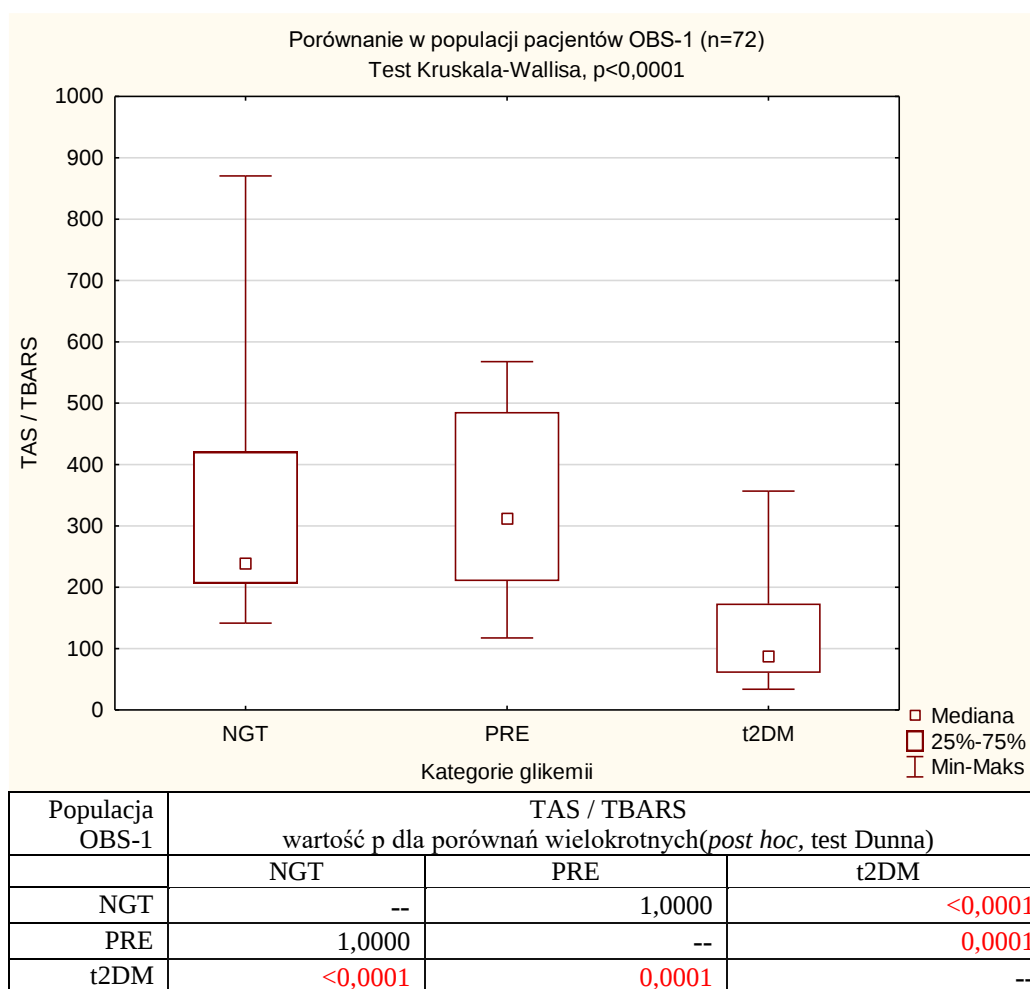


Populacja OBS-1	TBARS		
	wartość p dla porównań wielokrotnych(<i>post hoc</i> , test Dunna)		
	NGT	PRE	t2DM
NGT	--	1,0000	<0,0001
PRE	1,0000	--	0,0003
t2DM	<0,0001	0,0003	--

Rycina 14 Porównanie wskaźnika TBARS u pacjentów z łagodnym OBS w zależności od kategorii glikemii.

W teście Kruskala-Wallisa badane podgrupy: NGT, PRE i t2DM u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami oddychania w czasie snu (OBS-1) różniły się między sobą stężeniem produktów peroksydacji lipidów w osoczu (Ryc 14).

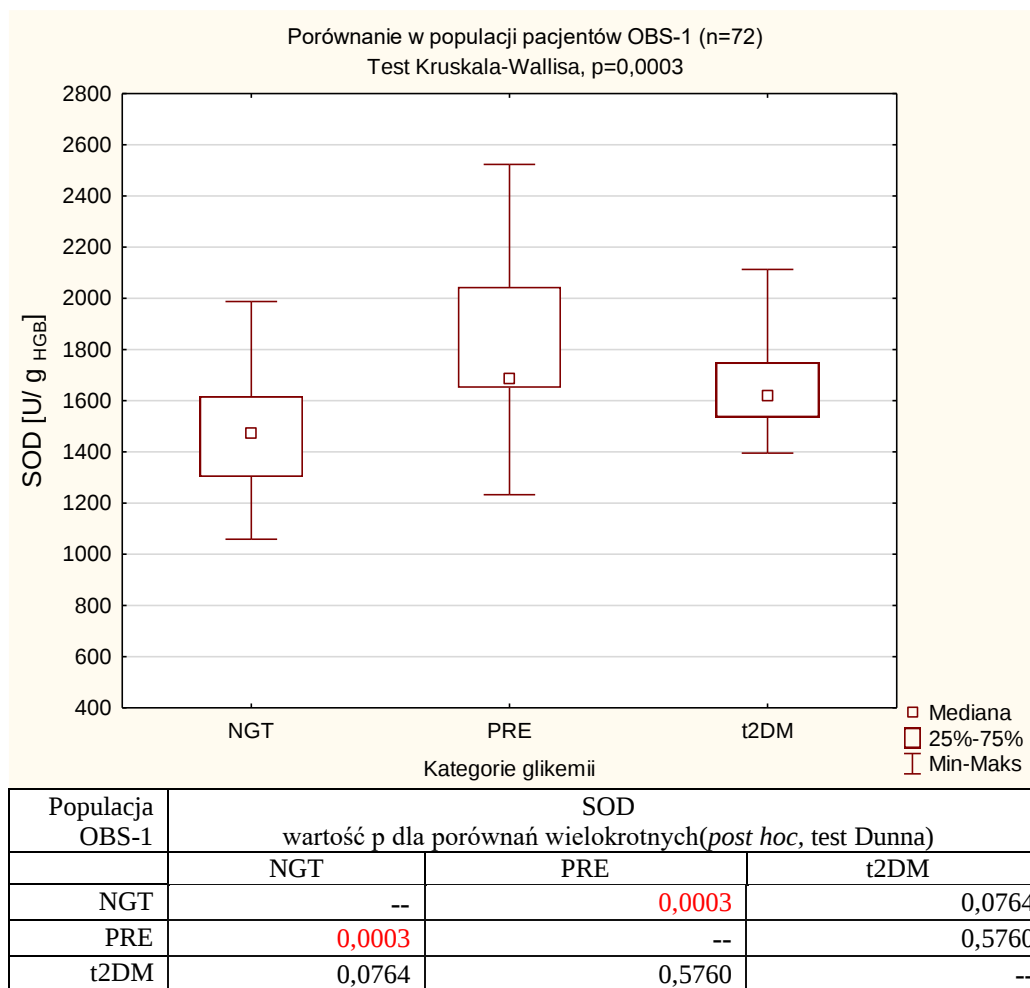
W szczegółowej analizie *post hoc* pacjenci ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2 prezentowali wyższe TBARS w porównaniu z pacjentami z prawidłową tolerancją glukozy i pacjentami ze stanem przedcukrzycowym. W podgrupach NGT i PRE zaobserwowano porównywalne stężenia TBARS.



Rycina 15 Porównanie wskaźnika TAS/TBARS u pacjentów z łagodnym OBS w zależności od kategorii glikemii.

W teście Kruskala-Wallisa trzy podgrupy: NGT, PRE i t2DM, wyodrębnione w populacji pacjentów z łagodnym obturacyjnym bezdechem sennym, różniły się między sobą wskaźnikiem TAS/TBARS (Ryc 15).

W szczegółowej analizie *post hoc* pacjenci z NGT i PRE prezentowali porównywalny iloraz potencjału antyoksydacyjnego i produktów peroksydacji lipidów w osoczu. W porównaniu do tych dwóch podgrup, pacjenci ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2 ujawnili zdecydowanie niższy wskaźnik TAS/TBARS.



Rycina 16 Porównanie aktywności SOD u pacjentów z łagodnym OBS w zależności od kategorii glikemii.

W grupie z łagodnymi zaburzeniami oddychania w czasie snu (OBS-1), podgrupy: NGT, PRE, t2DM, różniły się aktywnością dysmutazy nadadtlenkowej (Ryc 16). Pomiedzy podgrupą PRE a NGT wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie aktywności SOD.

4.3.2. Charakterystyka opisowa i porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych u pacjentów z umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym, w zależności od kategorii glikemii

Tabela 16 przedstawia charakterystykę opisową pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami oddychania w czasie snu (OBS-2) podzielonych w zależności od kategorii glikemii na podgrupy: NGT, PRE i t2DM oraz wyniki porównania parametrów kliniczno-laboratoryjnych między tymi podgrupami.

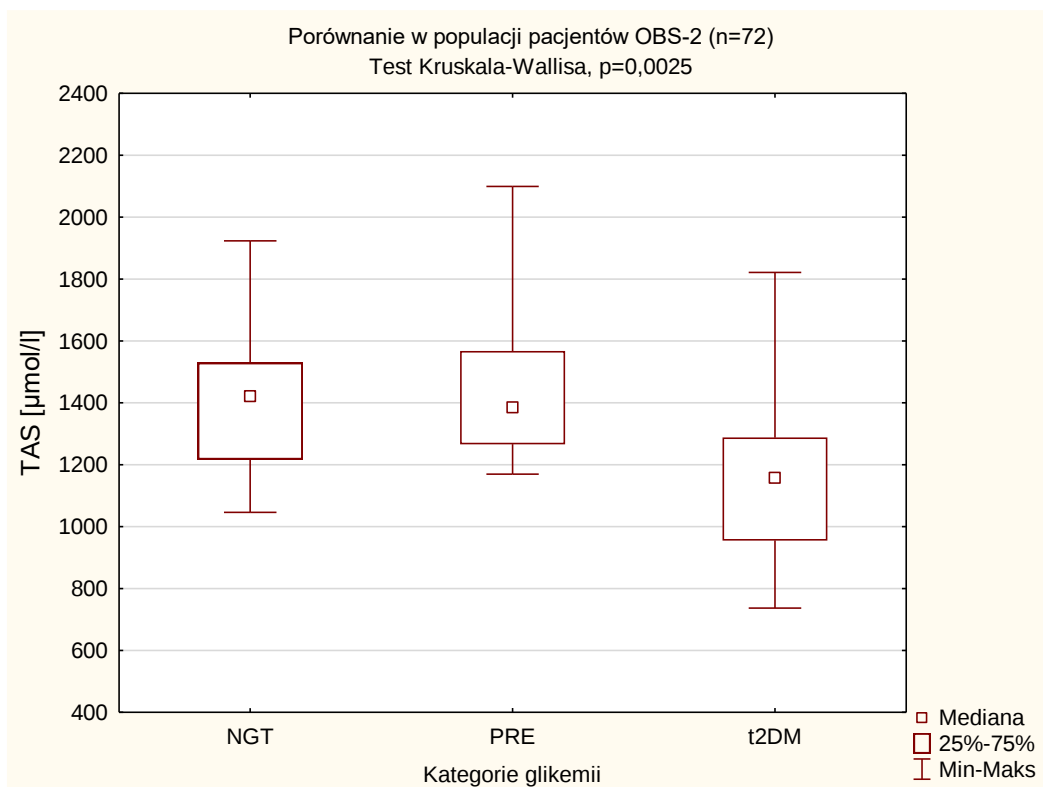
Badani mężczyźni nie różnili się wiekiem, masą ciała, obwodem talii i szyi, wskaźnikiem BMI, AHI, stopniem senności Epworth, wartościami ciśnienia tętniczego, wartościami CRP, T-C, LDL-C, nieHDL-C.

Badani w grupie OBS-2 w podgrupach NGT, PRE i t2DM różnili się stężeniem HDL-C, TG, wartościami glikemii i insulinemii w trakcie OGTT. Różnice między badanymi podgrupami występowały w zakresie wskaźników insulinooporności i insulinowrażliwości oraz potencjału antyoksydacyjnego i stężenia produktów peroksydacji lipidów.

Tabela 16 Porównanie parametrów kliniczno-laboratoryjnych między grupami w zależności od kategorii glikemii, u pacjentów z umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym OBS-2 (n=72)

	NGT n=36	PRE n=20	t2DM n=16	p
Wiek [lata]	55,0 (51,0-58,0)	54,5 (46,0-57,0)	55,5 (50,5-60,0)	ns
AHI	21,4 (19,1-24,5)	22,3 (19,7-27,7)	23,7 (21,4-28,7)	ns
Skala Epworth	8,0 (5,0-10,0)	6,0 (4,0-10,0)	10,0 (5,0-10,5)	ns
Masa ciała [kg]	92,0 (85,0-98,0)	99,0 (90,5-107,0)	95,5 (88,0-104,5)	ns
BMI [kg/m²]	30,2 (27,8-32,7)	30,7 (28,4-32,6)	31,4 (28,5-33,7)	ns
Obwód talii [cm]	100,0 (98,0-110,0)	102,0 (99,0-111,5)	110,0 (99,0-118,0)	ns
Obwód szyi [cm]	43,0 (42,0-44,0)	43,0 (42,0-45,5)	44,0 (42,5-45,0)	ns
SBP [mmHg]	130,0 (130,0-140,0)	130,0 (130,0-140,5)	140,0 (130,0-148,0)	ns
DBP [mmHg]	80,0 (76,0-90,0)	90,0 (83,5-90,5)	87,5 (75,0-97,0)	ns
CRP [mg/l]	1,81 (1,20-2,78)	2,00 (1,08-4,75)	3,16 (2,14-6,81)	ns
WBC [x10⁹/l]	6,67 (5,58-7,33)	6,59 (6,34-6,87)	7,03 (6,61-7,37)	ns
T-C [mmol/l]	5,30 (4,70-6,10)	5,35 (5,02-6,04)	5,79 (5,33-6,33)	ns
HDL-C [mmol/l]	1,28 (1,16-1,44)	0,98 (0,86-1,16)	1,00 (0,86-1,31)	0,0427
LDL-C [mmol/l]	3,31 (2,78-4,21)	3,62 (3,00-4,07)	3,84 (3,42-4,40)	ns
nieHDL-C [mmol/l]	3,73 (3,46-4,78)	4,39 (3,91-5,01)	4,76 (4,09-5,18)	ns
TG [mmol/l]	1,41 (0,87-1,87)	2,18 (1,46-2,51)	2,04 (1,71-2,32)	0,0007
Ins-0' [mU/l]	17,23 (14,05-21,05)	18,67 (14,56-28,14)	24,03 (20,85-28,55)	0,03396
Ins-120' [mU/l]	50,81 (34,92-72,35)	82,65 (53,32-107,25)	89,60 (61,02-105,50)	0,0071
Glc-0 [mmol/l]	5,16 (4,88-5,45)	5,65 (5,43-5,90)	6,88 (6,53-7,38)	<0,0001
Glc-120' [mmol/l]	5,63 (5,39-6,22)	8,54 (8,22-9,05)	12,90 (12,11-14,40)	<0,0001
Wsk. McAuleya	0,80 (0,72-0,95)	0,70 (0,60-0,79)	0,63 (0,60-0,71)	0,0004
Wsk. Cederholm	18,28 (16,27-19,38)	10,02 (9,51-12,80)	4,18 (2,68-5,72)	<0,0001
Wsk. Avignon	1,079 (0,784-1,524)	0,539 (0,373-0,847)	0,327 (0,261-0,406)	<0,0001
Wsk. LAP	54,45 (30,26-71,41)	81,97 (59,04-146,63)	99,76 (63,42-118,00)	0,0009
Wsk. TyG	8,67 (8,17-8,95)	9,21 (8,82-9,34)	9,32 (9,13-9,49)	<0,0001
Wsk. HOMA-IR	4,02 (3,01-5,16)	4,77 (3,51-7,34)	7,13 (6,31-8,98)	<0,0001
Wsk. QUICKI	0,20 (0,19-0,20)	0,19 (0,19-0,20)	0,19 (0,18-0,19)	0,0001
Wsk. Gutt	73,29 (68,79-82,56)	50,83 (46,68-59,78)	35,43 (32,90-37,66)	<0,0001
Wsk. Matsudy	4,34 (3,48-5,80)	2,87 (2,14-4,12)	1,82 (1,29-2,00)	<0,0001
TAS [μmol/l]	1,42 (1,21-1,52)	1,38 (1,26-1,56)	1,15 (0,95-1,28)	0,0025
TBARS [μmol/l]	5,56 (4,65-7,43)	6,39 (5,58-8,49)	10,64 (8,38-17,64)	0,0003
Wsk. TAS/TBARS	254,9 (177,4-311,6)	219,0 (160,0-287,9)	105,7 (56,60-161,6)	0,0002
SOD [U/g HGB]	1578 (1385-1936)	1401 (1246-1633)	1213 (1069-1487)	0,0016

Objaśnienia: n – liczebność grupy; ns – nieistotne statystycznie; NGT – prawidłowa tolerancja glukozy; PRE – stan przedcukrzycowy; t2DM – cukrzyca typu 2; p – poziom istotności w teście Kruskal-Wallis; AHI – liczba bezdechów/ spłyceń oddychania przypadająca na godzinę snu, BMI – wskaźnik masy ciała; SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze; WBC – białe krwinki; CRP – białko C-reaktywne; T-C – cholesterol całkowity; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; nie HDL-C – cholesterol frakcji nie-HDL; TG – triglicerydy; Glc-0 – glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 – glikemia w 120. minucie OGTT; Ins-0 – insulinemia w 0. minucie OGTT; Ins-120 – insulinemia w 120. minucie OGTT; wsk – wskaźnik, TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS – całkowity stan antyoksydacyjny, SOD – dysmutaza ponadtlenkowa;

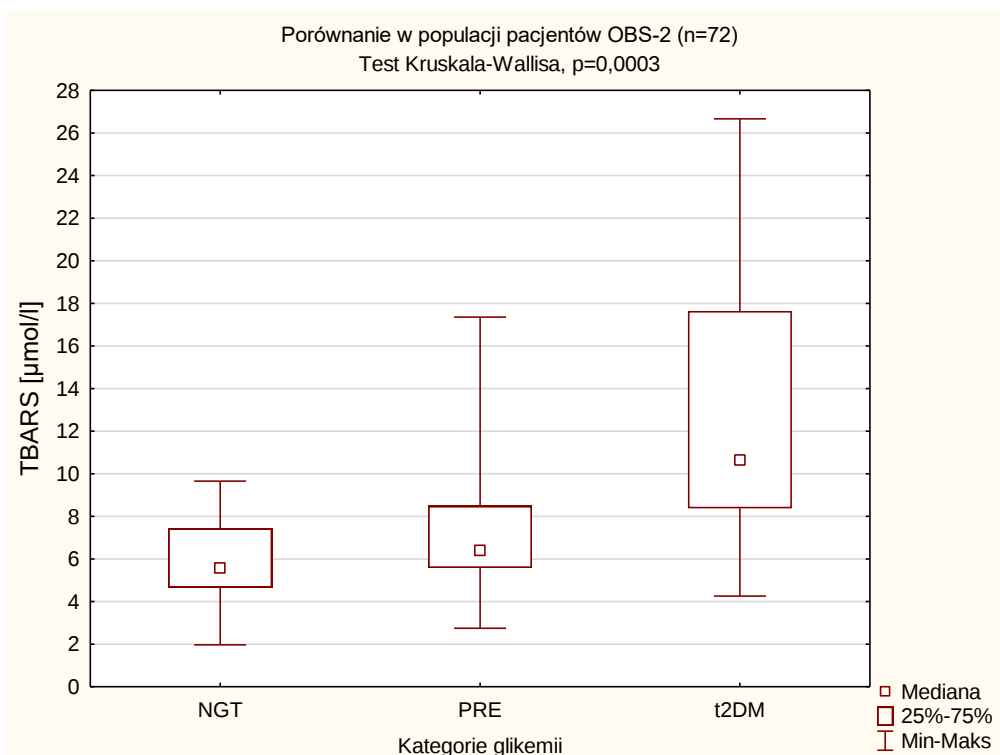


Populacja OBS-2	TAS		
	wartość p dla porównań wielokrotnych(<i>post hoc</i> , test Dunna)		
	NGT	PRE	t2DM
NGT	--	1,0000	0,0099
PRE	1,0000	--	0,0033
t2DM	0,0099	0,0033	--

Rycina 17 Porównanie TAS u pacjentów z umiarkowanym OBS w zależności od kategorii glikemii.

W teście Kruskala-Wallisa w grupie z umiarkowanymi zaburzeniami oddychania w czasie snu (OBS-2), badane podgrupy: NGT, PRE, t2DM, różniły się między sobą stężeniem całkowitego stanu antyoksydacyjnego osocza (Ryc 17).

W szczegółowej analizie *post hoc* wykazano różnicę w możliwościach antyoksydacyjnych osocza zarówno między podgrupą NGT i t2DM, jak i pomiędzy podgrupą PRE a t2DM. Nie stwierdzono różnic pomiędzy podgrupami PRE a NGT.

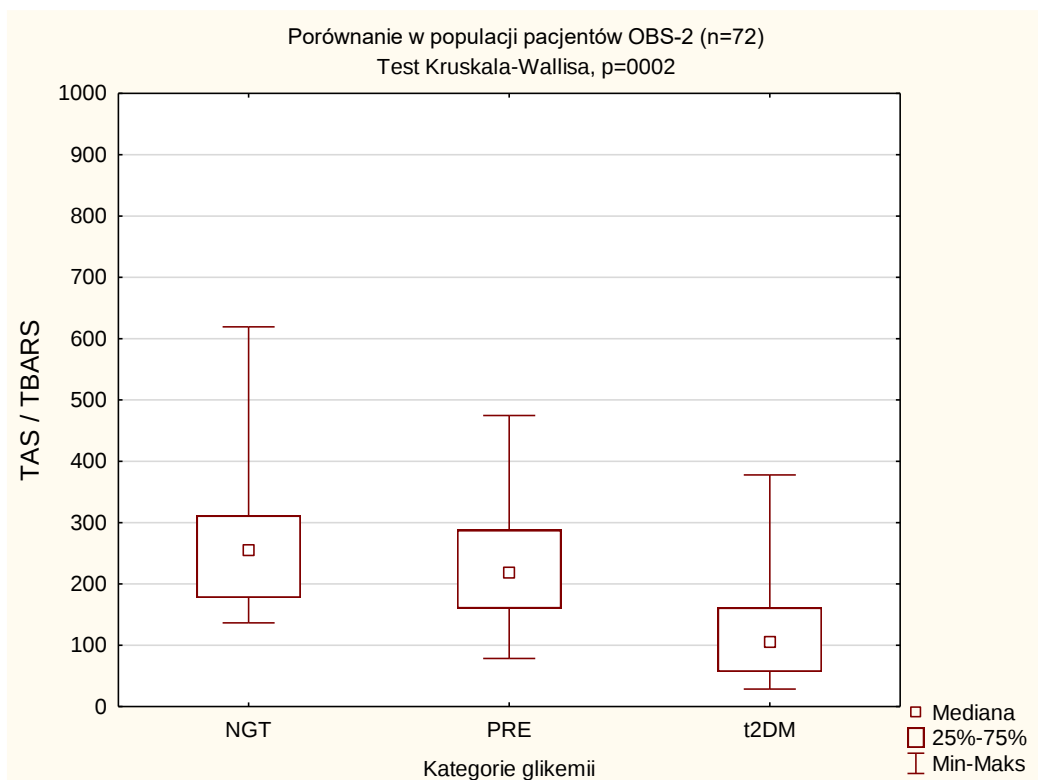


Populacja OBS-2	TBARS		
	wartość p dla porównań wielokrotnych(<i>post hoc</i> , test Dunna)		
	NGT	PRE	t2DM
NGT	--	0,3773	0,0002
PRE	0,3773	--	0,0636
t2DM	0,0002	0,0636	--

Rycina 18 Porównanie wskaźnika TBARS u pacjentów z umiarkowanym OBS w zależności od kategorii glikemii.

W teście Kruskala-Wallisa badane podgrupy: NGT, PRE i t2DM u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami oddychania w czasie snu (OBS-2) różniły się między sobą stężeniem produktów peroksydacji lipidów w osoczu (Ryc 18).

W szczegółowej analizie *post hoc* pacjenci ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2 prezentowali wyższe TBARS w porównaniu z pacjentami z prawidłową tolerancją glukozy i pacjentami ze stanem przedcukrzycowym. W podgrupach NGT i PRE zaobserwowano porównywalne stężenia TBARS.

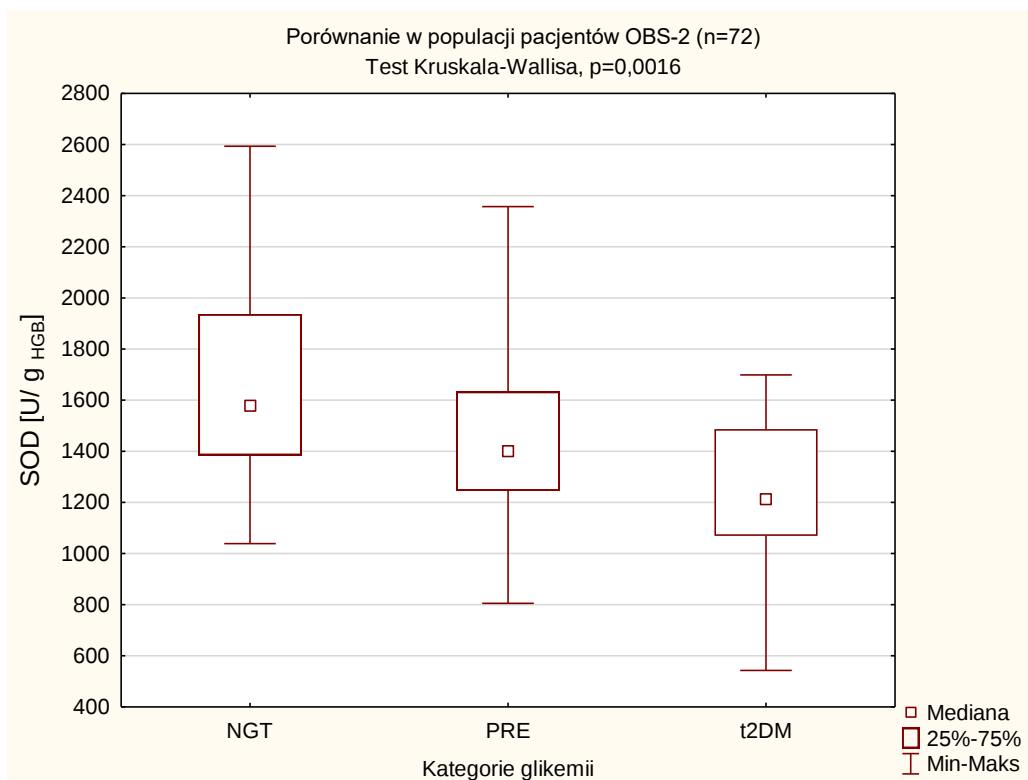


Populacja OBS-2	TAS / TBARS		
	wartość p dla porównań wielokrotnych(<i>post hoc</i> , test Dunna)		
	NGT	PRE	t2DM
NGT	--	0,9472	0,0002
PRE	0,9472	--	0,0150
t2DM	0,0002	0,0150	--

Rycina 19 Porównanie wskaźnika TAS/TBARS u pacjentów z umiarkowanym OBS w zależności od kategorii glikemii.

W teście Kruskala-Wallisa trzy podgrupy: NGT, PRE i t2DM, wyodrębnione w populacji pacjentów z umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym, różniły się między sobą wskaźnikiem TAS/TBARS (Ryc19).

W szczegółowej analizie *post hoc* pacjenci z NGT i PRE prezentowali porównywalny iloraz potencjału antyoksydacyjnego i produktów peroksydacji lipidów w osoczu. W porównaniu do tych dwóch podgrup, pacjenci ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2 ujawnili zdecydowanie niższy wskaźnik TAS/TBARS.



Populacja OBS-2	SOD wartość p dla porównań wielokrotnych(<i>post hoc</i> , test Dunna)		
	NGT	PRE	t2DM
NGT	--	0,1725	0,0014
PRE	0,1725	--	0,3524
t2DM	0,0014	0,3524	--

Rycina 20 Porównanie aktywności SOD u pacjentów z umiarkowanym OBS w zależności od kategorii glikemii.

W teście Kruskala-Wallisa zaobserwowano tendencje do obniżania aktywności dysmutazy ponadtlenkowej w erytrocytach od podgrupy NGT, przez PRE do t2DM. Istotne statystycznie różnice w zakresie aktywności SOD wykazano pomiędzy podgrupą NGT a t2DM (Ryc 20).

4.4. Korelacje w całej populacji badanej oraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia obturacyjnego bezdechu sennego

W tabeli 17 przedstawiono wyniki analizy korelacji między badanymi markerami stresu oksydacyjnego a parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w badanej populacji mężczyzn oraz w grupach z łagodnym i umiarkowanym OBS. Analizie poddano wszystkie oznaczane parametry, a w tabeli wskazano tylko związki istotne statystycznie.

W całej badanej populacji stopień nasilenia obturacyjnego bezdechu sennego (AHI) słabo korelował: dodatnio z TBARS oraz ujemnie ze wskaźnikiem TAS/TBARS i aktywnością SOD. Pozostawał bez wpływu na stężenie TAS osocza. Dla TBARS i wskaźnika TAS/TBARS zaobserwowano słabe korelacje z parametrami profilu lipidowego oraz przeciętną korelację z glikemią w 0. minucie i glikemią w 120. minucie testu OGTT. Ponadto wskaźniki insulinooporności i insulinowrażliwości wykazywały słabe/przeciętne korelacje, odzwierciedlające niekorzystny ich wpływ na nasilenie stresu oksydacyjnego. Wzajemne związki markerów stresu oksydacyjnego odzwierciedlają współdziałanie TAS i SOD (dodatnie korelacje) oraz udział parametrów antyoksydacyjnych w zmniejszaniu stężenia TBARS (ujemne korelacje).

Wyżej wymienione związki potwierdziły się zwłaszcza w grupie OBS-2, ulegając wzmocnieniu w przypadku glikemii w 0. minucie OGTT, wskaźnika TyG oraz LAP. Grupa OBS-2 cechowała się wyjątkową, ujemną korelacją TAS i AHI.

Analiza wyników korelacji oddzielnie w grupach OBS-1 i OBS-2 ujawniła przeciętną dodatnią korelację glikemii z SOD w grupie OBS-1 oraz przeciętną ujemną korelację z SOD w grupie OBS-2.

Tabela 17 Korelacje markerów stresu oksydacyjnego z parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w całej populacji badanej, grupie z łagodnym (OBS-1) i grupie z umiarkowanym (OBS-2) obturacyjnym bezdechem sennym

	TAS	TBARS	TAS/TBARS	SOD
Populacja badana n=144	TBARS (-0,22) TAS/TBARS (0,47) SOD (0,24)	AHI (0,21) DBP (0,19) T-C (0,18) HDL-C (-0,20) Glc-0' (0,46) Glc-120' (0,38) McAuley (-0,28) Cederholm (-0,37) Avignon (-0,24) LAP (0,27) TyG (0,41) HOMA-IR (0,28) QUICKI (-0,28) Gutt (-0,32) Matsuda (-0,25) TAS (-0,22) TAS/TBARS (-0,95) SOD (-0,19)	AHI (-0,19) T-C (-0,18) HDL-C (0,20) nieHDL-C (-0,22) TG (-0,28) Glc-0' (-0,44) Glc-120' (-0,32) McAuley (0,23) Cederholm (0,32) Avignon (0,19) LAP (-0,23) TyG (-0,37) HOMA-IR (-0,23) QUICKI (0,23) Gutt (0,28) Matsuda (0,20) TBARS (-0,95) TAS (0,47) SOD (0,26)	AHI (-0,18) HDL-C (0,18) TBARS (-0,19) TAS (0,24) TAS/TBARS (0,26)
Populacja OBS-1 n=72	Ins-0 (0,34) TBARS (-0,24) TAS/TBARS (0,45)	SBP (0,27) DBP (0,29) nieHDL-C (0,25) Glc-0' (0,41) Glc-120' (0,41) Cederholm (-0,40) Avignon (-0,28) TyG (0,27) HOMA-IR (0,26) QUICKI (-0,26) Gutt (-0,36) Matsuda (-0,24) TAS (-0,24) TAS/TBARS (-0,96)	DBP (-0,25) Glc-0 (-0,37) Glc-120 (-0,36) Cederholm (0,35) Gutt (0,32) TBARS (-0,96) TAS (0,45)	SBP (0,26) Glc-0 (0,33) Glc-120 (0,33)
Populacja OBS-2 n=72	AHI (-0,26) HDL-C (0,24) Glc-0 (-0,35) TBARS (-0,22) TAS/TBARS (0,49) SOD (0,26)	HDL-C (-0,25) TG (0,44) Glc-0 (0,49) Glc-120 (0,33) McAuley (-0,32) Cederholm (-0,30) LAP (0,33) TyG (0,52) HOMA-IR (0,29) QUICKI (-0,29) Gutt (-0,28) Matsuda (-0,27) TAS/TBARS (-0,93) SOD (-0,43)	AHI (-0,27) HDL-C (0,24) TG (-0,41) Glc-0 (-0,53) Glc-120 (-0,30) McAuley (0,31) Cederholm (0,30) LAP (-0,32) TyG (-0,50) HOMA-IR (-0,30) QUICKI (0,30) Gutt (0,27) Matsuda (0,26) TBARS (-0,93) TAS (0,49) SOD (0,48)	HDL-C (0,24) TG (-0,28) Ins-120 (-0,34) Glc-0 (-0,46) Glc-120 (-0,30) Cederholm (0,35) Avignon (0,40) TyG (-0,36) HOMA-IR (-0,31) QUICKI (0,31) Gutt (0,39) Matsuda (0,37) TBARS (-0,43) TAS (0,26) TAS/TBARS (0,48)

Objaśnienia: n–liczebność grupy; AHI–liczba bezdechów/spłyceń oddychania przypadająca na godzinę snu, DBP–ciśnienie tętnicze rozkurczowe; T-C–cholesterol całkowity; HDL-C–cholesterol frakcji HDL; nieHDL-C–cholesterol frakcji nieHDL; T –triglicerydy; Glc-0 –glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 –glikemia w 120. minucie OGTT; Ins-0– insulinemia w 0. minucie OGTT; Ins 120 –insulinemia w 120. minucie OGTT; TyG–wsk. triglicerydy do glikemii; LAP– wsk. lipid accumulation products; Matsuda–wsk. Matsudy; QUICKI–wsk. QUICKI; Gutt–wsk. Gutt; HOMA-IR–wsk. HOMA; Cederholm–wsk. Cederholm; McAuley–wsk. McAuleya; Avignon–wsk. Avignon; TBARS–substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS–całkowity stan antyoksydacyjny, SOD–dysmutaza ponadtlenkowa;

4.5. Korelacje w całej grupie badanej w zależności od kategorii glikemii

W tabeli 18 przedstawiono wyniki analizy korelacji pomiędzy badanymi markerami stresu oksydacyjnego a parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w całej populacji badanej oraz w podgrupach wyróżnionych z uwzględnieniem kategorii glikemii (NGT, PRE, t2DM). Analizie poddano wszystkie oznaczane parametry, a w tabeli zamieszczono tylko korelacje istotne statystycznie (p).

W całej populacji badanej wskaźniki insulinooporności/insulinowrażliwości w różnym stopniu korelują ujemnie z TBARS, przekłada się to również na liczne korelacje w tej podgrupie ze wskaźnikiem TAS/TBARS. Nie stwierdzono natomiast korelacji między stężeniem TAS a ocenianymi wskaźnikami insulinooporności. Również dla aktywności SOD nie stwierdzono żadnej korelacji z proponowanymi wskaźnikami.

Zwraca uwagę korelacja SOD&AHI: dodatnia w podgrupie NTG i ujemna, z narastającą siłą w PRE i t2DM.

W podgrupie z prawidłową tolerancją glukozy (NGT) wskaźnik TAS/TBARS koreluje ujemnie z TBARS oraz dodatnio z TAS.

Podgrupa ze stanem przedcukrzycowym (PRE) w przedstawionej analizie charakteryzuje się dużą różnorodnością w zakresie korelacji wskaźników insulinooporności z parametrami stresu oksydacyjnego. Może to wskazywać na istotne uwarunkowania metaboliczne stresu oksydacyjnego w tej grupie pacjentów. Uwagę zwraca również powtarzająca się korelacja wskaźników wieloparametrowych LAP i TyG – korelują zarówno z TBARS, wskaźnikiem TAS/TBARS jak i aktywnością SOD. Wskaźniki insulinooporności/insulinowrażliwości, które wyliczane są przede wszystkim na podstawie glikemii i insulinemii (HOMA-IR, QUICKI, Matsuda, Gutt, Avignon i Cederholm) korelowały w grupie przedcukrzycowej jedynie z TAS. Powyższe powiązania sugerują, że w zakresach odpowiadających stanowi przedcukrzycowemu u pacjentów z zaburzeniem oddychania w czasie snu, utrzymuje się mobilizacja całkowitego stanu antyoksydacyjnego. Natomiast w zakresie zaburzeń glikemii charakterystycznych dla cukrzycy, takiej mobilizacji nie udaje się utrzymać.

W podgrupie z rozpoznaną cukrzycą (t2DM) nie zaobserwowano korelacji ze wskaźnikami insulinooporności/insulinowrażliwości, natomiast tak jak w podgrupie PRE wykazano korelację negatywną między SOD a AHI.

Tabela 18 Korelacje markerów stresu oksydacyjnego z parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w populacji badanej z uwzględnieniem kategorii glikemii.

Istotność: $p < 0,05$. W nawiasie wartość R wsp. Spearmanna.

	TAS	TBARS	TAS/TBARS	SOD
Populacja badana n=144	TBARS (-0,22) TAS/TBARS (0,47) SOD (0,24)	AHI (0,21) DBP (0,19) T-C (0,18) HDL-C (-0,20) Glc-0' (0,46) Glc-120' (0,38) McAuley (-0,28) Cederholm (-0,37) Avignon (-0,24) LAP (0,27) TyG (0,41) HOMA-IR (0,28) QUICKI (-0,28) Gutt (-0,32) Matsuda (-0,25) TAS (-0,22) TAS/TBARS (-0,95) SOD (-0,19)	AHI (-0,19) T-C (-0,18) HDL-C (0,20) nieHDL-C (-0,22) TG (-0,28) Glc-0' (-0,44) Glc-120' (-0,32) McAuley (0,23) Cederholm (0,32) Avignon (0,19) LAP (-0,23) TyG (-0,37) HOMA-IR (-0,23) QUICKI (0,23) Gutt (0,28) Matsuda (0,20) TBARS (-0,95) TAS (0,47) SOD (0,26)	AHI (-0,18) HDL-C (0,18) TBARS (-0,19) TAS (0,24) TAS/TBARS (0,26)
NGT n=72	TAS/TBARS (0,33)	Glc-0 (0,24) Glc-120 (0,23) * TAS/TBARS (-0,91)	Glc-0 (-0,26) TBARS (-0,91) TAS (0,33)	AHI (0,26)
PRE n=40	T-C (-0,36) LDL-C (-0,34) nieHDL-C (-0,36) Cederholm (-0,40) Avignon (-0,42) HOMA-IR (0,32) QUICKI (-0,32) Gutt (-0,37) Matsuda (-0,39) TAS/TBARS (0,37)	AHI (0,34) nieHDL-C (0,33) TG (0,41) LAP (0,38) TyG (0,42) TAS/TBARS (-0,90) SOD (-0,44)	AHI (-0,32) T-C (-0,37) nieHDL-C (-0,43) TG (-0,43) LAP (-0,33) TyG (-0,42) TBARS (-0,90) TAS (0,37) SOD (0,50)	AHI (-0,42) HDL-C (0,43) TG (-0,33) LAP (-0,34) TyG (-0,35) TBARS (-0,44) TAS/TBARS (0,50)
t2DM n=32	LDL-C (-0,36) TBARS (-0,58) TAS/TBARS (0,75)	DBP (0,36) TAS (-0,58) TAS/TBARS (-0,96)	DBP (-0,38) TBARS (-0,96) TAS (0,75)	AHI (-0,67)

Objaśnienia: n–liczebność grupy; NGT – prawidłowa tolerancja glukozy, PRE – stan przedcukrzycowy, t2DM – cukrzyca typu 2, AHI–liczba bezdechów/spłyceń oddychania przypadająca na godzinę snu, DBP–ciśnienie tętnicze rozkurczowe; T-C–cholesterol całkowity; HDL-C–cholesterol frakcji HDL; nieHDL-C–cholesterol frakcji nieHDL; TG –triglicerydy; Glc-0 –glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 –glikemia w 120. minucie OGTT; Ins-0– insulinemia w 0. minucie OGTT; Ins-120 –insulinemia w 120. minucie OGTT; TyG–wsk. triglicerydy do glikemii; LAP– wsk. lipid accumulation products; Matsuda–wsk. Matsudy; QUICKI–wsk. QUICKI; Gutt–wsk. Gutt; HOMA-IR– wsk. HOMA; Cederholm–wsk. Cederholm; McAuley–wsk. McAuley; Avignon–wsk. Avignon; TBARS–substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS–całkowity stan antyoksydacyjny, SOD–dysmutaza ponadtlenkowa; * $p = 0,050$

4.6. Korelacje w grupach pacjentów z uwzględnieniem stopnia nasilenia OBS w zależności od kategorii glikemii

Po ustaleniu korelacji w całej badanej populacji, uwzględniając podział na grupy chorych z OBS w stopniu łagodnym (AHI 5-15) i umiarkowanym (AHI 16-30) oraz trzy kategorie glikemii, wyliczono korelacje oddzielnie w grupach OBS-1 i OBS-2, podzielonych na podgrupy NGT, PRE, t2DM.

4.6.1. Korelacje w grupie pacjentów z łagodnym stopniem nasilenia OBS z uwzględnieniem kategorii glikemii

W odniesieniu do TBARS, w grupie pacjentów OBS-1 uzyskano korelacje, podobnie jak w całej populacji badanej, ze wskaźnikiem TAS/TBARS oraz stężeniem TAS, natomiast nie stwierdzono korelacji z aktywnością SOD. W zakresie ocenianych wskaźników insulinooporności/insulinowrażliwości nie wykazano korelacji dla wskaźnika LAP oraz McAuleya. Po wyszczególnieniu grup z uwagi na kategorię glikemii, zwraca uwagę dodatnia korelacja wskaźnika TAS/TBARS z TAS – zaobserwowano narastającą siłę związku (od przeciętnej do wysokiej) od NGT, przez PRE, do t2DM. W podgrupie PRE dodatnia korelacja BMI&TAS może sugerować mobilizację stanu antyoksydacyjnego osocza. W podgrupie t2DM stwierdzono niekorzystne korelacje DBP z TAS, TBARS i wskaźnikiem TAS/TBARS. Szczegóły przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19 Korelacje wykładników stresu oksydacyjnego z parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w grupie pacjentów z łagodnym obturacyjnym bezdechem sennym (OBS-1) z uwzględnieniem kategorii glikemii.

Istotność: $p < 0,05$. W nawiasie wartość R wsp. Spearmanna.

	TAS	TBARS	TAS/TBARS	SOD
Grupa OBS-1 n=72	Ins-0 (0,34) TBARS (-0,24) TAS/TBARS (0,45)	SBP (0,27) DBP (0,29) nieHDL-C (0,25) Glc-0 (0,41) Glc-120 (0,41) Cederholm (-0,40) Avignon (-0,28) TyG (0,27) HOMA-IR (0,26) QUICKI (-0,26) Gutt (-0,36) Matsuda (-0,24) TAS (-0,24) TAS/TBARS (-0,96)	DBP (-0,25) Glc-0 (-0,37) Glc-120 (-0,36) Cederholm (0,35) Gutt (0,32) TBARS (-0,96) TAS (0,45)	SBP (0,26) Glc-0 (0,33) Glc-120 (0,33)
NGT n=36	TAS/TBARS (0,34)	TAS/TBARS (-0,92)	TBARS (-0,92) TAS (0,34)	--
PRE n=20	BMI (0,60) TAS/TBARS (0,51)	TAS/TBARS (-0,87)	TBARS (-0,87) TAS (0,51)	HDL-C (0,52) McAuley (0,46)
t2DM n=16	DBP (-0,55) TBARS (-0,55) TAS/TBARS (0,69)	DBP (0,56) TAS (-0,55) TAS/TBARS (-0,96)	DBP (-0,59) TBARS (-0,96) TAS (0,69)	Ins-120 (0,60)

Objaśnienia: n – liczebność grupy; NGT – prawidłowa tolerancja glukozy; PRE – stan przedcukrzycowy; t2DM – cukrzyca typu 2; AHI – liczba bezdechów/ spłyceń oddychania przypadająca na godzinę snu, DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; BMI – wskaźnik masy ciała; T-C – cholesterol całkowity; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; nie HDL-C – cholesterol frakcji nie-HDL; TG – triglicerydy; Glc-0 – glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 – glikemia w 120. minucie OGTT; Ins-0 – insulinemia w 0. minucie OGTT; Ins-120 – insulinemia w 120. minucie OGTT; TyG – wskaźnik triglicerydy do glikemii; LAP – wskaźnik lipid accumulation products; Matsuda – wskaźnik Matsudy; QUICKI – wskaźnik QUICKI; Gutt – wskaźnik Gutt; HOMA-IR – wskaźnik HOMA; Cederholm – wskaźnik Cederholm; McAuley – wskaźnik McAuleya; Avignon – wskaźnik Avignon; TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS – całkowity stan antyoksydacyjny, SOD – dysmutaza ponadtlenkowa;

4.6.2. Korelacje w grupie pacjentów z umiarkowanym stopniem nasilenia OBS z uwzględnieniem kategorii glikemii

W kolejnej analizowanej grupie – z umiarkowanym OBS (OBS-2) – wykazano istotną, ujemną korelację między aktywnością SOD a stężeniem TBARS zwłaszcza w podgrupie z rozpoznaną cukrzycą *de novo*. W tej grupie, w odróżnieniu od OBS-1, zaobserwowano liczne korelacje między wskaźnikami insulinooporności/insulinowrażliwości, nie tylko z TBARS i wskaźnikiem TAS/TBARS (w mniejszym stopniu), ale również z aktywnością SOD. Liczne korelacje między aktywnością SOD a wskaźnikami insulinooporności wydają się sugerować bardziej regularny wpływ wybranych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego na parametry stresu oksydacyjnego w tej grupie. U pacjentów z OBS, zwłaszcza w grupie o umiarkowanym stopniu nasilenia, ale tylko u chorych z NGT, utrzymuje się dodatnia korelacja między AHI i aktywnością SOD. Szczegółowe zestawienie poszczególnych korelacji przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20 Korelacje wykładników stresu oksydacyjnego z parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w grupie pacjentów z umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym (OBS-2), z uwzględnieniem kategorii glikemii.

Istotność: $p < 0,05$. W nawiasie wartość R wsp. Spearmanna.

	TAS	TBARS	TAS/TBARS	SOD
Grupa OBS-2 n=72	AHI (-0,26) HDL-C (0,24) Glc-0 (-0,35) TBARS (-0,22) TAS/TBARS (0,49) SOD (0,26)	HDL-C (-0,25) TG (0,44) Glc-0 (0,49) Glc-120 (0,33) McAuley (-0,32) Cederholm (-0,30) LAP (0,33) TyG (0,52) HOMA-IR (0,29) QUICKI (-0,29) Gutt (-0,28) Matsuda (-0,27) TAS/TBARS (-0,93) SOD (-0,43)	AHI (-0,27) HDL-C (0,24) TG (-0,41) Glc-0 (-0,53) Glc-120 (-0,30) McAuley (0,31) Cederholm (0,30) LAP (-0,32) TyG (-0,50) HOMA-IR (-0,30) QUICKI (0,30) Gutt (0,27) Matsuda (0,26) TBARS (-0,93) TAS (0,49) SOD (0,48)	HDL-C (0,24) TG (-0,28) Ins-120 (-0,34) Glc-0 (-0,46) Glc-120 (-0,30) Cederholm (0,35) Avignon (0,40) TyG (-0,36) HOMA-IR (-0,31) QUICKI (0,31) Gutt (0,39) Matsuda (0,37) TBARS (-0,43) TAS (0,26) TAS/TBARS (0,48)
NGT n=36	--	TAS/TBARS (-0,88)	Glc-0 (-0,37) TBARS (-0,88)	AHI (0,26) HOMA-IR (-0,35) QUICKI (0,35) Matsuda (0,34)
PRE n=20	--	BMI (0,47) TAS/TBARS (-0,90)	BMI (-0,52) DBP (-0,49) TG (-0,56) LAP (-0,51) TyG (-0,55) TBARS (-0,90)	--
t2DM n=16	AHI (-0,55) nieHDL-C (-0,51) TG (-0,56) TyG (-0,51) TBARS (-0,66) TAS/TBARS (0,82)	TG (0,60) TyG (0,60) TAS (-0,66) TAS/TBARS (-0,96) SOD (-0,58)	TG (-0,67) LAP (-0,53) TyG (-0,66) TBARS (-0,96) TAS (0,82) SOD (0,63)	TBARS (-0,58) TAS/TBARS (0,63)

Objaśnienia: n – liczebność grupy; NGT – prawidłowa tolerancja glukozy; PRE – stan przedcukrzycowy; t2DM – cukrzyca typu 2, AHI – liczba bezdechów/ słyceń oddychania przypadająca na godzinę snu, DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; BMI – wskaźnik masy ciała; T-C – cholesterol całkowity; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; nie HDL-C – cholesterol frakcji nie-HDL; TG – triglicerydy; Glc-0 – glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 – glikemia w 120. minucie OGTT; Ins-0 – insulinemia w 0. minucie OGTT; Ins-120 – insulinemia w 120. minucie OGTT; TyG – wskaźnik triglicerydy do glikemii; LAP – wskaźnik lipid accumulation products; Matsuda – wskaźnik Matsudy; QUICKI – wskaźnik QUICKI; Gutt – wskaźnik Gutt; HOMA-IR – wskaźnik HOMA; Cederholm – wskaźnik Cederholm; McAuley – wskaźnik McAuleya; Avignon – wskaźnik Avignon; TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS – całkowity stan antyoksydacyjny, SOD – dysmutaza ponadtlenkowa;

4.7. Ocena regresji wielokrotnej w całej populacji badanej w zależności od kategorii glikemii

Wyniki analizy regresji wielokrotnej w zakresie zaobserwowanych korelacji między wykładnikami stresu oksydacyjnego a parametrami kliniczno-laboratoryjnymi w grupach badanych zaprezentowano w tabeli 21. W całej grupie badanej TAS korelował ujemnie z TBARS, niezależnie od innych wymienionych parametrów, odpowiadając w 40% za liniową zmianę stężenia produktów peroksydacji lipidów w osoczu. Ponadto, zarówno TBARS jak i SOD korelowały niezależnie od siebie z TAS, odpowiadając w 18% za liniową zmianę stężenia całkowitego stanu antyoksydacyjnego osocza. Z aktywnością SOD korelowały dodatnio HDL-C i TAS, tłumacząc w 14% liniową zmianę aktywności dysmutazy ponadtlenkowej.

W grupie PRE zaobserwowano dodatnią korelację SOD&wskaźnik TAS/TBARS, niezależną od pozostałych wskazanych związków, wyjaśniającą w 41% liniową zmianę wskaźnika. Dodatnia korelacja HDL-C&SOD, niezależna od pozostałych wymienionych czynników, może odpowiadać w 42% za liniową zmianę aktywności dysmutazy ponadtlenkowej.

W grupie mężczyzn ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2, zarówno LDL-C jak i TBARS korelowały z TAS ujemnie, niezależnie od siebie, odpowiadając w 43% za liniową zmianę stężenia TAS osocza. Zaobserwowano również niezależny, ujemny wpływ TAS na TBARS, wyjaśniający w 39% liniową zmianę stężenia produktów peroksydacji lipidów.

Pozostały procent zmienności każdego z ocenianych i omówionych wyżej markerów stresu oksydacyjnego, może być spowodowany innymi czynnikami lub nieliniowymi zależnościami.

Tabela 21 Wyniki analizy regresji wielokrotnej w zakresie korelacji dotyczących parametrów stresu oksydacyjnego - w całej populacji badanej i podgrupach NGT, PRE i t2DM.

Wyłuszczone zmienne korelujące niezależnie. W nawiasie podano wartość β i R^2 (β ; R^2) przy $p < 0,05$.

	TAS	TBARS	TAS/TBARS	SOD
Populacja badana n=144	TBARS (-0,34; 0,18) SOD (0,20; 0,18)	AHI DBP T-C HDL-C Glc-0 Glc-120 McAuley Cederholm Avignon LAP TyG HOMA-IR QUICKI Gutt Matsuda TAS (-0,28; 0,40) SOD	AHI T-C HDL-C nieHDL-C TG Glc-0 Glc-120 McAuley Cederholm Avignon LAP TyG HOMA-IR QUICKI Gutt Matsuda SOD	AHI HDL-C (0,18; 0,14) TBARS TAS (0,91; 0,14) TAS/TBARS
NGT n=72	--	Glc-0' Glc-120'	Glc-0'	AHI
PRE n=40	T-C LDL-C nieHDL-C Cederholm Avignon HOMA-IR QUICKI Gutt Matsuda	AHI nieHDL-C TG LAP TyG SOD	AHI T-C nieHDL-C TG LAP TyG SOD (0,45; 0,41)	AHI (-0,42) HDL-C (0,38; 0,42) TG LAP TyG TBARS TAS/TBARS
t2DM n=32	LDL-C (-0,33; 0,43) TBARS (-0,59; 0,43)	DBP TAS (-0,48; 0,39)	DBP	AHI

Objaśnienia: n – liczebność grupy; NGT – prawidłowa tolerancja glukozy; PRE – stan przedcukrzycowy; t2DM – cukrzyca typu 2; AHI – liczba bezdechów/ spłyceń oddychania przypadająca na godzinę snu, DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; T-C – cholesterol całkowity; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; LDL-C – cholesterol frakcji LDL; nie HDL-C – cholesterol frakcji nie-HDL; TG – triglicerydy; Glc-0 – glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 – glikemia w 120. minucie OGTT; TyG – wskaźnik triglicerydy do glikemii; LAP – wskaźnik Lipid Accumulation Products; Matsuda – wskaźnik Matsudy; QUICKI – wskaźnik QUICKI; Gutt – wskaźnik Gutt; HOMA-IR – wskaźnik HOMA; Cederholm – wskaźnik Cederholm; McAuley – wskaźnik McAuleya; Avignon – wskaźnik Avignon; TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS – całkowity stan antyoksydacyjny, SOD – dysmutaza nadadtlenkowa;

4.8. Ocena regresji wielokrotnej w grupach pacjentów z uwzględnieniem stopnia nasilenia OBS i kategorii glikemii

4.8.1. Ocena regresji wielokrotnej w grupie pacjentów z łagodnym stopniem nasilenia OBS oraz w zależności od kategorii glikemii

Wyniki uzyskane po przeprowadzeniu analizy regresji wielokrotnej w grupie pacjentów z OBS-1 (n=72) oraz w podgrupach w zależności od kategorii glikemii zaprezentowano w tabeli 22.

U mężczyzn z OBS-1 wykazano niezależny związek TBARS i TAS, który w 40% wyjaśnia liniową zmianę stężenia TAS osocza. Zaobserwowano niezależne wpływy DBP, glikemii w 120. minucie testu OGTT i TAS na TBARS, tłumaczące w 66% liniową zmianę stężenia produktów peroksydacji lipidów w osoczu. Pozostały procent zmienności każdego z ocenianych i omówionych wyżej markerów stresu oksydacyjnego, może być spowodowany innymi czynnikami lub nieliniowymi zależnościami.

W podgrupach NGT, PRE i t2DM nie wykazano istotnych związków.

Tabela 22 Wyniki analizy regresji wielokrotnej w zakresie korelacji dotyczących parametrów stresu oksydacyjnego - w populacji pacjentów OBS-1 i podgrupach NGT, PRE i t2DM.

Wyłuszczone zmienne korelujące niezależnie. W nawiasie podano wartość β i R^2 (β ; R^2) przy $p < 0,05$.

	TAS	TBARS	TAS/TBARS	SOD
Populacja OBS-1 n=72	Ins-0 TBARS (-0,37; 0,40)	SBP DBP (0,37; 0,66) nieHDL-C Glc-0 Glc-120 (0,80; 0,66) Cederholm Avignon TyG HOMA-IR QUICKI Gutt Matsuda TAS (-0,30; 0,66)	DBP Glc-0 Glc-120 Cederholm Gutt	SBP Glc-0 Glc-120
NGT n=36	--	--	--	--
PRE n=20	BMI	--	--	HDL-C McAuley
t2DM n=16	DBP TBARS	DBP TAS	DBP	Ins-120

Objaśnienia: n – liczebność grupy; NGT – prawidłowa tolerancja glukozy; PRE – stan przedcukrzycowy; t2DM – cukrzyca typu 2; AHI – liczba bezdechów/ sypnięć oddychania przypadająca na godzinę snu; DBP- ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP- ciśnienie tętnicze skurczowe; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; nie HDL-C – cholesterol frakcji nie-HDL; Glc-0 – glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 – glikemia w 120. minucie OGTT; Ins-0 – insulinemia w 0. minucie OGTT; Ins-120 – insulinemia w 120. minucie OGTT; TyG – wskaźnik triglicerydy do glikemii; Matsuda – wskaźnik Matsudy; QUICKI – wskaźnik QUICKI; Gutt – wskaźnik Gutt; HOMA-IR – wskaźnik HOMA; Cederholm – wskaźnik Cederholm; McAuley – wskaźnik McAuleya; Avignon – wskaźnik Avignon; TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS – całkowity stan antyoksydacyjny, SOD – dysmutaza nadadtlenkowa;

4.8.2. Ocena regresji wielokrotnej w grupie pacjentów z umiarkowanym stopniem nasilenia OBS oraz w zależności od kategorii glikemii

W tabeli 23 zamieszczono wyniki analizy regresji wielokrotnej przeprowadzonej w grupie z umiarkowanym OBS (OBS-2) oraz w podgrupach w zależności od kategorii glikemii. W grupie mężczyzn z OBS-2 wskaźnik Avignon korelował z aktywnością SOD, niezależnie od pozostałych badanych parametrów, tłumacząc w 38% liniową zmianę aktywności dysmutazy ponadtlenkowej w erytrocytach.

W podgrupie mężczyzn ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 stwierdzono ujemną korelację SOD&TBARS, niezależnie od pozostałych wymienionych parametrów, która może tłumaczyć w 69% zmianę stężenia produktów peroksydacji lipidów w osoczu.

Pozostały procent zmienności omówionych wyżej markerów stresu oksydacyjnego, może być spowodowany innymi czynnikami lub nieliniowymi zależnościami.

W podgrupach NGT i PRE nie wykazano istotnych związków.

Tabela 23 Wyniki analizy regresji wielokrotnej w zakresie korelacji dotyczących parametrów stresu oksydacyjnego - w populacji pacjentów OBS-2 i podgrupach NGT, PRE i t2DM.

Wyłuszczone zmienne korelujące niezależnie. W nawiasie podano wartość β i R^2 (β ; R^2) przy $p < 0,05$.

	TAS	TBARS	TAS/TBARS	SOD
Populacja OBS-2 n=72	AHI HDL-C Glc-0 TBARS SOD	HDL-C TG Glc-0 Glc-120 McAuley Cederholm LAP TyG HOMA-IR QUICKI Gutt Matsuda SOD	AHI HDL-C TG Glc-0 Glc-120 McAuley Cederholm LAP TyG HOMA-IR QUICKI Gutt Matsuda SOD	HDL-C TG Ins-120 Glc-0 Glc-120 Cederholm Avignon (0,86; 0,38) TyG HOMA-IR QUICKI Gutt Matsuda TBARS TAS TAS/TBARS
NGT n=36	--	--	Glc-0	AHI HOMA-IR QUICKI Matsuda
PRE n=20	--	BMI	BMI DBP TG LAP TyG	--
t2DM n=16	AHI nieHDL-C TG TyG TBARS	TG TyG TAS SOD (-0,45; 0,69)	TG LAP TyG SOD	TBARS TAS/TBARS

Objaśnienia: n – liczebność grupy; NGT – prawidłowa tolerancja glukozy; PRE – stan przedcukrzycowy; t2DM – cukrzyca typu 2; AHI – liczba bezdechów/ słyceń oddychania przypadająca na godzinę snu, DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; BMI – wskaźnik masy ciała; HDL-C – cholesterol frakcji HDL; nie HDL-C – cholesterol frakcji nie-HDL; TG – triglicerydy; Glc-0 – glikemia w 0. minucie OGTT; Glc-120 – glikemia w 120. minucie OGTT; Ins-120 – insulinemia w 120. minucie OGTT; TyG – wskaźnik triglicerydy do glikemii; LAP – wskaźnik Lipid Accumulation Products; Matsuda – wskaźnik Matsudy; QUICKI – wskaźnik QUICKI; Gutt – wskaźnik Gutt; HOMA-IR – wskaźnik HOMA; Cederholm – wskaźnik Cederholm; McAuley – wskaźnik McAuleya; Avignon – wskaźnik Avignon; TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym, TAS – całkowity stan antyoksydacyjny, SOD – dysmutaza ponadtlenkowa;

4.9. Podsumowanie wyników

1. Podział badanej populacji (nie różniący się pod względem parametrów metabolicznych) w zależności od stopnia nasilenia OBS wykazał niższą aktywność SOD i wyższe stężenie TBARS u mężczyzn z umiarkowanym OBS (OBS-2) w porównaniu z mężczyznami z łagodnym OBS (OBS-1). W całej badanej populacji AHI słabo korelował: dodatnio z TBARS oraz ujemnie ze wskaźnikiem TAS/TBARS i aktywnością SOD. Dla TBARS i wskaźnika TAS/TBARS zaobserwowano korelacje z parametrami profilu lipidowego oraz z glikemią w 0. i 120. minucie testu OGTT. Ponadto wskaźniki insulinooporności/insulinowrażliwości wykazywały korelacje odzwierciedlające niekorzystny ich wpływ na nasilenie stresu oksydacyjnego. Wyżej wymienione związki potwierdziły się zwłaszcza w grupie OBS-2.

Zaobserwowano przeciętne wzajemne korelacje markerów stresu oksydacyjnego, z których ujemny związek TBARS&TAS może odpowiadać w 40% za liniowe obniżanie TAS w osoczu, niezależnie od innych parametrów. Wykazano również niezależne związki DBP, Glc-120 i TAS z TBARS tłumaczące w 66% liniową zmianę stężenia produktów peroksydacji lipidów w osoczu.

OBS-1 i OBS-2 różnią się związkiem czynników metabolicznych z aktywnością SOD. W OBS-1 obserwowano dodatnią korelację glikemii z SOD. W OBS-2 zwiększenie stężenia glukozy, triglicerydów i wskaźników insulinooporności oraz obniżenie wskaźników insulinowrażliwości było związane z obniżeniem aktywności SOD. W obu stopniach zaawansowania OBS obserwowano dodatnie korelacje TBARS z glikemią i wskaźnikami insulinooporności oraz ujemne z wskaźnikami insulinowrażliwości.

W OBS-2 zaobserwowano dodatnią korelację TBARS&TG i ujemną korelację TBARS&HDL-C.

2. Podział badanej populacji (nie różniący się pod względem AHI) w zależności od kategorii glikemii ujawnił niższe TAS i wsk.TAS/TBARS oraz wyższe TBARS w grupie t2DM w porównaniu z mężczyznami NGT i PRE, u których wartości tych parametrów były porównywalne. W badanych grupach od NGT przez PRE do t2DM, obserwowano obniżanie HDL-C oraz zwiększanie stężenia nieHDL-C i TG. Zaobserwowano zwiększanie wartości wskaźników insulinooporności (t2DM>>NGT) oraz obniżanie wartości wskaźników insulinowrażliwości

(t2DM<<NGT). Wskaźniki te w różnym stopniu niekorzystnie korelowały z TBARS i wsk.TAS/TBARS.

Na uwagę zasługuje korelacja SOD&AHI: dodatnia w podgrupie NGT i ujemna, z narastającą siłą, w PRE i t2DM. Podgrupa PRE charakteryzowała się różnorodnością korelacji parametrów metabolicznych z markerami stresu oksydacyjnego. W podgrupie PRE zwrócono uwagę na powtarzające się związki wskaźników wieloparametrowych LAP i TyG – korelujących zarówno z TBARS, wsk.TAS/TBARS jak i aktywnością SOD, jeszcze wyraźniej zaznaczone w OBS-2 (podgrupa t2DM i PRE). Dodatnia korelacja SOD&wsk.TAS/TBARS, niezależna od pozostałych wskazanych związków, może w 41% wyjaśnić liniową zmianę wskaźnika. Dodatnia korelacja HDL-C&SOD, niezależna od pozostałych wymienionych czynników, może odpowiadać w 42% za liniową zmianę aktywności dysmutazy ponadtlenkowej. Wskaźniki insulinooporności wyliczone na podstawie glikemii i insulinemii korelowały tylko z TAS. Liniowa zmiana stężenia (obniżenie) TAS w 43% może być uwarunkowana wzrostem LDL-C i TBARS. Z drugiej strony, wzrost stężenia TAS w 39% może odpowiadać za liniowe obniżanie stężenia TBARS.

3. W grupie OBS-1 podzielonej według kategorii glikemii wykazano wzrost TAS i SOD w podgrupie ze stanem przedcukrzycowym (PRE). W grupie OBS-2 zaobserwowano obniżanie aktywności SOD od podgrupy NGT, przez PRE do najniższych wartości w podgrupie t2DM. W obu grupach OBS mężczyźni z t2DM prezentowali wyższe TBARS w porównaniu z podgrupą NGT i PRE (w OBS-1) lub w porównaniu z podgrupą NGT (w OBS-2). Zarówno w OBS-1 i OBS-2 mężczyźni z t2DM wykazali niższy wsk. TAS/TBARS w porównaniu z podgrupą NGT i PRE.

W OBS-1 zaobserwowano dodatnią korelację wsk.TAS/TBARS&TAS z narastającą siłą związku (przeciętna-wysoka) od NGT przez PRE do t2DM. W podgrupie PRE wykazano dodatnią korelację TAS&BMI. W podgrupie t2DM wykazano ujemne korelacje TAS&DBP i wsk.TAS/TBARS&TBARS.

W grupie OBS-2 wykazano ujemną korelację SOD&TBARS zwłaszcza w podgrupie z t2DM. Zaobserwowano liczne korelacje TBARS, wsk.TAS/TBARS i SOD ze wskaźnikami insulinooporności/insulinowrażliwości, w odróżnieniu od grupy OBS-1. W podgrupie t2DM wzrost aktywności SOD może, w sposób niezależny, w 69% odpowiadać za obniżenie TBARS.

5. Dyskusja

W Polsce obturacyjny bezdech senny (OBS) występuje z częstotliwością ok. 11% wśród mężczyzn oraz 3,5% u kobiet⁸. Jest to zaburzenie często jeszcze niedodiagnozowane z powodu braku wystarczającej liczby poradni badań snu, jak również nadal niedostatecznej świadomości lekarzy o tym jak istotnym czynnikiem ryzyka jest OBS dla zaburzeń metabolicznych i sercowo-naczyniowych. Mimo to, badania populacyjne przeprowadzane na świecie wykazują istotny wzrost raportowania chorobowości OBS. Peppard i wsp. oceniali zachorowania w Stanach Zjednoczonych na przestrzeni lat – okazuje się, że w latach 1988-1994 zdiagnozowanych było 13% mężczyzn i 6% kobiet w wieku 30-70 lat, natomiast w latach 2007-2010 odsetek ten wzrósł odpowiednio do 48% wśród mężczyzn i 44% wśród kobiet¹¹². Wśród doniesień naukowych zauważa się ogromny wzrost zainteresowania relacją między OBS a chorobami współistniejącymi, co więcej okazuje się, że w odróżnieniu od innych zaburzeń snu – właśnie obturacyjny bezdech senny współistnieje z największą liczbą innych chorób¹¹³.

Celem niniejszego badania była ocena metabolicznych uwarunkowań stresu oksydacyjnego u pacjentów z OBS w kontekście zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Od wielu lat badacze zajmują się powiązaniami obturacyjnego bezdechu sennego oraz cukrzycy typu 2. Na podstawie analizy swoich badań, Badran i wsp. sugerują, że u ponad 71% pacjentów z cukrzycą typu 2 występuje OBS. Nieco inaczej przedstawiają się statystyki dotyczące występowania cukrzycy u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym – częstotliwość szacuje się na 15-30%⁶¹. Różnice te wynikają zapewne ze zmniejszonej ilości danych i diagnoz dotyczących zaburzeń oddychania w czasie snu wśród cukrzyków. O istotności powiązań między zaburzeniami snu a glikemią świadczą dane z badania prospektywnego przeprowadzone przez Huang i wsp., które wykazały dwukierunkowy wpływ powyższych patologii. Wyniki przeprowadzonych analiz pozwoliły stwierdzić niezależny od innych czynników (antropometrycznych, demograficznych, środowiskowych), wzrost ryzyka cukrzycy u pacjentów z OBS, a także

istotnie statystycznie wyższe ryzyko rozwoju OBS u pacjentów z cukrzycą ¹¹⁴. Z kolei Alsheri i wsp. w swojej pracy oceniającej ryzyko zachorowania na OBS wśród pacjentów z cukrzycą ustalili, że ryzyko było zwiększone u starszych, z wyższymi BMI i SBP – ryzyko oszacowano na 53,2%. Ograniczeniem badania było wykorzystanie Berlińskiego Kwestionariusza do oceny zaburzeń oddychania w czasie snu, a nie polisomnografii, która jest złotym standardem ¹¹⁵. W niniejszym badaniu cukrzycę *de novo* stwierdzono u 32 mężczyzn. Niestety, ponieważ w pracy własnej zarówno zaburzenia oddychania w czasie snu jak i gospodarki węglowodanowej były zdiagnozowane jednocześnie a osoby chorujące na cukrzycę nie były kwalifikowane do badania, Autorka nie może wyciągać podobnych wniosków. Jednak biorąc pod uwagę, że w badanej populacji połowa uczestników miała stwierdzoną dysglikemię, wyniki te potwierdzają dotychczasowe doniesienia.

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są uznanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. OBS, który powoduje zmiany naczyniowe, przyczynia się tym samym do zwiększania tego ryzyka. Fakt ten już od lat stanowi zagadnienie, na które uwagę zwracają towarzystwa naukowe z dziedzin: kardiologii, pulmonologii, hipertensjologii czy diabetologii. Jednak w codziennej praktyce lekarskiej problem ten nadal pozostaje niedostatecznie rozwiązywany.

Ryzyko rozwoju cukrzycy oraz stanów przedcukrzycowych w populacji europejskiej osób dorosłych (20-80 rż) wg IDF z 2019r. wynosi odpowiednio 9,0% i 7,5%. Natomiast prawie 40% chorujących na zaburzenia glikemii nie jest ich świadoma ¹¹⁶. Bruyneel i wsp, sprawdzali czy podobny odsetek osób z dysglikemią jest nieświadomiony wśród pacjentów z zdiagnozowanym obturacyjnym bezdechem sennym w stopniu umiarkowanym i ciężkim. Do ich badania zostało zakwalifikowanych 280 osób, z których 70% stanowili mężczyźni. 69% było otyłych, a kolejne 24% miały nadwagę. 22% chorowało na cukrzycę typu 2, a 44% spełniało kryteria stanu przedcukrzycowego. W sumie 28% badanych nie wiedziało o współistnieniu zaburzeń metabolicznych. Analizy statystyczne wykazały, że współwystępowanie cukrzycy czy stanu przedcukrzycowego nie korelowało istotnie ze stopniem bezdechu, w odróżnieniu od insulinooporności (ocenianej na podstawie wskaźnika HOMA), BMI i płci męskiej. Pomimo zastosowania kryterium oznaczenia HbA1c jako podstawy rozpoznania dysglikemii (co może zaniżać liczbę osób ze stanem przedcukrzycowym), odsetek pacjentów z OBS nieświadomych współistnienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej był wysoki. Pozwoliło to badaczom wysnuć wniosek, że aktualnie klinicyści

niewystarczająco często „przesiewają” pacjentów z OBS w kierunku chorób metabolicznych, a w konsekwencji nie oceniają ryzyka sercowo-naczyniowego w tej obciążonej grupie pacjentów. Ponadto postulują, że OBS powinien zostać zaliczony do grupy czynników ryzyka chorób metabolicznych^{117,118}. Konsekwencje sercowo-naczyniowe współistnienia obturacyjnego bezdechu sennego i zaburzeń glikemii, były jedną z przyczyn skupienia się przez Autorkę niniejszej pracy na aspekcie metabolicznym OBS. W niniejszej pracy kryterium podziału badanych osób pod względem glikemii (NGT, PRE, t2DM) oparte zostało na zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego¹⁰³. Do roku 2021 w polskich wytycznych rozpoznanie cukrzycy nie mogło opierać się na ocenie stężenia HbA1c, dlatego w celu kwalifikacji do poszczególnych grup wykorzystano jedynie wyniki glikemii, które otrzymano na czczo i w trakcie doustnego testu tolerancji glukozy. Pacjenci z OBS mimo, że w całej populacji badanej nie różnili się pod względem wartości glikemii w 0. i 120. minucie testu OGTT, wykazywali zwiększoną częstość występowania insulinooporności obliczanej na podstawie wybranych wskaźników, co potwierdza wnioski Bruyneel i wsp. Biorąc pod uwagę, że grupę badaną w niniejszej pracy stanowili jedynie mężczyźni, a odsetek pacjentów z cukrzycą wynosił ok. 22%, a w stanie przedcukrzycowym 28%, wskazuje na rzeczywiste częste współwystępowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów z OBS, porównywalne z doniesieniami innych badaczy¹¹⁸

W innym badaniu Li i wsp., oceniali młodych dorosłych (18-45r.ż.) z otyłością lub nadwagą pod kątem występowania OBS. Stwierdzili oni, że u tych pacjentów, ale z normoglikemią, ryzyko wystąpienia OBS jest wyższe od populacji ogólnej. Ponadto u pacjentów otyłych i ze stwierdzonym stanem przedcukrzycowym zaburzenia snu były bardziej wyrażone niż u tych z normoglikemią. Na podstawie wskaźnika insulinooporności HOMA-IR zaobserwowali, że u pacjentów normoglikemicznych z OBS, pomimo hipoksji, dochodzi do kompensacyjnego zwiększania wydzielania insuliny przez komórki β trzustki. Zasugerowali zatem, by wprowadzenie leczenia za pomocą protezy powietrznej typu CPAP było metodą braną pod uwagę przez klinicystów w celu normalizacji glikemii u pacjentów z OBS⁵⁰. W swojej pracy Autorka kwalifikowała pacjentów z łagodnymi (OBS-1) i umiarkowanymi (OBS-2) zaburzeniami oddychania w czasie snu, porównywalnych pod względem wskaźników insulinooporności/ insulinowrażliwości. Jednak po dokonaniu podziału na podgrupy względem kategorii glikemii – różnice te, szczególnie w grupie ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, były zaobserwowane, co jest zgodne z wynikami Li i wsp. Pewnym

ograniczeniem pracy jest brak grupy z zaawansowanym OBS. Niestety, niewielu mężczyzn z $AHI > 30$ spełniało kryteria włączenia do badania. Wydaje się jednak, że już na podstawie otrzymanych wyników – prawdopodobieństwo występowania zwiększonej insulinooporności, a także cukrzycy typu 2, byłoby istotnie wyższe.

Proponowanych mechanizmów wspólnych dla obturacyjnego bezdechu sennego oraz zaburzeń metabolicznych, które w konsekwencji przyczyniają się do zwiększonego zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego, jest bardzo wiele. Najczęściej opisywany jest dwukierunkowy wpływ otyłości, zaburzeń glikemii czy profilu lipidowego na przebieg/występowanie OBS i odwrotnie. W swoim badaniu, Autorka kwalifikowała pacjentów z nadwagą i otyłością na podstawie wskaźnika BMI, który należy do najczęściej stosowanych narzędzi oceniających problem nadmiernej masy ciała. W celu wykluczenia wpływu na równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną innych parametrów aniżeli stężenie glukozy, do badania zakwalifikowano osoby ze stężeniem CRP $< 8 \text{ mg/l}$, co w dużej mierze wykluczało stany zapalne; prawidłowo funkcjonujących narządach, bez wcześniejszych epizodów incydentów sercowo-naczyniowych, chorób nowotworowych czy autoimmunologicznych. Ocena wieku, parametrów antropometrycznych i profilu metabolicznego służyła tworzeniu jak najbardziej porównywalnych grup mężczyzn z łagodnym oraz umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym. Najbardziej optymalną metodą oceniającą wspomniane powiązania byłaby prospektywna obserwacja pacjentów stopniowo zwiększających masę ciała, pogarszających swój profil lipidowy, z narastającą insulinoopornością i pogarszaniem tolerancji glukozy, pogarszających zaburzenia obturacyjnego bezdechu sennego. Zastosowany model zamiennika badania prospektywnego umożliwił ocenę wpływu nieprawidłowej glikemii na równowagę oksydacyjno-antyoksydacyjną pacjentów z OBS, porównywalnych pod względem wybranych parametrów antropometrycznych i metabolicznych (CRP, profil lipidowy, wskaźniki insulinooporności/insulinowrażliwości). Zaobserwowano, że łagodny i umiarkowany OBS różnią się wpływem glikemii (w 0. i 120. minucie OGTT) na aktywność dysmutazy ponadtlenkowej. W OBS-1 możliwa jest mobilizacja SOD, a w OBS-2 wykazano negatywny związek z aktywnością enzymu, w obu stopniach zaawansowania OBS wzrosty glikemii tak samo niekorzystnie sprzyjają kumulacji produktów peroksydacji lipidów. Wydaje się, że wrażliwość jądrowego czynnika ($\text{NF}\kappa\text{B}$) na komórkowe zmiany stanu redoks¹¹⁹, a przez to zwiększona ekspresja genu dla SOD i aktywność enzymu,

może być ograniczona nadmiarem stresu oksydacyjnego spowodowanego przez współwystępowanie OBS, hiperglikemii i innych zaburzeń metabolicznych.

Wielokrotnie podkreślane w tej pracy powiązanie między zaburzeniami glikemii i słabej jej kontroli u pacjentów z OBS było też przedmiotem badań Tatti i wsp., którzy badając przez 7 kolejnych nocy 97 pacjentów z t2DM pod kątem zaburzeń oddychania w czasie snu (AHI, nawracające wybudzenia), stwierdzili, że połączenie parametrów służących do diagnostyki OBS może nawet pomóc przewidywać nieprawidłowości w kontroli glikemii ¹²⁰. Także Torrella i wsp., oraz Aronsohn i wsp., w swoich badaniach stwierdzili, że niezależnie od otyłości stopień ciężkości OBS jest u pacjentów z cukrzycą związany z nieprawidłową kontrolą glikemii ^{121,122}. Otrzymane wyniki, nie pozwalają co prawda Autorce wysuwać tak daleko idących wniosków, jednak stanowią zachętę do kontynuacji oraz rozszerzenia badań poprzez ocenę wpływu leczenia za pomocą protezy powietrznej typu CPAP na zaobserwowane zmiany metaboliczne.

W kontekście chorób metabolicznych wielu autorów oceniało współwystępowanie obturacyjnego bezdechu sennego oraz zespołu metabolicznego. Jednym z kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego jest otyłość centralna mierzona za pomocą obwodu w pasie, który dla kobiet rasy kaukaskiej z rozpoznaniem tego zespołu wynosi ≥ 80 cm, a dla mężczyzn ≥ 92 cm¹²³. Jednak w OBS otyłość jest oceniana wielokierunkowo – pacjenci z zaburzeniami oddychania często charakteryzują się też zwiększonym obwodem szyi, a dane dowodzą, że tkanka tłuszczowa w okolicy karku, górnych dróg oddechowych istotnie nasila zaburzenia oddychania w czasie snu. Dane światowe podają, że współistnienie obturacyjnego bezdechu sennego oraz otyłości jest stwierdzane u 40-70% badanych.

W badaniu własnym pacjenci z OBS w stopniu łagodnym i umiarkowanym nie różnili się BMI, obwodem szyi, obwodem pasa, wszyscy spełniali kryterium nadwagi lub otyłości. Mimo wielu dotychczasowych badań, nadal nie udało się ustalić jednoznacznego mechanizmu łączącego otyłość i zaburzenia oddychania w czasie snu. Framnes i Arble analizując doniesienia skupiły się na ocenie hipotezy czy fizjologia powstawania otyłości, a nie wzrost masy *per se* jest przyczyną OBS ⁵³. W podsumowaniu przeglądu badań stwierdziły, że zmiany zachodzące w przebiegu otyłości (leptynooporność, insulinooporność, hiperglikemia) wpływają na czułość chemoreceptorów i stanowi to niezależnie od wzrostu masy ciała, czynnik zwiększonego ryzyka pojawienia się/nasilenia OBS. W badaniu własnym nie badano stężenia leptyny,

ale wykazano narastanie insulinooporności. Jest to zgodne z wnioskami Framnes i Arble. Można zatem przypuszczać, że dwukierunkowy związek istnieje, jednak dalsze badania potwierdzające faktyczny udział tkanki tłuszczowej np. weryfikowany za pomocą bioimpedancji elektrycznej czy istotny spadek masy ciała poprzez zabiegi bariatryczne, byłyby wymagane do wyciągnięcia podobnych wniosków.

U podstaw rozwoju zaburzeń dysglikemicznych w obturacyjnym bezdechu sennym leży między innymi insulinooporność. Złotym standardem w ocenie insulinooporności/insulinowrażliwości jest zastosowanie metody klamry euglikemicznej. Z powodu skomplikowanego i czasochłonnego oznaczania, badacze podejmują próby wyznaczenia prostszych wskaźników insulinooporności lub insulinowrażliwości. Najczęściej wykorzystuje się wskaźnik HOMA-IR. Jest to wskaźnik stosunkowo prosty do obliczenia, ponieważ wymaga oceny jedynie stężenia glukozy i insuliny na czczo. Brak walidacji dla konkretnych populacji sprawia jednak, że nie jest często stosowany w praktyce klinicznej. Kolejnym dość często spotykanym w literaturze wskaźnikiem insulinooporności jest wskaźnik QUICKI. Tak jak w poprzednim przypadku – obliczanie bazuje na parametrach oznaczanych na czczo. Okazuje się jednak, że wskaźniki, które są obliczane z parametrów mierzonych podczas OGTT lepiej korelują z wynikami uzyskanymi dzięki zastosowaniu złotego standardu¹²⁴. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że rezultaty testów dynamicznych (w trakcie OGTT) w większej mierze pozwalają uwzględnić inne czynniki, które mogą mieć wpływ na glikemię, np. metabolizm glukozy w mięśniach czy tkance tłuszczowej w porównaniu z tymi, mierzonymi na czczo. W swojej pracy Autorka, opierając się na wynikach oznaczeń parametrów na czczo i w trakcie doustnego testu tolerancji glukozy, oceniała insulinooporność na podstawie testów nie tylko statycznych jak HOMA-IR czy QUICKI, dynamicznych (m.in. wskaźnik Gutt, wskaźnik Matsudy), ale także na wieloparametrowych jak: LAP, TyG. Istotną obserwacją było stwierdzenie, że grupa PRE była, pod względem różnorodności korelacji wskaźników insulinooporności z parametrami stresu oksydacyjnego, najbardziej zróżnicowana. Najczęściej obserwowano korelację między wskaźnikami wieloparametrowymi: LAP, TyG – korelowały zarówno z TBARS, wskaźnikiem TAS/TBARS jak i aktywnością SOD. Wskaźniki insulinooporności/insulinowrażliwości, takie jak HOMA-IR, QUICKI, Matsuda, Gutt, Avignon i Cederholm korelowały w grupie przedcukrzycowej jedynie z TAS. Te powiązania mogą świadczyć, że u pacjentów z zaburzeniami przedcukrzycowymi utrzymuje się mobilizacja całkowitego stanu antyoksydacyjnego. Ponadto w tej grupie

wpływ uwarunkowań metabolicznych na parametry stresu oksydacyjnego wydaje się być najbardziej istotny. Podobnych obserwacji nie poczyniono dla grupy pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2.

W przeszłości badano wieloparametrowe wskaźniki, jednak były one stosowane pojedynczo. Według wiedzy Autorki dotychczas nie pojawiły się prace oryginalne, w których oceniano w jednym badaniu wiele wskaźników jednocześnie. Dotychczas badano m.in. wskaźnik LAP jako ewentualny marker ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, zespołu metabolicznego czy cukrzycy. Mirmiran i wsp. wyliczali LAP u pacjentów z cukrzycą typu 2 i oceniali korelacje z parametrami gospodarki lipidowej, węglowodanowej, a pośrednio też stresu oksydacyjnego – poprzez ocenę produktów peroksydacji lipidów. Na podstawie wyników uznali, że LAP może stanowić proste narzędzie do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą¹²⁵. W innym badaniu Monneret i wsp. oceniali zarówno wskaźnik insulinooporności HOMA-IR jak i wskaźnik insulinowrażliwości Matsudy u pacjentów bez cukrzycy i otyłości¹²⁶. Badanie to dotyczyło 28 chorych poddanych terapii CPAP przez minimum 7 miesięcy. Autorzy oceniali jak terapia bezdechu sennego wpływa na parametry gospodarki węglowodanowej. Wykazali, że hipoksja faktycznie ma wpływ na wzrost insulinooporności, niestety terapia CPAP nie poprawia insulinowrażliwości. W niniejszej pracy wskaźniki insulinooporności i insulinowrażliwości wykazywały słabe/przeciętne korelacje, odzwierciedlające niekorzystny ich wpływ na nasilenie stresu oksydacyjnego, zwłaszcza w grupie pacjentów z umiarkowanym nasileniem obturacyjnego bezdechu sennego.

Kolejnym zagadnieniem istotnym, pod względem profilu metabolicznego pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym, jest profil lipidowy, który w swoim badaniu oceniali Qian i wsp. Dowiedli oni, że fragmentacja snu przyczynia się do wzrostu stężenia LDL-C, a hipoksja wpływa w większym stopniu na stężenie TG niż pozostałych frakcji⁵⁷. Podobne wnioski ze swojego badania wyciągnęli Trzepizur i wsp, którzy badali wpływ przerywanej hipoksji na lipidogram u pacjentów z OBS¹²⁷. Interesujący jest fakt, że największy wpływ hipoksji na TG zaobserwowali u pacjentów w grupie o najniższym ODI. W tym badaniu brała udział duża grupa chorych – 2500 osób zarówno kobiet jak i mężczyzn, z chorobami współistniejącymi. Im wyższy stopień bezdechu (wyższe ODI), tym mniej wyraźny był wpływ hipoksji na TG. Pozwoliło to badaczom postawić hipotezę, że najprawdopodobniej im więcej chorób współistniejących mogących wpływać na profil lipidowy, tym niezależny wpływ hipoksji jest mniejszy. Zdaniem Autorki niniejszej pracy

dzięki wskaźnikom wieloparametrowym (LAP, TyG) można by w łatwy sposób monitorować chorych z OBS pod względem ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględniając parametry metaboliczne. W badanej grupie mężczyzn właśnie te wskaźniki najczęściej korelowały z parametrami stresu oksydacyjnego, a ten leży u podstaw chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy.

Z uwagi na wcześniej prezentowane powiązanie między OBS a stanem zapalnym sugeruje się, że CRP może korelować ze stopniem nasilenia bezdechu^{63,128}. Kapsimalis i wsp., badając grupę 67 mężczyzn, w tym 26 z umiarkowanym i 26 z ciężkim bezdechem, wykazali korelacje stężenia leptyny, CRP oraz wskaźnika HOMA-IR ze stopniem nasilenia bezdechu¹²⁹. Jednak są i takie badania, w których takowego bezpośredniego powiązania nie wykazano¹³⁰. Korkmaz i wsp. nie zaobserwowali zależności między wykładnikami stanu zapalnego (CRP, OB., wskaźnika neutrocyt/limfocyt) a stopniem zaawansowania OBS (na podstawie AHI)¹³⁰.

W niektórych badaniach dotyczących zaburzeń snu, zarówno u dzieci jak i dorosłych, stwierdza się narastanie stężenia IL-6 a następnie – aktywację transkrypcyjnego czynnika NFκβ. Uruchomiona w ten sposób odpowiedź zapalna, może prowadzić do uszkodzenia śródbłonna, a w konsekwencji miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych¹³¹. W swojej pracy Autorka zwróciła uwagę na inny potencjalny mechanizm związany z aktywacją szlaku zależnego od NFκβ. Wydaje się, że im bardziej zaawansowany stopień bezdechu, tym mobilizacja układu antyoksydacyjnego jest silniej wyrażona, co uwidoczniała utrzymująca się dodatnia korelacja między AHI i aktywnością SOD. Istotnym jest fakt, że dotyczy to tylko grupy pacjentów bez zaburzeń glikemii. Może to oznaczać, że u pacjentów bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej poprzez pobudzanie szlaku zależnego od NFκβ, nasila się ekspresja genu dla SOD. Powoduje to lepszą mobilizację antyoksydacyjną tych chorych.

Inni autorzy w swoich badaniach wykazali, że u pacjentów z OBS występuje podwyższone stężenie CRP, a ciężkość zaburzenia ma wpływ na wzrost tego parametru w zakresach świadczących o tzw. „naczyniowym” lub „miażdżycowym” stanie zapalnym⁶³. Stan zapalny jest nieodłącznie związany ze stresem oksydacyjnym. U pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym powtarzająca się hipoksja z następczą reoksygenacją, prowadzi do wytworzenia się reaktywnych form tlenu. Pojawiające się RFT doprowadzają do zaburzenia równowagi oksydacyjnej, wywołując zmiany, które w konsekwencji powodują uszkodzenie białek, lipidów DNA w komórkach¹³². Dla oceny stresu oksydacyjnego, badacze używają różnych markerów peroksydacji białek, lipidów,

a także zdolności antyoksydacyjnej organizmu oznaczanych w surowicy, osoczu i moczu 133–138.

Jedną z ostatnich metaanaliz dotyczących stężenia CRP u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym przeprowadził zespół pod przewodnictwem Mohammada Imani. Dokonali oni wnikliwej oceny dotychczasowych analiz z lat 2013, 2015 oraz 2017 i doszli do wniosku, że mimo iż stężenie CRP jest podwyższone u pacjentów z bezdechem w populacji osób dorosłych, to jednak nie można ustalić jednego, bezpośredniego powodu dla opisywanych zmian. Stężenie białka C-reaktywnego może być podwyższone u pacjentów z bezdechem, ale zależne jest to od wielu zmiennych, m.in. narodowości, wieku, BMI, punktu odcięcia dla AHI, a także czy badane stężenie było w osoczu czy surowicy pacjentów ¹³⁹. Dużą trudność stanowi także częste współistnienie otyłości u pacjentów z OBS, co dodatkowo utrudnia interpretację wyników ponieważ sam wzrost masy ciała *per se* może zwiększać stan zapalny w organizmie.

Pomimo wielu rozbieżności i ciągłych poszukiwań biomarkerów służących do przewidywania obturacyjnego bezdechu, badacze często powracają do oceny stężenia białka C-reaktywnego. Tak jak Gaines i wsp. sugerują, że ten parametr może być pomocny klinicystom w badaniu pacjentów z OBS w stopniu łagodnym do umiarkowanego ³⁵. Na podstawie swoich analiz wykazali, badając 60-osobową grupę osób w średnim wieku z AHI w przedziale: $5 \leq \text{AHI} \leq 30$, że zwłaszcza badani ze stężeniem CRP $\approx 3 \text{ mg/dl}$ mieli zwiększone ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego i hiperglikemii odpowiednio o 30,2% i 28,4%. Warto też podkreślić, że gdy do oceny stężenia CRP i jego korelacji ze stopniem zaawansowania obturacyjnego bezdechu sennego dołączyli stężenie HbA1c oraz erytropoetyny jako cytokiny uwalnianej pod wpływem hipoksji, wykrywanie OBS w stopniu umiarkowanym do ciężkiego u tych pacjentów miało czułość 85% oraz swoistość 79% ¹⁴⁰. Pomimo faktu, że Autorka badała inne wybrane parametry stresu oksydacyjnego oraz opierała się na pomiarze glikemii, obserwowała podobne powiązania u pacjentów z OBS w stopniu łagodnym i umiarkowanym. W swoich wynikach przedstawiła, że stres oksydacyjny narasta w miarę nasilenia bezdechu, zwłaszcza u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2.

W świetle ostatnich wydarzeń spowodowanych pandemią wirusa SARS-CoV-2, badacze ponownie zaczęli rozpatrywać przydatność biomarkerów stanu zapalnego jako istotnego czynnika rokowniczego. Okazuje się bowiem, że pacjenci z podwyższonym stężeniem CRP zdecydowanie ciężiej przechorowują COVID-19, co stwierdza się u wielu

badanych z obturacyjnym bezdechem sennym. Tym bardziej jest to istotne, iż niektóre doniesienia wskazują, że wzrost ten obserwuje się już u pacjentów z OBS w stopniu lekkim ¹⁴¹, a ci najczęściej nie są świadomi choroby. Można zatem spekulować, że osoby z OBS stanowią grupę ryzyka ciężkiego przechorowania COVID-19, co stanowi zachętę do dalszego zgłębiania powiązań między stresem oksydacyjnym a stanem zapalnym w tej grupie pacjentów ¹³⁹.

Wiek pacjentów w badaniach własnych wynosił od 35 do 75 lat. Nie stwierdzono różnic pomiędzy poszczególnymi grupami zaawansowania OBS – w odróżnieniu od danych przedstawionych przez zespół pod kierownictwem Vgontzas, którzy sugerują, że z uwagi na mniejsze obniżenia saturacji u starszych pacjentów z OBS w stopniu łagodnym/umiarkowanym, w mniejszym stopniu przyczyniają się do zaburzeń kardiometabolicznych niż u młodych i w wieku średnim ¹⁴². Dziegielewska-Gęsiak i wsp. oceniali natomiast całkowity stan antyoksydacyjny, produkty peroksydacji lipidów oraz aktywność SOD u pacjentów w podeszłym wieku ze stanem przedcukrzycowym i z prawidłową glikemią. U osób z nieprawidłowym stężeniem glukozy zaobserwowali dodatnią korelację między TAS i obwodem w pasie oraz ujemną korelację między TAS a stężeniem HDL-C. Podobnie w niniejszej pracy, Autorka obserwowała w populacji nie różniącej się pod względem AHI, obniżanie HDL-C od grupy NGT przez PRE aż do t2DM. Ponadto u pacjentów w podeszłym wieku ze stanem przedcukrzycowym TBARS korelowały dodatnio z HbA1c, podobnych wyników cytowani badacze nie otrzymali w grupie pacjentów normoglikemicznych. Zarówno aktywność SOD jak i wartość TAS była obniżona u seniorów z zaburzeniami glikemii. Ponieważ autorzy wyselekcjonowali grupę chorych jedynie z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, bez istotnych zaburzeń lipidowych czy zapalnych, twierdzą, że obniżona wartość TAS u pacjentów geriatrycznych wynika bardziej z hiperglikemii niż z wieku *per se*. Ciekawym spostrzeżeniem była ujemna korelacja pomiędzy stężeniem HDL-C a TAS, co może sugerować uzupełnianie się tych dwóch mechanizmów antyoksydacyjnych u pacjentów w stanie przedcukrzycowym. W swoim badaniu Autorka wykazała podobną zależność między TAS a aktywnością SOD, jednak takie powiązanie, świadczące o mobilizacji antyoksydacyjnej pacjentów z OBS stwierdzono tylko dla pacjentów z prawidłową glikemią. Natomiast istotne obniżenie stężenia HDL-C odnotowała dla pacjentów z OBS-1 w podgrupie z t2DM, a w grupie OBS-2 zarówno w podgrupie PRE jak i t2DM. W pracy Dziegielewskiej-Gęsiak istotnym było również stwierdzenie dodatniej korelacji między TAS a glikemią na czczo u pacjentów bez nadciśnienia co pozwoliło postawić

wniosek, że zaburzenia równowagi oksydacyjnej/antyoksydacyjnej mogą stanowić bardzo wczesne markery przewlekłych powikłań hiperглиkemii u osób starszych ¹⁴³. W grupie badanej (pacjentów z OBS), biorąc pod uwagę zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz markery stresu oksydacyjnego – Autorka doszła do podobnych wniosków: wskazane byłoby zwrócenie uwagi na zaburzenia glikemii u pacjentów z zaburzeniami oddychania w czasie snu, zwłaszcza w stadium zaburzeń przedcukrzycowych, by móc zapobiegać rozwojowi zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Utrzymanie równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej w organizmie zależy od wewnątrzpochodnych i zewnątrzpochodnych mechanizmów. Do antyoksydantów organizmu zaliczamy przede wszystkim enzymy oraz białka przedstawione we wstępie. Badacze dokumentują wyniki oceny składowych odpowiedzi antyoksydacyjnej w stanach patologicznych, w których rozważamy znaczenie stresu oksydacyjnego. W pracy z 2012 roku Gupta i wsp. opisali zwiększenie stężenia MDA oraz obniżoną aktywność SOD i GSH-Px (peroksydaza glutationowa) u pacjentek z rakiem piersi, potwierdzając tym samym wcześniejsze doniesienia, że w procesie nowotworowym narastający stres oksydacyjny nasila peroksydację lipidów oraz wyczerpuje zdolności antyoksydacyjne organizmu ¹⁴⁴. Podobne zmiany obserwuje się u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Zwiększone stężenie MDA w oksydowanych lipoproteinach (ox-LDL) stwierdzono u pacjentów z zawałem serca, co może być spowodowane nieefektywną degradacją ox-LDL przez makrofagi ¹⁴⁵. Ponadto, odpowiedzialne za nieskuteczną odpowiedź antyoksydacyjną uważa się obniżenie aktywności PON-1. Założenie to przyjął Hackenhaar z zespołem, którzy dokonali oceny pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca i zaburzenia oddychania w czasie snu. Stwierdzili oni, że w grupie badanej wskaźnikiem predykcyjnym zaburzeń sercowo-naczyniowych była niska aktywność PON-1, ale nie niskie stężenie HDL-C. Zaobserwowali też, że poziom aktywności paraoksonazy nie był zależny od stężenia HDL-C. Zasugerowali zatem, że funkcja antyoksydacyjna i przeciwzapalna HDL-C tylko po części wynika z aktywności PON-1 ¹⁴⁶. Także wśród pacjentów z cukrzycą w dużym populacyjnym badaniu we Włoszech, Passaro i wsp. zaobserwowali wyraźne obniżanie się aktywności arylosterazowej PON-1 i podobnie jak u Hackenhaara, zmiana ta była niezależna od innych czynników, w tym od rodzaju lipoprotein ¹⁴⁷.

Baysal i wsp. podobnie, w swoich badaniach wykazali obniżenie aktywności PON-1 u pacjentów z OBS ¹⁴⁸, a Lavie L. i Lavie P. stwierdzili ponadto, że obniżenie

aktywności PON-1 narasta wraz ze stopniem zaawansowania OBS, ale niezależnie od wieku czy BMI ⁸⁰.

Wśród enzymów biorących udział w reakcjach antyoksydacyjnych badano m.in. metaloproteazy, które są aktywowane przez nadtlenek wodoru w śródbłonku naczyń i prowadzą do jego uszkodzenia. Wyniki otrzymane przez Hopps i wsp. wskazują, że u pacjentów z ciężkim obturacyjnym bezdechem sennym stężenia tych enzymów są podwyższone. Autorzy badali grupę 48 osób, wśród których było 12 kobiet i 36 mężczyzn, którzy mieli także liczne choroby współistniejące, takie jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, a nawet ostry zespół wieńcowy w przeszłości. Takie zróżnicowanie grupy i mała jej liczebność, mogą ograniczać interpretację wyników i formułowanie wniosków¹⁴⁹. Wskazuje to jednak, że wciąż trwają poszukiwania nowych wykładników laboratoryjnych mogących przybliżyć mechanizm stresu oksydacyjnego w stanach niedotlenowania.

Dysmutaza ponadtlenkowa, która należy do najważniejszych enzymów antyoksydacyjnych, jest również często oznaczana u pacjentów z OBS. W 2020 Peres i wsp. oznaczali aktywność SOD dużej grupy pacjentów z podejrzeniem OBS. Populacja badana liczyła 402 osób, z czego 68% stanowili mężczyźni. U większości stwierdzono otyłość i OBS w stopniu umiarkowanym. W wynikach analiz statystycznych istotnie wyższa SOD charakteryzowała kobiety, a także tych pacjentów, którzy w wywiadzie nie podawali wcześniejszych zaburzeń sercowo-naczyniowych ¹⁵⁰. Prawdopodobnie wyższe aktywności dysmutazy u kobiet było przyczyną, tego że prowadzenie 12-tygodniowej terapii za pomocą protezy powietrznej typu CPAP nie spowodowało zmiany tego parametru w hiszpańskim badaniu ¹⁵¹. Natomiast w badaniu 28 pacjentów z OBS i nadciśnieniem tętniczym przeprowadzonym przez zespół Alzoughaibi, okazało się, że po zastosowaniu przez jedną noc protezy powietrznej CPAP – również u mężczyzn nie obserwowano zmian aktywności SOD, ale odnotowano spadek TBARS ¹⁵². Nasuwa się zatem pytanie – jak długo należy stosować protezę by zaobserwować zmianę w parametrach dotyczących odpowiedzi antyoksydacyjnej? A także czy dobroczynny wpływ CPAP na zmniejszenie peroksydacji lipidów wystarczy do zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych? Te zagadnienia wymagają dalszych badań.

W niewielkim badaniu zbadano 14 mężczyzn z OBS w stopniu umiarkowanym pod kątem powiązań między zaburzeniami funkcji poznawczych a parametrami świadczącymi o stresie oksydacyjnym. Sales i wsp. oznaczali aktywność SOD, katalazy i glutationu oraz stężenia witaminy B₁₂ i B₁₁. We wnioskach zaznaczyli, że obniżenie

aktywności antyoksydantów oraz gorsze wyniki otrzymane w testach oceniających funkcje poznawcze sugerują, że zaburzenie równowagi antyoksydacyjnej u pacjentów z OBS mogą przyczyniać się do deficytów poznawczych u tych chorych ¹⁵³.

Badaniem TAS, TBARS w osoczu oraz aktywność SOD w erytrocytach zajmowali się też Wysocka i wsp, którzy oceniali parametry zaburzeń równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej w grupie osób z/bez OBS w zależności od dysglikemii. Zaobserwowali, że pacjenci z OBS i zaburzeniami przedcukrzycowymi zużywają potencjał antyoksydacyjny osocza w trakcie OGTT bardziej niż pacjenci, którzy nie mieli zaburzeń glikemii. Autorka w swojej pracy w grupie pacjentów z umiarkowanym OBS również stwierdziła zmniejszenie TAS, natomiast w grupie z łagodnym zaawansowaniem OBS w podgrupie przedcukrzycowej wykazała wzrost TAS i SOD, co może świadczyć o mobilizacji antyoksydacyjnej, której wyczerpanie obserwuje się w grupie pacjentów z t2DM, co zdaje się potwierdzać hipotezę, że u chorych z dysglikemią mechanizmy antyoksydacyjne są bardziej eksploatowane. Może to potwierdzać zasadność oceny i monitorowania stężeń glikemii u chorych z OBS w prewencji chorób sercowo-naczyniowych ¹⁵⁴. Natomiast Cofta i wsp., zauważyli u pacjentów z OBS statystycznie istotne narastanie stężenia TBARS oraz zmniejszanie się całkowitego stanu antyoksydacyjnego. Pozwoliło to na postawienie hipotezy, że u normoglikemicznych pacjentów z OBS markery stresu oksydacyjnego mogą być pomocne w przewidywaniu stopnia nasilenia bezdechu ¹⁵⁵.

W niniejszym badaniu podobnie stwierdzono narastanie stężenia produktów peroksydacji lipidów u pacjentów z umiarkowanym stopniem OBS bardziej niż w łagodnym OBS.

Badanie poszczególnych mechanizmów antyoksydacyjnych jest przedmiotem zainteresowania wielu badaczy. Wiadomo od lat, że proces nowotworowy może istotnie zwiększać stres oksydacyjny. Nadprodukcja wolnych rodników tlenowych uruchamia, podobnie jak w OBS, kaskadę zapalną z narastaniem produktów peroksydacji lipidów, białek i uszkodzenia DNA. W materiale pobranym od pacjentów z rakiem pęcherza Moustafa i wsp. stwierdzili mniejszą aktywność SOD w zmienionej chorobowo tkance ¹⁵⁶, a Utangac i wsp. porównując pacjentów z rakiem pęcherza i grupę kontrolną opisali obniżoną aktywność paraoksonazową i arylosterazową PON-1, a także wyższy całkowity stan antyoksydacyjny (TAS) i całkowity stan oksydacyjny (TOS) u pacjentów nowotworowych ¹⁵⁷.

Dyskusja nad zależnością przemian oksydacji lipidów i białek jest ciągle aktualna. Podczas gdy autorzy jednych prac opisują narastanie ox-LDL, TBARS czy MDA u pacjentów z OBS, inni negują takie powiązanie. Hopps i wsp. oceniając grupę 48 pacjentów z OBS, których podzielili na grupę z OBS w stopniu łagodnym i ciężkim, uzyskali dodatnią korelację między narastaniem zaburzeń oddychania w czasie snu a TBARS. Ponadto wykazali powiązanie między narastaniem stężenia TBARS a obwodem szyi, a także między produktami oksydacji białek a obwodem szyi i pasa. Podobnie wykazali dodatnią korelację między narastaniem TBARS a AHI oraz ujemną pomiędzy stężeniem TBARS a średnim wysycenie hemoglobiny tlenem w czasie snu ¹⁵⁸. Autorka w wynikach własnych także zaobserwowała wzrost stężenia TBARS między grupami pacjentów podzielonych według AHI i tak jak Hopps wykazała, że wyższe stężenie produktów peroksydacji występowało w grupie z bardziej zaawansowanym OBS (OBS-2>OBS-1). Po uwzględnieniu kategorii glikemii, wzrost TBARS oraz zmniejszenie wskaźnika TAS/TBARS było najbardziej wyraźne w podgrupie t2DM.

Inne wyniki otrzymali Ntalapasha i wsp., którzy porównując 18 chorych z ciężkim OBS bez chorób współistniejących z grupą kontrolną, nie wykazali różnic między TBARS u pacjentów z OBS i bez. Jednak zauważyli tendencję do obniżania aktywności katalazy oraz narastania stężenia produktów oksydacji białek, co sugeruje, że OBS wywala stres oksydacyjny, a systemy naprawcze nie są w stanie go zwalczyć ⁸⁵. Od wielu lat Lavie P. i Lavie L. zajmują się badaniem wpływu stresu oksydacyjnego u pacjentów z OBS na peroksydację lipidów i ich liczne powiązania. Już w 2004 roku stwierdzili, że TBARS narastają i dodatnio korelują z RDI. W odróżnieniu od powyższych, wyniki te były niezależne od płci, BMI, wieku czy stosowanego leczenia. Można podejrzewać, że rozbieżność wyników otrzymywanych przez różnych badaczy wynika m.in. z liczebności grup. Lavie i wsp. oceniali 114 osób z OBS ¹⁵⁹.

W swojej pracy Autorka do oceny ciężkości zaburzeń oddychania w czasie snu używała złotego standardu diagnostycznego jakim jest (wg ASSM) AHI, czyli liczby bezdechów i spłyceń oddychania przypadających na godzinę snu. Należy zwrócić uwagę, że w cytowanych pracach niektórzy z autorów oceniają parametry metaboliczne w stosunku do RDI czyli sumy AHI oraz RERA. Obecnie jest to wskaźnik rzadziej stosowany w badaniach naukowych z uwagi na mniej oczywiste punkty odcięcia charakterystyczne dla poszczególnych klas ciężkości bezdechu ¹⁶⁰.

Passali i wsp. podjęli poszukiwania biomarkera stresu oksydacyjnego świadczącego nie tylko o samej hipoksji, ale także o stanie zapalnym górnych dróg

oddechowych, który poprzez wyzwalanie prozapalnych cytokin nasila stres oksydacyjny. W pracy badaczka oznaczała izoprostanę w surowicy i moczu, grupy karbonylowe białek, wolne żelazo oraz grupy tiolowe ¹⁶¹. Okazało się, że wszystkie badane wykładniki stresu oksydacyjnego były wyższe w grupie pacjentów z OBS, za wyjątkiem grup tiolowych. Passali tłumaczy ten wynik poprzez fakt, że grupy tiolowe są odpowiedzialne za antyoksydację, a pozostałe badane parametry to wykładniki uszkodzenia spowodowanego stresem oksydacyjnym. Ponadto jak pisze, zaburzenia stężenia grup tiolowych są późnym wykładnikiem stresu oksydacyjnego w odróżnieniu do pozostałych ocenianych parametrów. W swojej pracy Autorka zaobserwowała, że badane markery stresu oksydacyjnego (TBARS) narastają, a wybrane składowe równowagi oksydacyjno/antyoksydacyjnej (TAS, wsk.TAS/TBARS, aktywność SOD) obniżają się w miarę zwiększania AHI. Wpływ ten był jeszcze bardziej wyraźny po uwzględnieniu kategorii glikemii, wskazując wzmacnianie procesów stresu oksydacyjnego u pacjentów zarówno z zaburzeniami glikemii jak i umiarkowanym OBS. Do podobnych wniosków doszli Katsoulis i wsp. Oceniali oni TAS we krwi „zdrowych” pacjentów z OBS, przed i po badaniu polisomnograficznym oraz przed i po jednej nocy leczenia CPAP. Uzyskane wyniki zaskoczyły badaczy, ponieważ wskazywały na istotne obniżenie TAS przez noc jedynie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami snu. Także po leczeniu CPAP w grupie chorych z ciężkim OBS nie zaobserwowano wpływu na TAS. Wyszło zatem wniosek, że u pacjentów z ciężkim OBS odpowiedź antyoksydacyjna może być nieprawidłowa wskutek długotrwałego stresu oksydacyjnego, który u tych pacjentów utrzymuje się też w ciągu dnia, a jedna noc leczenia nie wystarcza do zaobserwowania zmian ¹⁶². Wcześniejsze badania Barcelo i wsp. wskazywały, że zastosowanie CPAP może korzystnie wpłynąć na TAS u pacjentów z ciężkim OBS (AHI>30). Istotny w odniesieniu do innych badań jest fakt, że w tym badaniu terapia trwała 12 miesięcy. Ponadto autorzy sugerują, że wyjściowo niski TAS jest raczej konsekwencją aniżeli przyczyną stresu oksydacyjnego ¹⁶³. W przeprowadzonym badaniu TAS w zależności od grupy (OBS-neg czy OBS-pos) obniża się. Wcześniej podobne obserwacje potwierdził Cofta i wsp, w swoich badaniach. Stwierdzili oni zmniejszone stężenie TAS w grupach łagodnego oraz umiarkowanego OBS, ale bez istotnych różnic w wartościach TAS między grupami pacjentów o różnym stopniu nasilenia patologii ^{164,165}.

U pacjentów z OBS i z otyłością zainteresowanie parametrem TAS obserwuje się od kilkunastu lat. Christou i wsp. oceniali całkowity stan antyoksydacyjny u 25 pacjentów z ciężkim OBS (AHI>30) i otyłością (BMI $34 \pm 6,2$) ¹⁶⁶, a Ip i wsp. podobne wnioski

wysunęli badając grupę mężczyzn z nadwagą oraz OBS (AHI>5) ¹⁶⁷. Z kolei Kritikou i wsp. dokonali pomiarów TAS u pacjentów z OBS i stwierdzili, że u mężczyzn nawet z prawidłową masą ciała, stan antyoksydacyjny jest obniżony¹⁶⁸. Ponieważ zarówno w tym badaniu jak i u Ip oceniano wskaźnik insulinooporności HOMA, który narastał u pacjentów z OBS – można spekulować za Kritikou, że obturacyjny bezdech senny może być manifestacją zespołu metabolicznego pomimo braku spełnienia kryterium otyłości. A biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z zespołem metabolicznym, wydaje się bardzo zasadnym ocena innych wskaźników insulinooporności u pacjentów z OBS w celu poszukiwania najbardziej optymalnego parametru, który mógłby klinicznie okazać się przydatnym narzędziem oceniającym tę grupę pacjentów. Brakuje nadal dużych badań randomizowanych, do których można by się odnieść. Trudnością jest odwołanie się do podobnych grup chorych, ponieważ w wielu spośród cytowanych prac, stosowano inne kryteria włączenia/wyłączenia z badania. Ponadto badanych dzielono na różne grupy zaawansowania OBS, z różnym stopniem zaburzeń metabolicznych. W swojej pracy Autorka starała się uwzględnić różne składowe zaburzeń metabolicznych poprzez zastosowanie różnych wskaźników insulinowrażliwości/insulinooporności.

Badanie Polonis i wsp. dostarczyło informacji, że obturacyjny bezdech senny może być jednym ze schorzeń związanych z wiekiem. Celem była ocena starzenia się adipocytów u pacjentów z OBS i poszukiwanie terapii, która mogłaby na ten proces wpływać. Podstawą badania było założenie, że adipocyty, które starzeją się przedwcześnie wskutek zwiększonego stresu oksydacyjnego wywołanego przez przerywaną hipoksję, są przyczyną uruchomienia kaskady reakcji pogłębiających uszkodzenie komórek. W komórkach adipocytów pacjentów z OBS wykazano zwiększoną aktywność β -galaktozydazy – jednego z enzymów świadczących o starzeniu się komórek. Natomiast u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy, atorwastatinę czy inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron, liczba komórek z markerem starzenia się była niższa i porównywalna z liczbą w grupie bez OBS, nawet pomimo faktu, że grupa bez OBS była średnio młodsza o 27 lat ¹⁶⁹. Wnioski Polonis są ciekawym głosem w dyskusji nad potencjalną modyfikacją leczenia OBS. Tłumaczyć mogą, dlaczego pacjenci leczeni za pomocą CPAP nie osiągają istotnej poprawy, a wśród chorych z współistniejącym nadciśnieniem tętniczym obserwuje się lepsze wyniki. Natomiast autorzy francusko-szwajcarskiego badania oceniającego za pomocą pletyzmografii potencjalny wpływ statyn na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego

u pacjentów z OBS, nie uzyskali wyników świadczących o pożądanym wpływie statyn na czynność naczyń. Jedynie co udało się im zaobserwować, to redukcja stężenia T-C i LDL-C oraz obniżenie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego. Tak jak Polonis wskazują, że samo leczenie za pomocą CPAP nie wystarczy do zredukowania ryzyka sercowo-naczyniowego¹⁷⁰.

Po raz kolejny okazuje się, że ocena metaboliczna pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym jest niezwykle istotna. Wydaje się, że już na etapie diagnozowania obturacyjnego bezdechu sennego należy bardzo szczegółowo oceniać pacjentów pod względem metabolicznym, gdyż tylko takie postępowanie umożliwi kompleksową i optymalną terapię. Autorka niniejszej pracy ma nadzieję, że otrzymane wnioski przyczynią się do poszerzenia aktualnej wiedzy na temat OBS jako ważnego czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Zaobserwowane narastanie wykładników stresu oksydacyjnego wraz ze zwiększaniem się stopnia nasilenia OBS, a także najsilniejszy związek pomiędzy wskaźnikami insulinooporności a parametrami świadczącymi o stresie oksydacyjnym u osób z umiarkowanym zaburzeniem oddychania w czasie snu, sugeruje potrzebę szczegółowej oceny gospodarki węglowodanowej w tej grupie pacjentów. Ponadto mobilizacja antyoksydacyjna u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, ale nie cukrzycą, stanowi dodatkowy argument, który powinien skłaniać klinicystów do rozważenia oceny gospodarki węglowodanowej u pacjentów zgłaszających się z powodu OBS w celu prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

6. Wnioski

1. Nasilenie stopnia zaburzeń obturacyjnego bezdechu sennego może modyfikować przede wszystkim aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, natomiast zaburzenia glikemii zdają się oddziaływać głównie na stan antyoksydacyjny osocza. Każda z wyżej wymienionych patologii sprzyja nasileniu peroksydacji lipidów. Współwystępowanie obturacyjnego bezdechu sennego i hiperglikemii może potęgować kumulację produktów peroksydacji lipidów w osoczu.
2. Łagodny i umiarkowany obturacyjny bezdech senny cechują się odmiennieścią wpływu stanu przedcukrzycowego na elementy układu antyoksydacyjnego. Jedynie u mężczyzn z łagodnym obturacyjnym bezdechem sennym, w stanie przedcukrzycowym, występuje mobilizacja dysmutazy ponadtlenkowej i całkowitego stanu antyoksydacyjnego zabezpieczająca przed gromadzeniem produktów peroksydacji lipidów w osoczu.
3. Spośród ocenianych wskaźników insulinooporności/insulinowrażliwości, wieloparametrowe wskaźniki: wynik akumulacji lipidów (LAP) oraz wskaźnik triglicerydy-glukoza (TyG) najpełniej określają uwarunkowania metaboliczne stresu oksydacyjnego u mężczyzn z łagodnym i umiarkowanym obturacyjnym bezdechem sennym.
4. Współdziałanie wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego układu antyoksydacyjnego może ograniczać kumulację produktów peroksydacji lipidów jedynie u pacjentów z prawidłową tolerancją glukozy i w stanie przedcukrzycowym.
5. Ocena zaburzeń glikemii powinna być standardowym elementem w trakcie procesu diagnostycznego obturacyjnego bezdechu sennego.

7. Streszczenie

Niewielkie stężenia reaktywnych form tlenu (RFT) powstające podczas oddychania tlenowego lub w trakcie procesu zapalnego pełnią funkcje fizjologiczne, np. podczas wydzielania hormonów, regulacji napięcia naczyniowego, skurczu mięśnia, eliminacji patogenów. Nadmierna produkcja RFT może być przyczyną stresu oksydacyjnego. Wolne rodniki tlenowe łatwo reagują z molekułami, przyczyniając się do destrukcji struktur biologicznych (białek, lipidów, kwasów nukleinowych). Takie zmiany prowadzą do powstania wielu powikłań, m.in. w układzie sercowo-naczyniowym. Stres oksydacyjny jest komponentą łączącą różne mechanizmy w rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, dyslipidemii, otyłości, zespołu metabolicznego i miażdżycy.

Obturacyjny bezdech senny (OBS) należy do najczęstszych patologii oddychania w czasie snu. Zaburzenie architektury snu, wskutek hipoksji, doprowadza do niedotlenowania komórek. Utrzymujący się stres oksydacyjny modyfikuje metabolizm lipidów i glukozy, ściany naczyniowej i tkanki tłuszczowej, a współwystępująca otyłość u pacjentów z OBS przyczynia się do nasilenia tych zaburzeń. Wnikliwa ocena mechanizmów łączących OBS z elementami miażdżycy może być cenną wskazówką dla klinicystów w celu odpowiednio wczesnego przesiewu w kierunku występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie pacjentów.

Celem pracy była ocena parametrów stresu oksydacyjnego u pacjentów z OBS w zależności od zaburzeń tolerancji glukozy.

Projekt uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – uchwała nr 551/16 oraz uchwała nr 894/18 jako wyodrębnienie tematu pracy doktorskiej. Do badania kwalifikowano pacjentów z podejrzeniem zaburzeń oddychania w czasie snu, w okresie od lipca 2016 do września 2018 roku, po spełnieniu szczegółowych kryteriów wykluczenia. Ostatecznie do projektu zakwalifikowano 144 niepalących mężczyzn w wieku od 35 do 75 lat. Po przeprowadzeniu badania podmiotowego i przedmiotowego, wykonano polisomnografię (EMBLA S4000-Remlogic i Somnologica Studio 5.0. ,USA). Test doustnej tolerancji glukozy wykonano zgodnie z rekomendacjami ADA i PTD. Stężenie glukozy, CRP, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów na czczo oznaczono w świeżych próbkach krwi. Pozostałe oznaczenia wykonano w próbkach przechowywanych: w temp. -80°C (SOD, TBARS, TAS) i -20°C (insulina). Badaną populację podzielono na trzy podgrupy: z prawidłową tolerancją

glukozy (NGT), ze stanem przedcukrzycowym (PRE) oraz z rozpoznaną *de novo* cukrzycą typu 2 (t2DM). Na podstawie wskaźnika AHI wyodrębniono grupę z łagodnym (OBS-1) oraz z umiarkowanym (OBS-2) stopniem nasilenia OBS. Stres oksydacyjny oceniano na podstawie stężenia produktów peroksydacji lipidów (substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym - TBARS) i całkowitego stanu antyoksydacyjnego TAS w osoczu oraz aktywności dysmutazy ponadtlenkowej SOD w erytrocytach. Oceniono glikemię i parametry profilu lipidowego, obliczono wskaźniki insulinooporności/insulinowrażliwości na podstawie wybranych testów na czczo (HOMA-IR, QUICKI), dynamicznych w trakcie OGTT (indeks Matsudy, Gutt, Cederholm, Avignon) oraz wieloparametrowych (LAP, TyG, indeks McAuleya). Analizę statystyczną (program Statistica 13.3, StatSoft Inc., USA) przeprowadzono w grupie 144 mężczyzn oraz osobno w grupie OBS-1 i OBS-2 oraz w podgrupach NGT, PRE i t2DM. Przeprowadzono porównania markerów stresu oksydacyjnego, korelacje i analizę regresji wielokrotnych, oceniając związek wybranych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych z badanymi parametrami równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej. Uzyskane wyniki pozwoliły na wysunięcie następujących wniosków:

1. Nasilenie stopnia zaburzeń obturacyjnego bezdechu sennego może modyfikować przede wszystkim aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, natomiast zaburzenia glikemii – głównie stan antyoksydacyjny osocza. Każda z wyżej wymienionych patologii sprzyja nasileniu peroksydacji lipidów. Współwystępowanie OBS i hiperglikemii może potęgować kumulację produktów peroksydacji lipidów w osoczu. 2. Łagodny i umiarkowany OBS cechują się odmiennością wpływu stanu przedcukrzycowego na elementy układu antyoksydacyjnego. Jedynie u mężczyzn z łagodnym OBS, w stanie przedcukrzycowym, występuje mobilizacja SOD i TAS zabezpieczająca przed gromadzeniem TBARS w osoczu. 3. Spośród ocenianych wskaźników insulinooporności/insulinowrażliwości, wieloparametrowe wskaźniki: LAP oraz TyG najpełniej określają uwarunkowania metaboliczne stresu oksydacyjnego u mężczyzn z łagodnym i umiarkowanym OBS. 4. Współdziałanie wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego układu antyoksydacyjnego może ograniczać kumulację TBARS jedynie u pacjentów z prawidłową tolerancją glukozy i w stanie przedcukrzycowym. 5. Ocena zaburzeń glikemii powinna być standardowym elementem w trakcie procesu diagnostycznego obturacyjnego bezdechu sennego.

Pogłębienie wiedzy o patobiochemii obturacyjnego bezdechu sennego ma szansę zwiększyć skuteczność profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych.

8. Summary

The controlled production of reactive oxygen species is known to help protecting against the microorganisms during infection and contribute to physiological functions in the cell, including hormone production, vascular tension, and muscle contraction. Excessive production of these molecules leads to oxidative stress. As a result, ROS, which extremely easily reacts with other molecules, destabilizes cell biological structures (proteins, lipids, and nucleic acids). The pathological influence of ROS may lead to different disorders, including cardiovascular disease. Oxidative stress links mechanisms that result in hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, or atherosclerosis.

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common breathing disorder during sleep. Especially sleep fragmentation and hypoxia lead to cells' hypoxemia. Coexisting permanent oxidative stress activates different factors involved in lipid, glucose, vessel, and adipose tissue metabolism. Often coexisting obesity in OSA patients exacerbates these disorders. The assessment of bidirectional mechanisms between OSA and vascular and metabolic consequences may be valuable information for clinicians to screen for cardiovascular risk factors in OSA patients.

The aim of this study was to assess oxidative stress markers in OSA patients according to glycemia disorder.

The research project was approved by the Bioethics Committee of the Poznan University of Medical Sciences (resolution No. 551/16 and resolution No. 894/18 as a separate topic for the Ph.D. thesis). The study group included patients suspected of OSA enrolled in this study from July 2016 to September 2018. Finally, 144 men, non-smokers, aged: 35-75, were qualified. Patients enrolled in the study underwent detailed examination. Then they were examined using EMBLA S4000-Remlogic device and Somnologica Studio 5.0 program. The oral glucose tolerance test was performed according to the recommendations of the Polish Diabetes Association and the American Diabetes Association. The concentrations of glucose, CRP, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides were measured in fresh blood samples. The remaining measurements were performed on samples stored at -80°C (SOD, TBARS, TAS) and -20°C for insulin.

Participants were divided into three subgroups: normal glucose tolerance (NGT), prediabetes (PRE), and diabetic (t2DM). Apnea-hypopnea index (AHI) was used to choose patients with mild (OSA-1) and moderate (OSA-2) obstructive sleep apnea. The plasma concentrations of lipid peroxidation products (TBARS) and total antioxidant status (TAS), and superoxide dismutase activity (SOD) in erythrocytes, were used to determine oxidative stress. Subsequently, glycemia and lipids were analyzed. Insulin resistance/ insulin sensitivity indexes were calculated according to selected tests: HOMA, QUICKI, Matsuda Index, Gutt, Avignon Index, Cederholm Index, LAP, TyG, and McAuley Index. The statistical analysis was performed within 144 men, separately in OSA1 and OSA2 groups and NGT, PRE, t2DM subgroups. Finally, the relationship between selected cardiovascular risk factors and examined oxidative stress markers was assessed. Comparisons of oxidative stress markers, correlations, and multiple regression analysis were carried out, evaluating the impact of selected risk factors for cardiovascular diseases on the analyzed parameters of oxidative-antioxidant balance. The obtained results allowed for the following conclusions:

1. The severity of obstructive sleep apnea may mainly modify superoxide dismutase activity, while glycemic disturbances – mainly the total antioxidant status of the plasma. Each of the pathologies mentioned above promotes the intensification of lipid peroxidation. The coexistence of OSA and hyperglycemia may enhance the accumulation of lipid peroxidation products in the plasma.
2. Mild and moderate stages of OSA are characterized by different effects of prediabetes on the elements of the antioxidant system. Only in prediabetic men with mild OSA, the mobilization of SOD and TAS preventing the accumulation of TBARS in the plasma was observed.
3. Among the assessed insulin resistance /insulin sensitivity indexes, the multi-parameter indexes (LAP and TyG) most fully define the metabolic determinants of oxidative stress in men with mild and moderate OSA.
4. The cooperation of the intra- and extracellular antioxidant system may limit the accumulation of TBARS only in OSA patients with normal glucose tolerance and prediabetes.
5. The evaluation of glycemic disturbances should be a standard element in the diagnostic process of obstructive sleep apnea.

It is believed that the knowledge of underlying pathobiochemical mechanisms of obstructive sleep apnea may increase the effectiveness of cardiovascular disease prevention.

9. Bibliografia

1. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;05(03):263-276. doi:10.5664/jcsm.27497
2. R.Pływaczewski, A.Brzecka, P.Bielicki et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych, *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2013, t 81, nr 3, 221–258.
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014
4. Heinzer R, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, et al. Impact of sex and menopausal status on the prevalence, clinical presentation, and comorbidities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2018;51:29-36. doi:10.1016/j.sleep.2018.04.016
5. Patel SR. Obstructive Sleep Apnea. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):ITC81-ITC96. doi:10.7326/AITC201912030
6. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0
7. Peppard PE, Hagen EW. The Last 25 Years of Obstructive Sleep Apnea Epidemiology- and the Next 25? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):310-312. doi:10.1164/rccm.201708-1614PP
8. R.Pływaczewski, M.Bednarek, L.Jonczak, J.Zieliński: Sleep-disordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. *J. Sleep Res*. 2008; 17:73-81.
9. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2009;5(6):573-581.
10. Harris M, Glozier N, Ratnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev*. 2009;13(6):437-444. doi:10.1016/j.smrv.2009.04.001
11. Tsai JCG. Neurological and neurobehavioral sequelae of obstructive sleep apnea. *NeuroRehabilitation*. 2010;26(1):85-94. doi:10.3233/NRE-2010-0538
12. Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. In: *Obstructive Sleep Apnea in Adults*. Vol 46. Karger Publishers; 2011:1-42.
13. Voulgaris A, Archontogeorgis K, Steiropoulos P, Papanas N. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnoea syndrome and overlap syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. Published online March 17, 2020. doi:10.2174/1570161118666200318103553
14. Khalyfa A, Castro-Grattoni AL, Gozal D. Cardiovascular morbidities of obstructive sleep apnea and the role of circulating extracellular vesicles. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:175346661989522. doi:10.1177/1753466619895229

15. Bouloukaki I, Mermigkis C, Markakis M, et al. Cardiovascular Effect and Symptom Profile of Obstructive Sleep Apnea: Does Sex Matter? *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2019;15(12):1737-1745. doi:10.5664/jcsm.8074
16. Dalgaard F, North R, Pieper K, et al. Risk of major cardiovascular and neurologic events with obstructive sleep apnea among patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2020;223:65-71. doi:10.1016/j.ahj.2020.01.001
17. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, Van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(5):253-261. doi:10.1038/nrendo.2009.23
18. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1195-1205. doi:10.1183/09031936.00111208
19. Pamidi S, Tasali E. Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes: Is There a Link? *Front Neurol*. 2012;3. doi:10.3389/fneur.2012.00126
20. Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ, et al. Sleep-Disordered Breathing and Impaired Glucose Metabolism in Normal-Weight and Overweight/Obese Individuals: The Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1001-1006. doi:10.2337/dc07-2003
21. Tamura A, Kawano Y, Watanabe T, Kadota J. Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and impaired glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med*. 2008;102(10):1412-1416. doi:10.1016/j.rmed.2008.04.020
22. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2003;22(1):156-160. doi:10.1183/09031936.03.00089902
23. Myśliński W., Dybała A., Mosiewicz J., Prystupa A., Hanzlik J. Zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego u chorych z zespołem bezdechu sennego. *Wiad. Lek*. 2005;58:78–83.
24. Balcerzak J., Niemczyk K. Chirurgia głowy i szyi w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2007; 75 (supl. 1):31–34.
25. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea – Clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev*. 2013;17(5):321-329. doi:10.1016/j.smr.2012.08.002
26. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, et al. Tongue Fat and its Relationship to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1639-1648. doi:10.5665/sleep.4072
27. Nicolini A, Piroddi IMG, Barbagelata E, Barlascini C. Obesity and Breathing Related Sleep Disorders. *Obesity*. Published online 2016:131-137. doi:10.1007/978-3-319-19821-7_10
28. Oscullo G, Torres G, Campos-Rodriguez F, et al. Resistant/Refractory Hypertension and Sleep Apnoea: Current Knowledge and Future Challenges. *J Clin Med*. 2019;8(11). doi:10.3390/jcm8111872
29. Yacoub M, Youssef I, Salifu MO, McFarlane SI. Cardiovascular Disease Risk in Obstructive Sleep apnea: An Update. *J Sleep Disord Ther*. 2017;7(1). doi:10.4172/2167-0277.1000283

30. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(5):351. doi:10.1016/j.pcad.2008.08.002
31. Tykarski A, Filipiak K.J, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym- 2019 . 2019;5(1):1-86. 64385-182698-1-SM.pdf. Accessed June 6, 2021. <https://nadcisnienietetnicze.pl/sites/default/files/page-2019/64385-182698-1-SM.pdf>
32. Binko P, Wysokiński A. Obturacyjny bezdech senny i jego związek z nadciśnieniem tętniczym — wciąż aktualny temat. *Chor Serca Naczyń.* 2018;15(4):226-231.
33. Onyango AN. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/4321714
34. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The Impact of Obstructive Sleep Apnea on Metabolic and Inflammatory Markers in Consecutive Patients with Metabolic Syndrome. *PLOS ONE.* 2010;5(8):e12065. doi:10.1371/journal.pone.0012065
35. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev.* 2018;42:211-219. doi:10.1016/j.smr.2018.08.009
36. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for the Metabolic Syndrome in Patients with Obstructive Sleep Apnea. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1103944>. doi:10.1056/NEJMoa1103944
37. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25(9):735-741. doi:10.1016/j.ehj.2004.02.021
38. Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest.* 2012;142(4):935-942. doi:10.1378/chest.11-1844
39. Pahlavani M, Ramalho T, Koboziev I, et al. Adipose tissue inflammation in insulin resistance: review of mechanisms mediating anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Invest Med.* 2017;65(7):1021-1027. doi:10.1136/jim-2017-000535
40. Derosa G, Catena G, Gaudio G, D'Angelo A, Maffioli P. Adipose tissue dysfunction and metabolic disorders: Is it possible to predict who will develop type 2 diabetes mellitus? Role of markers in the progression of diabetes in obese patients (The RESISTIN trial). *Cytokine.* 2020;127:154947. doi:10.1016/j.cyto.2019.154947
41. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(2):163-177. doi:10.1016/j.beem.2013.02.005
42. Xu X, Xu J. Effects of different obesity-related adipokines on the occurrence of obstructive sleep apnea. *Endocr J.* Published online 2020. doi:10.1507/endocrj.EJ20-0036
43. Narimiya M, Yamada H, Matsuba I, Ikeda YU, Tanese T, Abe M. The effect of hypoxia on insulin and glucagon secretion in the perfused pancreas of the rat. *Endocrinology.* 1982;111(3):1010-1014. doi:10.1210/endo-111-3-1010

44. Cheng N, Cai W, Jiang M, Wu S. Effect of Hypoxia on Blood Glucose, Hormones, and Insulin Receptor Functions in Newborn Calves. *Pediatr Res*. 1997;41(6):852-856. doi:10.1203/00006450-199706000-00009
45. Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med*. 2016;25:156-161. doi:10.1016/j.sleep.2016.05.009
46. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*. 2005;9(3):211-224. doi:10.1016/j.smr.2005.01.006
47. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, et al. Intermittent Hypoxia Increases Insulin Resistance in Genetically Obese Mice. *J Physiol*. 2003;552(Pt 1):253-264. doi:10.1113/jphysiol.2003.048173
48. West SD, Groves DC, Lipinski HJ, et al. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. *Diabet Med*. 2010;27(4):423-430.
49. Ozol D, Carlioğlu A, Karamanlı H, Akgedik R, Karakurt F, Yıldırım Z. Influence of snoring on microalbuminuria in diabetic patients. *Sleep Breath*. 2011;15(3):295-300.
50. Li N, Fan Y, Zhou JP, Maimba OD, Zhang L, Li QY. Obstructive Sleep Apnea Exacerbates Glucose Dysmetabolism and Pancreatic β -Cell Dysfunction in Overweight and Obese Nondiabetic Young Adults. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2020;13:2465. doi:10.2147/DMSO.S250463
51. Resources and tools. Accessed May 20, 2021. <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/62:idf-consensus-statement-on-sleep-apnoea-and-type-2-diabetes.html>
52. Punjabi NM. Sleep-Disordered Breathing, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):521-530. doi:10.1093/aje/kwh261
53. Framnes SN, Arble DM. The Bidirectional Relationship Between Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Disease. *Front Endocrinol*. 2018;9. doi:10.3389/fendo.2018.00440
54. Ahlin S, Manco M, Panunzi S, et al. A new sensitive and accurate model to predict moderate to severe obstructive sleep apnea in patients with obesity. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32). doi:10.1097/MD.00000000000016687
55. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe. Accessed June 1, 2021. https://ptkardio.pl/wytyczne/36wytyczne_esceas_dotyczace_postepowania_w_dyslipidemiach_jak_dzieki_leczeniu_zaburzen_lipidowych_obnizyc_ryzyko_sercowonaczyniowe
56. Nadeem R, Singh M, Nida M, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome on Lipid Profile: A Meta-Regression Analysis. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 10(5):475. doi:10.5664/jcsm.3690
57. Qian Y, Yi H, Zou J, et al. Independent Association between Sleep Fragmentation and Dyslipidemia in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sci Rep*. 2016;6(1):26089. doi:10.1038/srep26089
58. Wu WT, Tsai SS, Shih TS, et al. The Association between Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Markers and Lipid Profiles. *PLoS ONE*. 2015;10(6). doi:10.1371/journal.pone.0130279

59. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2014;18(1):13. doi:10.1007/s11325-012-0760-9
60. Barcelo A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agusti AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2000;16(4):644-647.
61. Badran M, Ayas N, Laher I. Insights into obstructive sleep apnea research. *Sleep Med.* 2014;15(5):485-495. doi:10.1016/j.sleep.2014.01.009
62. Feres MC, Fonseca FAH, Cintra FD, et al. An assessment of oxidized LDL in the lipid profiles of patients with obstructive sleep apnea and its association with both hypertension and dyslipidemia, and the impact of treatment with CPAP. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):342-349. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.008
63. Firat Guven S, Turkkani MH, Ciftci B, Ulukavak Ciftci T, Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16(1):217-221. doi:10.1007/s11325-011-0492-2
64. Lui MMS, Lam JCM, Mak HKF, et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest.* 2009;135(4):950-956. doi:10.1378/chest.08-1798
65. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):824-830. doi:10.1164/rccm.200601-066OC
66. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12(3):131-140. doi:10.1159/000084844
67. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Circadian Interleukin-6 Secretion and Quantity and Depth of Sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2603-2607. doi:10.1210/jcem.84.8.5894
68. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(6):1690-1694. doi:10.1210/jcem.77.6.8263159
69. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011;12(5):3117-3132. doi:10.3390/ijms12053117
70. Libby P, Willerson JT, Braunwald E. C-reactive protein and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;351(3):295-298; author reply 295-298.
71. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004;109(21 Suppl 1):II2-10. doi:10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38
72. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1310-1320. doi:10.1056/NEJMoa1107477
73. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Takamizawa A, Kinoshita O, Kubo K. Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology.* 2006;11(1):24-31. doi:10.1111/j.1440-1843.2006.00780.x

74. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107(8):1129-1134. doi:10.1161/01.cir.0000052627.99976.18
75. Zouaoui Boudjeltia K, Van Meerhaeghe A, Doumit S, et al. Sleep apnoea-hypopnoea index is an independent predictor of high-sensitivity C-reactive protein elevation. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2006;73(2):243-246. doi:10.1159/000090201
76. Can M, Açıkgöz S, Mungan G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2006;129(2):233-237. doi:10.1378/chest.129.2.233
77. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-Reactive Protein and Sleep-Disordered Breathing. *Sleep*. 2004;27(8):1507-1517. doi:10.1093/sleep/27.8.1507
78. Taheri S, Austin D, Lin L, Nieto FJ, Young T, Mignot E. Correlates of Serum C-Reactive Protein (CRP) - No Association With Sleep Duration or Sleep Disordered Breathing. *Sleep*. 2007;30(8):991-996.
79. Łuszczewski A, Matyska-Piekarska E, Trefler J, Wawer I, Łacki J, Śliwińska-Stańczyk P. Reaktywne formy tlenu – znaczenie w fizjologii i stanach patologii organizmu. *Reumatologia*. 2007;45(5):284-289.
80. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015;20:27-45. doi:10.1016/j.smr.2014.07.003
81. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001
82. Meo SD, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/9829176
83. Nuskiewicz J, Kwiatkowska A, Majko K, Wesołowski R, Szewczyk-Golec K. Stres oksydacyjny i stan zapalny a rozwój otyłości: protekcyjne działanie melatoniny. *Probl Hig. Epidemiol*. 2017;98(3):226-232 Published online 2017:7.
84. Dean RT, Wilcox I. Possible Atherogenic Effects of Hypoxia During Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 1993;16(suppl_8):S15-S22. doi:10.1093/sleep/16.suppl_8.S15
85. Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2013;17(2):549-555. doi:10.1007/s11325-012-0718-y
86. Mechanisms and biological relevance of lipid peroxidation initiation | Chemical Research in Toxicology. Accessed May 2, 2021. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/tx00031a001>
87. Babbs CF, Steiner MG. Simulation of free radical reactions in biology and medicine: A new two-compartment kinetic model of intracellular lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 1990;8(5):471-485. doi:10.1016/0891-5849(90)90060-V
88. Zabłocka A, Janusz M. Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych. *Postepy Hig Med Dosw*. 2008;62:118-124.

89. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med.* 2007;101(8):1696-1701. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.025
90. Mokhlesi B, Temple KA, Tjaden AH, et al. The association of sleep disturbances with glycemia and obesity in youth at risk for or with recently diagnosed type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(8):1056. doi:10.1111/pedi.12917
91. Bartosz G. *Druga Twarz Tlenu. Wolne Rodniki w Przyrodzie.* wydanie drugie zmienione. Wydawnictwo Naukowe PWN; 2008:29,99-109,208-214.
92. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alex J Med.* 2018;54(4):287-293. doi:10.4314/bafm.v54i4
93. Rupérez AI, Gil A, Aguilera CM. Genetics of Oxidative Stress in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2014;15(2):3118-3144. doi:10.3390/ijms15023118
94. Perry JJP, Shin DS, Getzoff ED, Tainer JA. The structural biochemistry of the superoxide dismutases. *Biochim Biophys Acta BBA - Proteins Proteomics.* 2010;1804(2):245-262. doi:10.1016/j.bbapap.2009.11.004
95. Gałęcka E, Jacewicz R, Mrowicka M, Florkowski A, Gałęcki P. Antioxidative enzymes - Structure, properties, functions [Enzymy antyoksydacyjne - Budowa, właściwości, funkcje]. *Pol Merkuriusz Lek.* 2008;25:266-268.
96. Costa LAD, Badawi A, El-Sohehy A. Nutrigenetics and Modulation of Oxidative Stress. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(Suppl. 3):27-36. doi:10.1159/000337311
97. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.* 1994;74(1):139-162. doi:10.1152/physrev.1994.74.1.139
98. Stahl W, Sies H. Antioxidant Defense: Vitamins E and C and Carotenoids. *Diabetes.* 1997;46(Supplement 2):S14-S18. doi:10.2337/diab.46.2.S14
99. Rice-Evans C, Miller NJ. [241 Total antioxidant status in plasma and body fluids. In: *Methods in Enzymology.* Vol 234. Oxygen Radicals in Biological Systems Part D. Academic Press; 1994:279-293. doi:10.1016/0076-6879(94)34095-1
100. Tubaro F, Ghiselli A, Rapuzzi P, Maiorino M, Ursini F. Analysis of Plasma Antioxidant Capacity by Competition Kinetics. *Free Radic Biol Med.* 1998;24(7):1228-1234. doi:10.1016/S0891-5849(97)00436-X
101. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-285. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015
102. Johns MW. Reliability and Factor Analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1992;15(4):376-381. doi:10.1093/sleep/15.4.376
103. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2021. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowaniu chorych na cukrzycę. *Diabetol Prakt.* 2021;7(1).
104. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man | SpringerLink. Accessed April 29, 2021. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00280883>

105. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2402-2410. doi:10.1210/jcem.85.7.6661
106. Validation of the insulin sensitivity index (ISI0,120): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47(3):177-184. doi:10.1016/S0168-8227(99)00116-3
107. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462-1470. doi:10.2337/diacare.22.9.1462
108. Avignon A, Búgner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Inter J Obes.* 1999;23:512-517.
109. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract.* 1990;10(2):167-175. doi:10.1016/0168-8227(90)90040-Z
110. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, et al. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care.* 2001;24(3):460-464. doi:10.2337/diacare.24.3.460
111. Stanisław A. *Przystępny Kurs Statystyki w Oparciu o Program STATISTICA PL Na Przykładach z Medycyny.* 1st ed. StatSoft; 1998.
112. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014. doi:10.1093/aje/kws342
113. Bonsignore MR, Baiaumont P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med.* 2019;14. doi:10.1186/s40248-019-0172-9
114. Huang T, Lin BM, Stampfer MJ, Tworoger SS, Hu FB, Redline S. A Population-Based Study of the Bidirectional Association Between Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes in Three Prospective U.S. Cohorts. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2111-2119. doi:10.2337/dc18-0675
115. Alshehri M, Alharthi S, Alsuwat A, Alswat K. Clinical Characteristics of Type 2 Diabetics Who are at High Risk for Obstructive Sleep Apnea. *Med Arch.* 2018;72(3):249. doi:10.5455/medarh.2018.72.249-252
116. International Diabetes Federation. Diabetes atlas.2019 <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas>.
117. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care.* 42 (Suppl 1):13-28. doi:<https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
118. Bruyneel M, Kleynen P, Poppe K. Prevalence of undiagnosed glucose intolerance and type 2 diabetes in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* Published online December 14, 2019. doi:10.1007/s11325-019-01989-y
119. Hoffmann A, Natoli G, Ghosh G. Transcriptional regulation via the NF-kappaB signaling module. *Oncogene.* 2006;25(51):6706-6716. doi:10.1038/sj.onc.1209933

120. Tatti P, Strollo F, Passali D. Sleep apnea, sleep disturbance, and fasting glucose variability: a pilot study. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(3):743-748. doi:10.1177/193229681300700320
121. Torrella M, Castells I, Gimenez-Perez G, et al. Intermittent hypoxia is an independent marker of poorer glycaemic control in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2015;41(4):312-318. doi:10.1016/j.diabet.2015.01.002
122. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):507-513. doi:10.1164/rccm.200909-1423OC
123. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
124. Bastard JP, Vandernotte JM, Faraj M, et al. Relationship between the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp and a new simple index assessing insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Metab*. 2007;33(4):261-268. doi:10.1016/j.diabet.2007.02.004
125. Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F. Lipid Accumulation Product Is Associated with Insulin Resistance, Lipid Peroxidation, and Systemic Inflammation in Type 2 Diabetic Patients. *Endocrinol Metab*. 2014;29(4):443. doi:10.3803/EnM.2014.29.4.443
126. Monneret D, Tamisier R, Ducros V, et al. Glucose tolerance and cardiovascular risk biomarkers in non-diabetic non-obese obstructive sleep apnea patients: Effects of long-term continuous positive airway pressure. *Respir Med*. 2016;112:119-125. doi:10.1016/j.rmed.2016.01.015
127. Trzepizur W, Le Vaillant M, Meslier N, et al. Independent Association Between Nocturnal Intermittent Hypoxemia and Metabolic Dyslipidemia. *Chest*. 2013;143(6):1584-1589. doi:10.1378/chest.12-1652
128. Li K, Wei P, Qin Y, Wei Y. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea? *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19). doi:10.1097/MD.00000000000006850
129. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, et al. Association of Sleep Apnea Severity and Obesity with Insulin Resistance, C-Reactive Protein, and Leptin Levels in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung*. 2008;186(4):209-217. doi:10.1007/s00408-008-9082-x
130. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçüker F, Ayyıldız SN, Çankaya S. Evaluation of the Association of Sleep Apnea-Related Systemic Inflammation with CRP, ESR, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Med Sci Monit*. 2015;21:477-481. doi:10.12659/MSM.893175
131. Imani MM, Sadeghi M, Khazaie H, Emami M, Sadeghi Bahmani D, Brand S. Evaluation of Serum and Plasma Interleukin-6 Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.01343

132. Nita M, Grzybowski A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/3164734
133. Franczak A, Bil-Lula I, Sawicki G, Fenton M, Ayas N, Skomro R. Matrix metalloproteinases as possible biomarkers of obstructive sleep apnea severity – A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2019;46:9-16. doi:10.1016/j.smrv.2019.03.010
134. Trpkovic A, Resanovic I, Stanimirovic J, et al. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(2):70-85. doi:10.3109/10408363.2014.992063
135. Benhar M. Roles of mammalian glutathione peroxidase and thioredoxin reductase enzymes in the cellular response to nitrosative stress. *Free Radic Biol Med*. 2018;127:160-164. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.028
136. Miao L, St. Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(4):344-356. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018
137. Di Minno A, Turnu L, Porro B, et al. 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine levels and heart failure: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(3):201-208. doi:10.1016/j.numecd.2016.10.009
138. Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-mediated mucosal injury. *Dig Dis Sci*. 1988;33(3):6S-15S. doi:10.1007/BF01538126
139. Imani MM, Sadeghi M, Farokhzadeh F, et al. Evaluation of Blood Levels of C-Reactive Protein Marker in Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Life*. 2021;11(4). doi:10.3390/life11040362
140. Gaines J, Kong L, Li M, et al. C-reactive protein improves the ability to detect cardiometabolic risk in mild-to-moderate obstructive sleep apnea. *Physiol Rep*. 2017;5(18):e13454. doi:10.14814/phy2.13454
141. Sahlman J, Miettinen K, Peuhkurinen K, et al. The activation of the inflammatory cytokines in overweight patients with mild obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2010;19(2):341-348. doi:10.1111/j.1365-2869.2009.00787.x
142. Vgontzas AN, Li Y, He F, et al. Mild-to-moderate sleep apnea is associated with incident hypertension: age effect. *Sleep*. 2019;42(4):zsy265. doi:10.1093/sleep/zsy265
143. Dziągielewska-Gęsiak S, Wysocka E, Michalak S, Nowakowska-Zajdel E, Kokot T, Muc-Wierzoń M. Role of Lipid Peroxidation Products, Plasma Total Antioxidant Status, and Cu-, Zn-Superoxide Dismutase Activity as Biomarkers of Oxidative Stress in Elderly Prediabetics. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:1-8. doi:10.1155/2014/987303
144. Gupta RK, Patel AK, Kumari R, et al. Interactions between Oxidative Stress, Lipid Profile and Antioxidants in Breast Cancer: A Case Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(12):6295-6298. doi:10.7314/APJCP.2012.13.12.6295
145. Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13(1):39-75. doi:10.1089/ars.2009.2733

146. Hackenhaar FS, Martinez D, Medeiros TM, et al. Oxidized-LDL and Paraoxonase-1 As Biomarkers of Coronary Artery Disease in Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Curr Med Chem*. 2012;19(25):4359-4366. doi:10.2174/092986712802884312
147. Passaro A, Vigna GB, Romani A, et al. Distribution of Paraoxonase-1 (PON-1) and Lipoprotein Phospholipase A2 (Lp-PLA2) across Lipoprotein Subclasses in Subjects with Type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/1752940
148. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, et al. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:770-774.
149. Hopps E, Presti RL, Montana M, Canino B, Calandrino V, Caimi G. Analysis of the correlations between oxidative stress, gelatinases and their tissue inhibitors in the human subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2015;66(6):803-810.
150. Peres BU, Allen AH, Shah A, et al. Obstructive Sleep Apnea and Circulating Biomarkers of Oxidative Stress: A Cross-Sectional Study. *Antioxidants*. 2020;9(6):476. doi:10.3390/antiox9060476
151. Campos-Rodriguez F, Asensio-Cruz MI, Cordero-Guevara J, et al. Effect of continuous positive airway pressure on inflammatory, antioxidant, and depression biomarkers in women with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2019;42(10):zsz145. doi:10.1093/sleep/zsz145
152. Alzoghaibi MA, BaHammam AS. The effect of one night of continuous positive airway pressure therapy on oxidative stress and antioxidant defense in hypertensive patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(2):499-504. doi:10.1007/s11325-011-0531-z
153. Sales LV, Bruin VMS de, D'Almeida V, et al. Cognition and biomarkers of oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Clin Sao Paulo Braz*. 2013;68(4):449-455. doi:10.6061/clinics/2013(04)03
154. Wysocka E, Cofta S, Piorunek T, Dziegielewska-Gesiak S, Bryl W, Torlinski L. Blood antioxidant status, dysglycemia and obstructive sleep apnea. *Adv Exp Med Biol*. 2013;756:121-129. doi:10.1007/978-94-007-4549-0_16
155. Cofta S, Winiarska HM, Płóciniczak A, et al. Oxidative Stress Markers and Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1222:27-35. doi:10.1007/5584_2019_433
156. Moustafa SR. Association of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and xanthine oxidase with incidence of bladder cancer. *Cancer Res J*. 2015;3(2):17-27.
157. Utanğaç MM, Yeni E, Savaş M, et al. Paraoxonase and arylesterase activity in bladder cancer. *Turk J Urol*. 2017;43(2):147-151. doi:10.5152/tud.2017.89411
158. Hopps E, Canino B, Calandrino V, Montana M, Lo Presti R, Caimi G. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(24):3773-3778.
159. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for Lipid Peroxidation in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2004;27(1):123-128. doi:10.1093/sleep/27.1.123

160. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
161. PASSALI D, CORALLO G, YAREMCHUK S, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Stress Ossidativo Nei Pazienti Con Diagn Sindrome Delle Apnee Ostruttive Notturme*. 2015;(6):420-425. doi:10.14639/0392-100X-895
162. Katsoulis K, Kontakiotis T, Spanogiannis D, et al. Total antioxidant status in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities: the role of the severity of the disease. *Sleep Breath*. 2011;15(4):861-866. doi:10.1007/s11325-010-0456-y
163. Barcelo A. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2006;27(4):756-760. doi:10.1183/09031936.06.00067605
164. Cofta S, Wysocka E, Michalak S, Piorunek T, Batura-Gabryel H, Torlinski L. Endothelium-derived markers and antioxidant status in the blood of obstructive sleep apnea males. *Eur J Med Res*. 2009;14 Suppl 4:49-52. doi:10.1186/2047-783x-14-s4-49
165. Cofta S, Wysocka E, Piorunek T, Rzymkowska M, Batura-Gabryel H, Torlinski L. Oxidative stress markers in the blood of persons with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. 2008;59 Suppl 6:183-190.
166. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med*. 2003;4(3):225-228. doi:10.1016/S1389-9457(02)00253-8
167. Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670-676. doi:10.1164/ajrccm.165.5.2103001
168. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *Eur Respir J*. 2014;43(1):145-155. doi:10.1183/09031936.00126712
169. Polonis K, Becari C, Chahal CAA, et al. Chronic Intermittent Hypoxia Triggers a Senescence-like Phenotype in Human White Preadipocytes. *Sci Rep*. 2020;10(1):6846. doi:10.1038/s41598-020-63761-7
170. Joyeux-Faure M, Tamsier R, Baguet JP, et al. Response to Statin Therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:423120. doi:10.1155/2014/423120

10. Opinia Komisji Bioetycznej



UNIwersYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 551/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1934 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 843); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 25 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010, nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010, nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 431); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 9 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu **05 maja 2016 r.**

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

dr hab. Ewa Wysocka, dr hab. Szczepan Cofa

Miejsce prowadzenia badań:

Zakład Biochemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Główni badacze:

lek. med. Alicja Płóciniczak, lek. med. Hanna Winiarska

Członkowie zespołu badawczego:

prof. dr hab. Halina Batura- Gabryel, dr hab. Tomasz Piorunek, dr
Magdalena Kostrzewska, lek. Monica von Steiner- Sieniewicz, mgr
Tomasz Trafas, dr Alicja Brożek, Mikołaj Michalik

Temat badań:

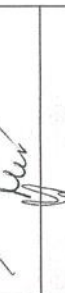
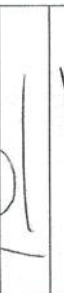
„Metaboliczne aspekty diagnostyki i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Zastępca Przewodniczącego Komisji

prof. dr hab. Janusz Wiśniewski

Podpisy członków Komisji Bioetycznej podejmujących Uchwałę nr 551/Ak. z dnia 05.05.2016r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy	Podpis
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UMP, ZOZ MSWiA, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań.	
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, 61-614 Poznań.	
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań	
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Kancelaria Rady Prawnego, dr Krystyna Babiak, ul. Czartoria 1/2, 61-102 Poznań.	
5.	prof. dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
6.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Pediatrii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
7.	mgr Krystyna Malingier	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
8.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UMP, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań.	
9.	prof. dr hab. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań.	
10.	prof. dr hab. Wojciech Szluzewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
11.	prof. dr hab. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
12.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UMP, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań.	
13.	prof. dr hab. Joanna Twarowska-Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
14.	ks. prof. dr hab. Jerzy Troska	teologia, etyka	Wydział Teologiczny UAM, ul. Wieżowa 2/4, 61-111 Poznań.	
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji im. Mieszka I w Poznaniu, ul. Bułgarska 55, 60-520 Poznań.	



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Stomatologicum

ul. Bukowska 70

60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36

www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 894/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 125 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. I w sprawie wzorów wniosków związanych z badaniem klinicznym wyrobu medycznego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017r. poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 409); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską – Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 06 września 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownicy projektu: dr hab. Ewa Wysocka
dr hab. Szczepan Coffa

Miejsce prowadzenia badań:
Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Główni badacze: lek. Alicja Płóćciniczak, lek. Hanna Winiarska

Członkowie zespołu badawczego: lek. Alicja Płóćciniczak

Temat badań:
„Metaboliczne aspekty diagnostyki i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu”.

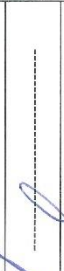
Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu poprawek wprowadzonych do powyższego badania, polegających na zmianie składu zespołu badawczego oraz miejsca prowadzenia badań (jak wyżej). Komisja wydała pozytywną opinię o wydzieleniu tematu rozprawy doktorskiej lek. Alicji Płóćciniczak pt.: „Ocena wybranych metabolicznych uwarunkowań stresu oksydacyjnego u pacjentów z zaburzeniami oddychania w czasie snu”, zgodnie z Aneks nr 1 z dnia 06.09.2018r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 551/16 z dnia 05.05.2016r.

Metodyka pozostaje bez zmian.

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

Podpisy członków Komisji Bioetycznej podejmujących Uchwałę nr 894/18 z dnia 06.09.2018r.

Lp.	Imię i Nazwisko	Specjalność	Miejsce Pracy	Podpis
1.	Przewodniczący Komisji prof. dr hab. Paweł Chęciński	chirurgia ogólna, naczyniowa i angiologia	Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej oraz Angiologii UMP, ZOZ MSWiA, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań.	
2.	Z-ca Przewodniczącego Komisji prof. dr hab. Janusz Wiśniewski	filozof	Wydział Nauk Politycznych i Dziennikarstwa UAM, ul. Umultowska 89A, 61-614 Poznań.	
3.	prof. dr hab. Zygmunt Adamski	dermatologia i wenerologia	Katedra i Klinika Dermatologii UMP, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań	
4.	dr Krystyna Babiak	prawnik	Kancelaria Radcy Prawnego, dr Krystyna Babiak, ul. Czartoria 1/2, 61-102 Poznań.	
5.	ks. prof. UAM dr hab. Andrzej Bohdanowicz	teologia	Wydział Teologiczny Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu, ul. Wieszowa 2/4, Poznań	
6.	prof. dr hab. Maciej Krawczyński	genetyka kliniczna, okulistyka	Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
7.	mgr Jolanta Łojko-Kołodziejczak	pielęgniarka	Pielęgniarka Oddziałowa Izby Przyjęć Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
8.	mgr Krystyna Malinger	farmaceuta	Apteka Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
9.	prof. dr hab. Andrzej Marszałek	patomorfologia	Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów UMP, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań.	
10.	prof. dr hab. Maciej Owecki	choroby wewnętrzne, endokrynologia	Zakład Zdrowia Publicznego UMP, ul. Dąbrowskiego 79, 60-529 Poznań.	
11.	prof. dr hab. Wojciech Szluzewski	pediatria, neurologia dziecięca, choroby zakaźne	Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UMP, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.	
12.	prof. dr hab. Robert Spaczyński	ginekologia i położnictwo	Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu UMP, ul. Polna 33, 60-535 Poznań.	
13.	dr med. Piotr Tomczak	onkologia kliniczna, radioterapia	Klinika Onkologii UMP, ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznań.	
14.	prof. dr hab. Joanna Twarowska-Hauser	psychiatria	Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Genetyki w Psychiatrii UMP, ul. Rokietnicka 8, 60-806 Poznań.	
15.	prof. dr hab. Henryk Wysocki	choroby wewnętrzne, kardiologia	Wyższa Szkoła Pedagogiki i Administracji im. Mieszka I w Poznaniu, ul. Bułgarska 55, 60-320 Poznań.	