



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ

ДАНИЕЛА КРАСИМИРОВА МИЛЕТИЕВА

КОСТЕН МЕТАБОЛИЗЪМ И ФРАКТУРЕН РИСК
ПРИ ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на образователна и научна степен „доктор”
по научна специалност 03.01.13 – *Вътрешни болести*

Научен ръководител:

Проф. д-р Венцислава Пенчева-Генова, дм

София, 2024

Дисертационният труд е **131** стандартни машинописни страници, съдържа **59** таблици и **12** фигури. Литературната справка включва **277** заглавия – на кирилица **7** и **270** на латиница.

Изследванията, свързани с дисертацията и проследяването на пациентите, са извършени в Клиниката по пропедевтика на вътрешни болести на УМБАЛ “Александровска“ при Медицинския университет – София.

Дисертантът е лекар и асистент в КПВБ на УМБАЛ “Александровска“, МУ – София.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от Катедрен съвет на Катедра по „Пропедевтика на вътрешни болести“ – МУ – София.

Научно жури:

1. Проф. д-р Огнян Борисов Георгиев, дм
2. Проф. д-р Емил Иванов Манов, дм
3. Проф. д-р Диана Петкова Господинова-Вълкова, дм
4. Доц. д-р Павлина Цветкова Николова-Глоговска, дм
5. Доц. д-р Динко Генчев Вълев, дм

Резервни членове:

1. Проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм
2. Проф. д-р Димо Митев Димов, дм

Материалите по защитата са на разположение в канцеларията на КПВБ при МУ – София.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на **07.03.2024** г. От **12 ч.** в **Учебна зала № 1** на **КПВБ** при **МУ – София**.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	4
Увод	5
Цел и задачи	6
Материал и методи	7
Резултати	15
Обсъждане	54
Диагностично-терапевтичен алгоритъм за поведение при пациенти с ОСА и повишен фрактурен риск.....	87
Заклучение.....	88
Изводи.....	89
Приноси.....	90
Публикации, участия в конгреси и проекти, свързани с дисертационния труд	91

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

На кирилица

Витамин D	– 25-дихидрокси витамин D3; 25(OH)2 вит. D3
ИТМ	– индекс на телесна маса
КМП	– костна минерална плътност
ОП	– остеопороза
ОСА	– обструктивна сънна апнея

На латиница

АHI	– apnea/hypopnea index
CPAP	– continuous positive airway pressure
DXA	– dual-energy X-ray absorptiometry; двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия
ESS	– Epworth Sleepiness Scale
FRAX	– Fracture Risk Assessment Tool
HbA1c	– hemoglobin A1c; гликиран хемоглобин
НОМА-IR	– homeostasis model for the assessment of insulin resistance
IRI	– immunoreactive insulin
NREM	– non-REM, non-rapid eye movements sleep
OMORT	– One-Minute Osteoporosis Risk Test
PTH	– parathyroid hormone; паратиреоиден хормон
RANK/RANKL	– receptor activator of NF-κB/receptor activator of nuclear factor-κB ligand
REM	– rapid eye movements sleep
TNF-α	– tumor necrosis factor α
VFR	– Visceral fat rate; коефициент на висцерална мастна тъкан

УВОД

Обструктивната сънна апнея (ОСА) се среща при около 4% от мъжете и 2% от жените на средна възраст. Честотата на заболяването нараства поради увеличаване на затлъстяването и стареенето на населението. Дългосрочните последици от ОСА включват метаболитни и ендокринни нарушения, повишен сърдечно-съдов риск, увеличаване на заболяемостта, смъртността и здравните разходи.

Влиянието на ОСА върху костния метаболизъм и ендокринната хомеостаза е обект на редица изследвания. Доказано е, че ОСА е рисков фактор за остеопороза и повишен фрактурен риск. Връзката костна минерална плътност и ОСА не е напълно изяснена. Резултатите от проучванията, проведени до момента, са противоречиви. Много колективи доказват промени в костната плътност и повишен риск от фрактури при лицата със сънна апнея. Според други автори ОСА има протективна роля върху костта.

Широкото разпространение на обструктивната сънна апнея и коморбидните състояния налага подробното изучаване на клиничните и терапевтичните аспекти на проблема и активно търсене на патогенетични връзки между тях. За постигането на добър терапевтичен ефект са необходими интердисциплинарен подход и прецизна екипна работа.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Да се оценят костният метаболизъм и фрактурният риск при пациенти с новодиагностицирана ОСА и да се проследи ефектът от лечение с СРАР.

За изпълнение на поставената цел са дефинирани следните задачи:

1. Да се оценят показателите на костния метаболизъм (витамин D, РТН, остеокалцин, betacrosslaps) при лицата с новодиагностицирана ОСА и да се сравнят с тези при контролната група лица.

2. Да се потърси зависимост между показателите на костния метаболизъм при ОСА и затлъстяването, въглехидратната и липидната обмяна.

3. Да се анализират връзките между показателите на костния метаболизъм и основните полисомнографски характеристики при лицата с ОСА (АHI, архитектоника на съня, средна и най-ниска нощна сатурация и др.).

4. Да се изследва КМП при пациенти с новодиагностицирана ОСА и да се сравни с контролната група лица.

5. Да се определят рисковите фактори за остеопороза и да се оцени фрактурният риск (FRAX) при пациенти с новодиагностицирана ОСА и при контроли, като се съпоставят получените резултати.

6. Да се отчете ефектът на терапията с СРАР върху маркерите на костния метаболизъм при пациенти с ОСА за едногодишен период на лечение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

МАТЕРИАЛ

Проспективно проучване, проведено за периода февруари 2016 г. – юни 2017 г. Пациентите са подбрани на случаен принцип след проведена нощна полисомнография (ПСГ) в Лабораторията по сънна апнея към Клиника по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ “Александровска“, гр. София. В проучването са включени общо 197 лица на средна възраст 54.125 ± 11.39 г., от които 153-ма мъже и 44 жени. Участниците са разделени в две групи – болни с новодиагностицирана ОСА и контролна група без ОСА.

Групата с ОСА включва 130 лица на средна възраст 55.09 ± 9.61 г., от които 106 са мъже и 24 – жени (81.5%/18.5%).

Контролната група включва 67 лица без ОСА, които са подбрани на случаен принцип сред общата популация. Средната възраст в групата е 53.16 ± 13.18 г., като съотношението мъже/жени е 47/20 (70.1%/29.9%).

Включващи критерии в групата с ОСА:

- ✓ лица над 18-годишна възраст
- ✓ новодиагностицирана ОСА
- ✓ не е провеждано лечение с СРАР.

Включващи критерии в контролната група без ОСА:

- ✓ лица над 18-годишна възраст
- ✓ без ОСА, изключена чрез нощна пулсоксиметрия.

Изключващи критерии за участие в проучването:

- ✓ възпалителни или злокачествени заболявания на дихателната система;
- ✓ пациенти с предшестващо лечение с СРАР;
- ✓ пациенти на антирезорбтивна терапия или суплементация с витамин D;
- ✓ бременни жени;

- ✓ пациенти, работещи на смени;
- ✓ сърдечно-съдови заболявания – сърдечна недостатъчност III или IV клас по NYHA, нестабилна ангина пекторис, остър миокарден инфаркт, остри мио-, ендо- или перикардити, неконтролирана артериална хипертония;
- ✓ гастроинтестинални заболявания – автоимунни заболявания на червата, декомпенсирана чернодробна цироза;
- ✓ хронично бъбречно заболяване \geq 3а стадий;
- ✓ имunosупресирани пациенти (с неоплазми, след органна трансплантация, СПИН, хематологични заболявания, на биологична терапия);
- ✓ декомпенсирани ендокринни заболявания – тиреотоксикоза, синдром на Кушинг, хиперпролактинемия и др.;
- ✓ пациенти с алкохолна или наркотична зависимост, тежки психични заболявания;
- ✓ отказ от подписване на информирано съгласие за участие в проучването.

Всички участници са включени доброволно след подписване на писмено информирано съгласие. В него са описани всички процедури, включително и изключващите критерии.

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

1. Клинични методи

От всички участници в проучването са събрани демографски и антропометрични данни – възраст, пол, ръст, тегло, индекс на телесната маса, обиколка на шията. ИТМ е определен по формулата: телесно тегло/ръст² (kg/cm²).

В зависимост от стойностите на ИТМ, съгласно Световната здравна организация, телесното тегло е разпределено в различни категории (табл. 1).

Таблица 1. Разпределение на телесното тегло според ИТМ

	ИТМ (kg/m²)
Поднормено тегло	Под 18.5
Нормално тегло	18.5-24.9
Наднормено тегло	25-29.9
Затлъстяване 1 ст.	30-34.9
Затлъстяване 2 ст.	35-39.9
Затлъстяване 3 ст.	Над 40

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса

2. Лабораторни изследвания

От всички участници в проучването сутрин, между 07:00 и 09:00, е взета венозна кръв 20 ml на гладно при спазване на правилата за асептика и антисептика. Епруветките са центрофугирани на 2700 W за 10 минути. Кръвният анализ включва изследване на хематологични (пълна кръвна картина) и биохимични показатели – кръвна захар на гладно, гликиран хемоглобин (HbA1c), общ холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди, пикочна киселина, алкална фосфатаза, серумен калций; хормонални изследвания – имунореактивен инсулин (IRI), витамин D, PTH, betacrosslaps, остеокалцин. Лабораторните изследвания са извършени в Централната клинична лаборатория на УМБАЛ "Александровска" – София, чрез анализатор апарат Cobas 6000 I Elecsys2010.

Изследването на витамин D, PTH, betacrosslaps, остеокалцин в серум се осъществява чрез тест, основан на сандвичев принцип. При първото инкубиране се използват 15 µl серум, който се инкубира с биотинолирано моноклонално специфично анти тяло и моноклонално специфично анти тяло, белязано с рутениев комплекс. Образува се сандвичев комплекс. При второто инкубиране се добавят покрити със стрептавидин частици. Комплексът се свързва с твърдата база посредством взаимодействието

стрептавидин-биотин. Реакционната смес се аспирира в измерителната клетка, където микрочастиците се улавят магнитно на повърхността на електрода. След това несвързаните вещества се отстраняват с ProCell. Прилагането на напрежение след това намалява хемилуминисцентната емисия, която се измерва с фотомножител. Резултатите се определят с калибрационна крива, която се генерира от анализатора чрез 2-точкова калибрация, и еталонна крива, взета от баркода на реактива. Използвани са реактиви на фирмата Roche.

Определените стандартизирани референтни стойности са, както следва:

- за 25(ОН) витамин D: 80-200 nmol/l;
- за PTH: 1.6-6.9 pmol/l;
- за betacrosslaps: за пременопаузални жени 0.010-0.57 ng/ml; за постменопаузални жени 0.22-1.0; за мъже 0.010-0.600 ng/ml;
- за остеокалцин: жени в пременопауза 11-43 ng/ml; жени в менопауза 15-46 ng/ml; мъже 14-24 ng/ml.

3. Инструментални изследвания

3.1. Стандартна 12-канална електрокардиограма (ЕКГ)

При всички пациенти е направена ЕКГ. Изследването е проведено в легнало положение след 15 минути покой. Използван е апарат Mortara ELI 280 при скорост на движение на хартията 25 mm/s и усилване 1 mm = 10 mV.

3.2. Полисомнография (ПСГ)

При всички пациенти от групата с ОСА е проведен нощен полисомнографски запис (от 21 ч. вечерта до 06 ч. на следващата сутрин) в Лаборатория по сънна апнея, Клиника по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ “Александровска” – София. Полисомнографията включва мониториране на мозъчната актив-

ност (електроенцефалография – ЕЕГ), движенията на очите (електроокулография – ЕОГ), мускулната активност (електромиография – ЕМГ), сърдечния ритъм (електрокардиография – ЕКГ), проходимостта на въздухоносните пътища, пулсоксиметрия.

Като *апнея* се дефинира редукция $\geq 90\%$ на ороназалния въздушен поток с продължителност ≥ 10 s и десатурация $\geq 4\%$. Липсата на движения в областта на гръдния кош и корема определя апнеята като централна, докато наличието на дихателни движения при редукция $\geq 90\%$ на въздушния поток определя епизода като обструктивен тип апнея.

Като *хипопнея* се определя намаление на въздушния поток $\geq 30\%$ с продължителност ≥ 10 s, което е свързано с десатурация на кислорода $\geq 3\%$ или последващо събуждане.

ОСА е диагностицирана съгласно критериите на Международната класификация на нарушенията на съня (ICSD-2), предложена от Американската академия по медицина на съня (AASM). В зависимост от апнея-хипопнея индекса (AHI) сънната апнея се класифицира като лека – AHI 5-15; средна – AHI 15-30, и тежка – AHI > 30 .

3.3. *Нощна пулсоксиметрия*

Нощната пулсоксиметрия е използвана като скринингов метод при контролната група, за изключване на ОСА. Осъществена е чрез комбиниран перкутанен пулсоксиметър и капнограф за измерване и записване на кислородната сатурация и въглеродния диоксид в издишвания въздух. Използван е апарат Medair LS1-9R, като изследването е извършено в Клиниката по пропедевтика на вътрешните болести към УМБАЛ “Александровска”.

3.4. *Биоелектричен импеданс анализ (боди импеданс)*

Боди импеданс е метод за изчисляване на телесния състав – процентен състав на вода, мастна и мускулна маса, основан на различното съпротивление и проводимост на тъканите. Измерването е

извършено в Клиниката по пропеедвтика на вътрешните болести, УМБАЛ “Александровска”, на апарат TANITA DC-430MA.

3.5. Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA)

Изследването е осъществено в Отделението по костна денситометрия и костни метаболитни заболявания на УМБАЛ “Александровска” на апарат Stratos OR. DXA е рентгенов метод за измерване абсорбцията на рентгеновите лъчи в тъкани с различна плътност. За стандартизиране на получените данни се използват две скали:

- **T-score** – броят на стандартните отклонения над или под средната КМП за нормалната млада популация от същия пол;
- **Z-score** – броят на стандартните отклонения над или под средната КМП, определена като норма за същия пол и същата възраст.

КМП се измерва в проксималния край на бедрената кост и в лумбалния гръбнак (L1-L4), като абсолютните ѝ стойности се представят в g/cm^2 . Според резултатите от автоматично изчислени T-score на КМП за бедрената кост и гръбначния стълб, пациентите са класифицирани в три групи съгласно критериите на Световната здравна организация (СЗО, 1994 г.):

- здрави лица – нормална КМП; T-score > -1.0 SD
- остеопения (T-score \leq -1.0 и > -2.5 SD)
- остеопороза (T-score \leq -2.5 SD).

4. Тестови изследвания

4.1. Скала за сънливост на Epworth (The Epworth Sleepiness Scale)

При всички пациенти е направена количествена оценка на дневната сънливост чрез стандартизирана българска версия на въпросника Epworth Sleepiness Scale (ESS). Въпросникът е стандар-

тизиран и служи като метод за измерване на дневна сънливост. Състои се от 8 твърдения, всяко от които се оценява с 4-точкова скала. Максималният сбор точки в теста е 24. Сбор над 10 точки показва клинично изявена сънливост и корелира с тежестта на ОСА.

4.2. Програма FRAX

При всички пациенти е приложена програмата FRAX – калкулатор за оценка на фрактурния риск. Програмата се основава на стратегията за „откриване на отделен случай“, която се базира на клиничните рискови фактори за остеопороза. Калкулаторът отчита възрастта, пола, телесното тегло и ръста, наличието на предшестваща фрактура, наследствеността за бедрени фрактури, тютюнопушенето, приема на алкохол и глюкокортикоиди, наличието на ревматоиден артрит или вторична остеопороза, както и КМП на бедрена шийка от остеометрията. Резултатът е изчислената 10-годишна вероятност за фрактура на бедрото или за голяма остеопоротична фрактура (клинична фрактура на гръбначния стълб, бедрото, предмишницата и раменната кост) (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>).

4.3. Модифициран едноминутен тест за оценка на риска от остеопороза (modified International Osteoporosis Foundation's One-Minute Osteoporosis Risk Test; OMORT)

Модифицираният едноминутен тест за оценка на риска от остеопороза е скринингов тест от 15 въпроса с посочени отговори, оценени различно. При сбор от 6 или повече точки е налице риск от остеопороза, като е необходимо по-нататъшно изследване и измерване на костната минерална плътност на DXA апарат.

5. Статистически методи

Обработката на резултатите е извършена чрез IBM SPSS Statistics v.19.

Характеристиките на изследваната популация се отчитат като средни стойности \pm SD. Използвани са параметрични или непараметрични тестове за непрекъснатите променливи, t-тест на Student за сравняване на нормално разпределени променливи. Извършени са корелационен анализ на Pearson за оценка на връзката между параметрите и логистичен регресионен анализ за определяне значимостта на рисковите фактори за фрактури. Постоянните променливи са оценени чрез използване на χ^2 тест, а непрекъснатите променливи – с тест на Kruskal-Wallis. Всички отчетени p-стойности са двустранни, със значимост, зададена за $p \leq 0.05$.

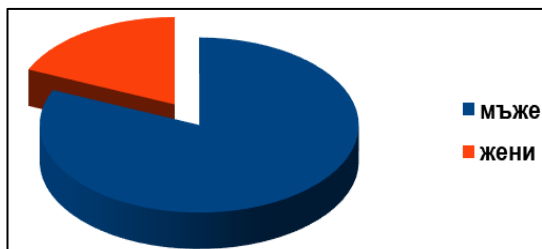
РЕЗУЛТАТИ

1. Антропометрични данни

1.1. Пациенти с ОСА

Пациентите от изследваната група с ОСА са 130, като от тях 24 са жени (18.5%) и 106 – мъже (81.5%). Разпределението на пациентите по пол е представено на фиг. 1.

В табл. 2 са представени основните антропометрични показатели при пациентите с ОСА. Средната възраст на пациентите с ОСА е 55.09 ± 9.61 години (табл. 2).



Фиг. 1. Разпределение на болните с ОСА по пол

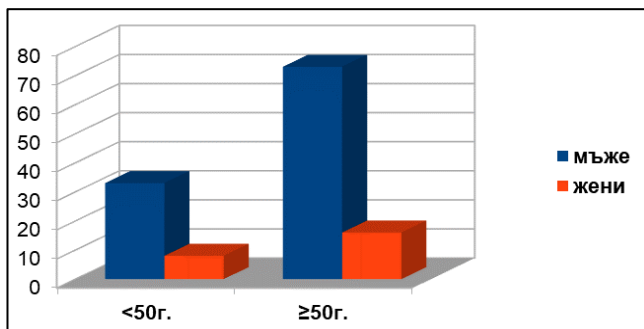
Таблица 2. Основни антропометрични показатели при пациентите с ОСА

	Средна	Стандартно отклонение	N	Минимална	Максимална
Възраст – год.	55.09	9.61	130	26	78
ИТМ – kg/m ²	42.26	7.91	130	28.7	68.7
VFR	24.04	8.36	130	23	48
Мускулна маса – kg	70.1	11.9	130	40.7	81.9
Шия – cm	48.37	5.02	130	30	75

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса, VFR – visceral fat rate

Мъжете под 50-годишна възраст са 33-ма (31.13%) от изследваните, а ≥ 50 -годишна възраст – 73-ма (68.87%). Жените под

50-годишна възраст са 8 (33%), а ≥ 50 -годишна възраст – 16 (66%) (фиг. 2).



Фиг. 2. Разпределение на лицата с ОСА по възраст и пол

Средният ИТМ в групата с ОСА е $42.26 \pm 7.91 \text{ kg/m}^2$, като пациентите са с изразена висцерална мастна тъкан. Средната обиколка на шията в тази група е $48.37 \pm 5.02 \text{ cm}$ (табл. 2).

Разпределението на пациентите с ОСА според ИТМ е показано в табл. 3. В групата с ОСА няма пациенти с нормален ИТМ. С наднормено тегло са 3-ма пациенти (2.3%), а с първа или втора степен затлъстяване са 19 (14.6%) и съответно 32-ма пациенти (24.6%). В тази група 76 пациенти (58.5%) са с високостепенно затлъстяване (ИТМ $> 40 \text{ kg/m}^2$) (табл. 3).

Таблица 3. Разпределение на пациентите с ОСА според ИТМ

ИТМ	n	%
Наднормено тегло (25-30 kg/m^2)	3	2.3%
Затлъстяване 1 ст. (30-35 kg/m^2)	19	14.6%
Затлъстяване 2 ст. (35-40 kg/m^2)	32	24.6%
Затлъстяване 3 ст. ($> 40 \text{ kg/m}^2$)	76	58.5%

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса

Сравнение на антропометричните показатели по пол в групата с ОСА е представено в табл. 4.

Таблица 4. Сравнение на антропометричните показатели по пол в групата с ОСА

Пациенти с ОСА	Мъже (n – 106)	Жени (n – 24)	p
Възраст – г., \pm SD	54.87 \pm 9.4	56.08 \pm 10.65	0.675
ИТМ – kg/m ² , \pm SD	42.076 \pm 7.88	43.10 \pm 8.16	0.783
VFR, \pm SD	25.69 \pm 8.21	17.53 \pm 5.31	< 0.001*
Шия – cm, \pm SD	49.13 \pm 4.63	44.87 \pm 5.36	< 0.03*

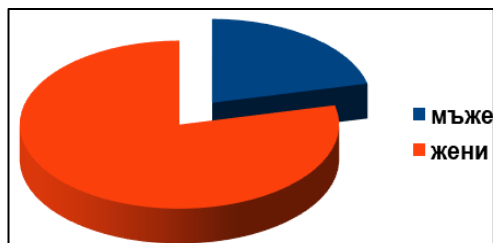
Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса, VFR – visceral fat rate

*p < 0.05

Статистически значима разлика се установява във висцералната мастна тъкан (VFR; норма до 13; p < 0.001) и обиколката на шията (p < 0.03) между двата пола.

1.2. Контролна група лица без ОСА

Контролната група се състои от 67 лица без ОСА. Мъжете са 47 (70.1%), а жените – 20 (29.9%) (фиг. 3).



Фиг. 3. Разпределение по пол на лицата в контролната група

Пациентите в контролната група са на средна възраст 53.16 ± 13.18 г. Мъжете под 50-годишна възраст са 22-ма (46.8% от изследваните), а над 50 г. – 25 (53.2%). Жените под 50-годишна възраст са 4 (20%), а над 50-годишна възраст – 16 (80%).

От антропометричните показатели при лицата без ОСА се установява наднормено тегло – ИТМ 26.54 ± 3.75 kg/m². Основните антропометрични показатели при участниците от контролната група без ОСА са представени в табл. 5.

Таблица 5. Основни антропометрични показатели при участниците в контролната група

	Средна	Стандартно отклонение	N	Минимална	Максимална
Възраст – години	53.16	13.18	67	26	81
ИТМ – kg/m ²	26.54	3.75	67	18.3	43.5
VFR	9.17	4.3	67	3	19
Мускулна маса – kg	48.8	13.7	67	35	70.5
Шия – cm	38.88	3.015	67	30	47

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса, VFR – visceral fat rate

В табл. 6 са показани антропометричните показатели на контролната група, разпределени по пол. В контролната група VFR е в границите на допустимите норми (VFR норма до 13), като се запазва тенденцията за по-високи нива при мъжете (мъже – 11.1 ± 4.46, спрямо жени – 6.75 ± 2.712), без разликата да е статистически значима.

При сравнение на антропометричните показатели между двете групи – ОСА и контролна група, статистически значима разлика се установява по отношение на ИТМ, VFR, мускулната маса и обиколката на шията ($p < 0.001$ за всички) (табл. 7).

Таблица 6. Сравнение на антропометрични показатели по пол в контролната група

Контролна група	Мъже (n = 47)	Жени (n = 20)	p
Възраст – г, \pm SD	51.8936 \pm 13.28	56.15 \pm 12.75	0.328
ИТМ – kg/m ² , \pm SD	27.48 \pm 3.56	24.34 \pm 3.31	0.245
VFR, \pm SD	11.10 \pm 4.46	6.75 \pm 2.712	0.706
Шия – cm, \pm SD	39.61 \pm 2.98	37.20 \pm 2.42	0.650

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса, VFR – visceral fat rate

Таблица 7. Сравнение на антропометричните показатели на групата с ОСА спрямо контролна група

	ОСА	Контролна група	p
Възраст – години, \pm SD	55.09 \pm 9.611	51.89 \pm 13.28	0.051
Пол/мъже	106	47	0.074
ИТМ – kg/m ² , \pm SD	42.260 \pm 7.9083	27.48 \pm 3.56	< 0.001*
VFR, \pm SD	24.04 \pm 8.364	11,1 \pm 4,46	< 0.001*
Мускулна маса – kg, \pm SD	70.1 \pm 11.9	48.8 \pm 13.7	< 0.001*
Шия (ш) – cm, \pm SD	48.37 \pm 5.023	39.6 \pm 2.98	< 0.001*

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса, VFR – visceral fat rate; *p < 0.05

2. Анализ на полисомнографските резултати в групата с ОСА

Според стойностите на АНІ, получени от полисомнографското изследване, пациентите с ОСА са разпределени в три групи – лека, среднотежка и тежка ОСА (табл. 8).

Поради малкия брой в групите, за нуждите на статистическия анализ пациентите с лека и умерена степен на ОСА са обединени

в една обща група от 27 пациенти (представляваща 20.77% от изследваните).

Разпределението на пациентите в групата с лека и умерена ОСА спрямо тежка ОСА по пол е представено в табл. 9.

Таблица 8. Разпределение на пациентите според тежестта на ОСА

Тежест на ОСА	N	%
Лека (АНИ 5-14.9)	8	6.15%
Среднотежка (АНИ 15-30)	19	14.62%
Тежка (АНИ > 30)	103	79.23%

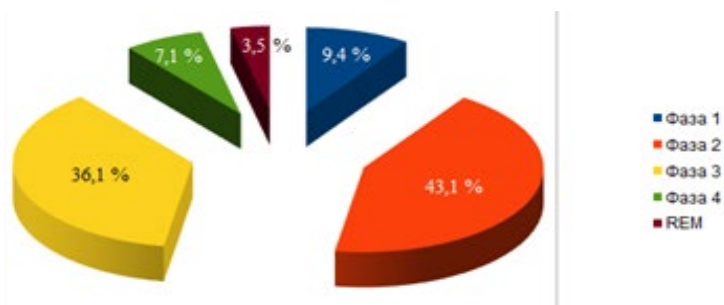
Таблица 9. Разпределение на пациентите по пол според тежестта на ОСА

Тежест на ОСА	Мъже	Жени	N	%
Лека и умерена ОСА (АНИ 5-30)	26	1	27	20.77
Тежка ОСА (АНИ > 30)	78	25	103	79.23

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея, АНИ – апнея/хипопнея индекс

Средната продължителност на фазите на non-REM и REM съня в процентно съотношение е отбелязана на фиг. 4.

В групата на пациентите с ОСА не се установява статистически значима разлика в продължителността на отделните фази на съня по пол (табл. 10).



Фиг. 4. Продължителност на фазите на съня при ОСА

При разглеждане на показателите на съня при пациентите с лека и среднотежка ОСА спрямо тези с тежка ОСА не се установяват статистически разлики в продължителността на non-REM и REM съня (табл. 11).

Таблица 10. Продължителност на фазите на съня при пациенти с ОСА по пол

	ОСА		
	Мъже	Жени	р
Фаза 1	9.53 ± 11.78	8.86 ± 7.6	0.082
Фаза 2	43.78 ± 17.23	40.07 ± 14.74	0.070
Фаза 3	36.75 ± 20.64	36.55 ± 12.17	0.090
Фаза 4	6.48 ± 13.06	10.31 ± 12.26	0.084
REM	3.41 ± 5.16	4.1 ± 6.78	0.092

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея, REM – rapid eye movements sleep

Таблица 11. Продължителност на фазите на съня при пациенти с ОСА според тежестта на заболяването

	Лека и среднотежка ОСА (АпИ – 5-30)	Тежка ОСА (АпИ > 30)	р
Фаза 1	9.8 ± 14.052	9.78 ± 16.518	0.642
Фаза 2	28.1 ± 8.571	36.62 ± 19.985	0.481
Фаза 3	48.27 ± 25.693	44.25 ± 24.438	0.610
Фаза 4	8.57 ± 9.386	6.8 ± 16.841	0.445
REM	5.63 ± 8.491	2.56 ± 5.756	0.374

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея, АпИ – апнея/хипопнея индекс, REM – rapid eye movements sleep

Резултатите от корелационните анализи между фаза 2 на NREM съня и обиколката на шията, ИТМ и VFR са представени на табл. 12. При жените с ОСА не се установяват статистически значими корелации.

Негативна корелация намерихме между REM съня и ИТМ при пациентите с ОСА от мъжки пол. При жените с ОСА корелацията не е статистически значима (табл. 13).

Основните показатели, свързани с промените на кислородната сатурация по време на сън при изследваните пациенти с ОСА, са представени в таблица 14.

Таблица 12. Корелационен анализ с участието на фаза 2 на NREM съня

	r	p
Обиколка шия – мъже	-0.23	0.025*
Обиколка шия – жени	-0.17	0.49
ИТМ – мъже	-0.232	0.026*
ИТМ – жени	0.37	0.11
VFR – мъже	-0.271	0.028*
VFR – жени	0.12	0.671

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса, VFR – visceral fat rate

**p < 0.05*

Таблица 13. Корелационен анализ с участието на REM съня

	r	p
ИТМ – мъже	-0.259	0.013*
ИТМ – жени	-0.3	0.204

Легенда: ИТМ – индекс на телесната маса

**p < 0.05*

Таблица 14. Променливи, свързани с кислородната сатурация

Променлива	Стойност	± Стандартно отклонение
Средна десатурация %	10.44	4.58
Най-ниска сатурация %	60.16	17.86
% от общото време на съня със сатурация под 90%	56.55	23.3

Статистически значима разлика при пациентите с лека и умерена ОСА, спрямо тежка степен на заболяването, се установява при следните показатели – средната десатурация по време на сън ($p < 0.001$), както и по отношение на % от общото време на съня, прекарано със сатурация под 90% ($p < 0.001$) (табл. 15). Пациентите с тежка ОСА прекарват $59.11 \pm 19.87\%$ от времето на съня със сатурация под 90%, спрямо пациентите с лека и умерена тежест на заболяването (съответно $37.87 \pm 36.72\%$).

Средната O_2 десатурация корелира положително с обиколката на шията при мъже и с АНІ при двата пола ($p < 0.05$ за всички). При жените с ОСА корелацията на средната O_2 десатурация с обиколката на шията е несигнификантна (табл. 16).

Таблица 15. Сравнения на показатели, свързани с кислородната сатурация при пациентите с лека и умерена спрямо тези с тежка ОСА

Показател	Лека и средно-тежка ОСА (n = 27)	Тежка ОСА (n = 103)	p
Средна десатурация, %	5.74 ± 2.74	11.08 ± 4.42	$< 0.001^*$
Най-ниска сатурация, %	70.3 ± 16.16	58.77 ± 19.87	0.115
Време от съня в % със сатурация под 90%	37.87 ± 36.72	59.11 ± 19.87	$< 0.001^*$

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея; * $p < 0.05$

Таблица 16. Корелации с участието на средната O_2 десатурация

	r	p
Шия – мъже	0.23	0.027*
Шия – жени	0.29	0.251
АНІ – мъже	0.53	0.036*
АНІ – жени	0.506	0.032*

Легенда: АНІ – апнея/хипопнея индекс; * $p < 0.05$

Най-ниската кислородна сатурация ($LowSpO_2$ %) корелира негативно с обиколката на шията, с АНІ и фаза 3 на NREM съня при мъжете с ОСА (табл. 17).

Времето от съня със SatO₂ < 90% корелира с обиколката на шията, с ИТМ и фаза 2 от съня при мъже. При жените с ОСА корелациите на времето на съня със SatO₂ < 90% и обиколката на шията, ИТМ и фаза 2 от NREM съня са несигнификантни (табл. 18).

Таблица 17. Корелации с участието на най-ниската кислородна сатурация (LowSpO₂ %)

	г	р
Шия – мъже	-0.306	0.003*
Шия – жени	-0.25	0.283
АНИ – мъже	-0.23	0.026*
АНИ – жени	-0.29	0.218
Фаза 3 – мъже	-0.26	0.014*
Фаза 3 – жени	0.18	0.439

**p* < 0.05

Таблица 18. Корелации с участие на времето от съня със SatO₂ < 90%

	г	р
Шия – мъже	0.308	0.003*
Шия – жени	0.25	0.31
ИТМ – мъже	0.26	0.014*
ИТМ – жени	-0.08	0.73
Фаза 2 – мъже	-0.22	0.037*
Фаза 2 – жени	-0.22	0.38

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса; **p* < 0.05

3. Анализ на резултатите от изследването за дневна сънливост чрез Скалата на Ерворт (Erworth Sleepiness Scale; ESS)

Пациентите с ОСА са със статистически по високи резултати от ESS теста спрямо контролната група (19.09 ± 1.8 т. в групата с ОСА спрямо 4.74 ± 1.36 т. в контролната група, *p* < 0.001).

В таблица 19 е представено сравнението на резултатите от ESS на групата с OCA и контролите по пол.

Корелационният анализ показва някои статистически значими връзки между ESS и други изследвани показатели (табл. 20). Положителна корелационна зависимост установихме между ESS и PTH, VFR и AHI, а негативна между ESS и витамин D.

Таблица 19. Сравнение по пол и резултати от ESS на групата с OCA и контролна група

	Мъже			Жени		
	OCA	Контролна група	p	OCA	Контролна група	p
ESS	19.12 ± 1.68	4.62 ± 1.45	< 0.001*	18.96 ± 2.29	4.77 ± 1.36	< 0.001*

Легенда: ESS – Epworth Sleepiness Scale, OCA – обструктивна сънна апнея;

*p < 0.05

Таблица 20. Корелационни зависимости с участието на ESS

	r	p
PTH	0.207	0.049*
Витамин D	-0.198	0.048*
VFR	0.269	0.016*
AHI	0.249	0.014*

Легенда: PTH – паратиреоиден хормон, AHI – апнея/хипопнея индекс, VFR – visceral fat rate;

*p < 0.05

4. Резултати от анализ на лабораторни изследвания

4.1. Анализ на резултатите от въглехидратната обмяна

В таблица 21 са представени основните резултати от анализа на данните за въглехидратната обмяна в групата с OCA и

контролната група. Стойностите на изследваните показатели показват статистически значими разлики между двете групи ($p < 0.05$ за всички). В контролната група не се установява нарушение във въглехидратната обмяна.

Сравнението на резултатите от въглехидратната обмяна по пол в двете групи е показано на табл. 22.

Таблица 21. Показатели на въглехидратна обмяна при пациенти с ОСА и контролна група

Показател	ОСА	Контролна група	p
Кр. захар на гладно – mmol/l	6.73 ± 2.11	5.33 ± 0.52	< 0.001*
IRI – mUI/l	26.29 ± 19.37	13.25 ± 8.66	0.001*
HbA1c – %	6.8 ± 1.38	5.4 ± 0.41	< 0.001*
НОМА-IR	7.94 ± 6.41	3.18 ± 2.06	< 0.001*

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея, IRI – имунореактивен инсулин, HbA1c – гликиран хемоглобин; * $p < 0.05$

В двете групи статистически значима разлика при мъжете се установява за кръвната захар на гладно ($p = 0.023$) и гликирания хемоглобин ($p = 0.004$). При анализ на показателите на въглехидратна обмяна при жени в двете групи се констатира статистическа разлика във всички изследвани показатели (табл. 22).

От проведения корелационен анализ установихме положителна зависимост между кръвната захар на гладно и VFR ($r = 0.269$; $p = 0.016$).

Положителна корелационна зависимост се открива между IRI и AHI ($r = 0.282$; $p = 0.027$), а отрицателна – между IRI и фаза 2 от NREM съня ($r = -0.327$; $p = 0.009$).

Положителна корелационна зависимост съществува между HbA1c и фаза 3 от NREM съня ($r = 0.238$; $p = 0.049$).

Таблица 22. Сравнение по пол на показателите на въглехидратната обмяна в групата с ОСА спрямо контролната група

Показател	Мъже			Жени		
	ОСА	Контролна група	p	ОСА	Контролна група	p
Кр. захар на гладно – mmol/l	6.716 ± 1.57	5.63 ± 0.45	0.023 *	6.81 ± 3.71	5.25 ± 0.51	< 0.001*
IRI – mU/l	24.947 ± 18.63	20.47 ± 3.72	0.955	32.55 ± 22.33	11.80 ± 8.73	0.001*
HbA1c – %	6.756 ± 1.23	5.56 ± 0.397	0.004 *	6.99 ± 1.97	5.343 ± 0.41	< 0.001*
HOMA-IR	7.73 ± 6.39	5.25 ± 0.919	0.579	8.94 ± 6.66	2.76 ± 1.99	< 0.001*

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея, IRI – имунореактивен инсулин,

HbA1c – гликиран хемоглобин

*p < 0.05

4.2. Анализ на резултатите от липидната обмяна

На табл. 23 е представено сравнение на резултатите от липидната обмяна при пациентите с ОСА и контролната група.

Таблица 23. Показатели на липидна обмяна при пациенти с ОСА и контролна група

Показател	ОСА	Контролна група	p
Общ холестерол – mmol/l	5.18 ± 1.1	5.66 ± 1.08	0.09
HDL холестерол – mmol/l	1.05 ± 0.32	1.55 ± 0.41	< 0.001*
LDL холестерол – mmol/l	3.03 ± 0.94	3.44 ± 0.72	0.111
Триглицериди – mmol/l	2.21 ± 1.5	1.38 ± 0.58	0.01*

* $p < 0.05$

Статистически значима разлика в показателите на липидната обмяна при пациентите с ОСА и контролната група се установи при HDL холестерола ($p < 0.001$) и триглицеридите ($p = 0.006$).

На табл. 24 са показани резултатите от липидна обмяна при пациенти с ОСА и контролна група, сравнени по пол.

Статистически значима разлика се констатира в нивата на HDL холестерола и триглицеридите при двата пола ($p < 0.05$ за всички).

От проведения корелационен анализ се установяват статистически значими негативни зависимости между общ холестерол и ИТМ, както и между общ холестерол и VFR (табл. 25).

От корелационния анализ негативна зависимост намерихме между HDL и следните показатели: фаза 2 на съня, триглицеридите, кръвната захар на гладно и гликирания хемоглобин (табл. 26).

Нивата на LDL холестерола корелират положително с калция ($r = 0.324$; $p = 0.001$) и триглицеридите ($r = 0.351$; $p = 0.001$).

Положителна корелация се установи между триглицеридите и кръвната захар на гладно ($r = 0.22$; $p = 0.042$) и между триглицеридите и гликирания хемоглобин ($r = 0.356$; $p = 0.008$).

Таблица 24. Сравнение по пол на показателите на липидната обмяна в групата с ОСА спрямо контролната група

Показател	Мъже			Жени		
	ОСА	Контролна група	p	ОСА	Контролна група	p
Общ холестерол – mmol/l	5.12 ± 1.65	5.17 ± 0.97	0.226	5.38 ± 0.81	5.78 ± 1.1	0.209
HDL холестерол – mmol/l	1.03 ± 0.33	1.1 ± 0.17	0.006*	1.07 ± 0.32	1.64 ± 0.79	0.033*
LDL холестерол – mmol/l	2.96 ± 1.02	3.08 ± 0.78	0.400	3.27 ± 0.49	3.5 ± 0.75	0.489
Триглицериди – mmol/l	2.22 ± 1.6	1.72 ± 0.52	0.043	2.19 ± 1.09	1.29 ± 0.58	0.027

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея; * $p < 0.05$

Таблица 25. Корелационни зависимости с участието на общ холестерол

Показател	r	p
ИТМ	-0.258	0.018*
VFR	-0.275	0.026*

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса, VFR – visceral fat rate

* $p < 0.05$

Таблица 26. Корелационни зависимости с участието на HDL холестерол

Показател	r	p
Фаза 2 на съня	-0.31	0.032*
Триглицериди	-0.58	0.001*
Кръвна захар на гладно	-0.25	0.04*
HbA1c	-0.37	0.006*

Легенда: HbA1c – гликиран хемоглобин; * $p < 0.05$

4.3. Анализ на резултатите от обмяната на пикочната киселина

Резултатите от изследването на пикочната киселина в групата с ОСА са средно 448.29 ± 349.43 $\mu\text{mol/l}$ спрямо 280.75 ± 74.21 $\mu\text{mol/l}$ за контролната група. Не се установи статистически значима разлика в нивата на пикочната киселина при пациентите с ОСА и контролната група ($p = 0.103$).

Резултатите за пикочната киселина, сравнени по пол и групи, са представени в табл. 27. При мъжете с ОСА и за тези от контролната група се установяват по-високи нива на пикочна киселина в сравнение с жените от съответната група, но разликите са без статистическа значимост.

В табл. 28 са представени резултатите от корелационния анализ с участието на показателите от обмяната на пурините. Положителна корелация се установи между пикочната киселина и средната десатурация, триглицеридите, кръвната захар на гладно, IRI, HbA1c и HOMA-IR съответно. Негативна корелационна зависимост е установена за пикочната киселина и HDL холестерола.

5. Анализ на резултатите за маркерите за костен метаболизъм

5.1. Анализ на резултатите за маркерите за костен метаболизъм в двете групи при включване в проучването

Маркерите за костен метаболизъм (витамин D, паратиреоиден хормон – PTH, маркер за костно разграждане – betacrosslaps, и маркер за костно изграждане – остеокалцин, серумен калций и алкална фосфатаза) са изследвани изходно за двете групи – с ОСА и контроли. Резултатите от изследването на маркерите на костната обмяна са показани в табл. 29.

Таблица 27. Сравнение на резултатите за пикочната киселина по пол за групата с ОСА спрямо контролната група

Показател	Мъже			Жени		
	ОСА	Контролна група	p	ОСА	Контролна група	p
Пикочна киселина (mcrmol/l)	459.5 ± 389	336 ± 65.4	0.718	405.4 ± 101.1	253.1 ± 64.84	0.112

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея; *p < 0.05

Таблица 28. Корелационни зависимости с участието на пикочната киселина

Показател	r	p
Средна O ₂ десатурация	0.24	0.049*
HDL холестерол	-0.44	0.001*
Триглицериди	0.29	0.004*
Кръвна захар на гладно	0.2	0.049*
IRI	0.29	0.026*
HbA1c	0.35	0.007*
НОМА-IR	0.35	0.007*

Легенда: HbA1c – гликиран хемоглобин, IRI – имунореактивен инсулин, НОМА-IR – индекс на инсулинова резистентност; *p < 0.05

При пациенти с новодиагностицирана ОСА се установяват дефицит на витамин D и ниски стойности на маркера на костно изграждане. В контролната група параметрите на костния метаболизъм са в референтни граници (вкл. витамин D е в граници на достатъчност – над 25 nmol/l). Статистически значима разлика в показателите на костна обмяна при пациентите с ОСА и контролната група се установи за нивата на витамин D ($p < 0.001$), остеокалцин ($p < 0.001$) и betacrosslaps ($p < 0.001$) (табл. 29).

На табл. 30 са представени сравнените по пол резултати от изследванията на костната обмяна при лицата с ОСА и контролната група. Статистическа разлика установихме в нивата на витамин D, betacrosslaps и остеокалцин и за двата пола при сравнение на ОСА и контролната група.

От проведения корелационен анализ открихме положителна корелация между витамин D и betacrosslaps и витамин D и остеокалцин. Отрицателна корелационна зависимост има между витамин D с кръвната захар на гладно, с гликирания хемоглобин и с времето със сатурация $< 90\%$ (табл. 31).

При анализ на резултатите от изследванията на костния метаболизъм констатирахме положителна корелационна зависимост между PTH и betacrosslaps , както и между PTH и остеокалцин (табл. 32).

Съществува положителна корелация между остеокалцин и betacrosslaps, както и между остеокалцин и PTH. Остеокалцин показва отрицателна корелационна зависимост с кръвната захар на гладно и HbA1c (табл. 33).

Таблица 29. Параметри на костен метаболизъм при ОСА и контролната група

Показател	ОСА	Контролна група	p
Витамин D – nmol/l, ± SD	19.8 ± 11.67	36.13 ± 21.65	< 0.001*
PTH – pmol/l, ± SD	3.93 ± 2.427	3.92 ± 1.86	0.71
Betacrosslaps – ng/ml, ± SD	0.22 ± 0.174	0.42 ± 0.274	< 0.001*
Остеокалцин – ng/ml, ± SD	7.46 ± 6.647	22.59 ± 11.589	< 0.001*
Калций – mmol/l, ± SD	2.22 ± 0.174	2.37 ± 0.127	0.320
АФ – U/l, ± SD	72.19 ± 23.195	87.36 ± 41.713	0.234

Легенда: PTH – паратхормон, АФ – алкална фосфатаза, betacrosslaps – маркер за костно разграждане; *p < 0.05

Таблица 30. Сравнение на маркерите на костната обмяна по пол между групата с ОСА и контролната група

Показател	Мъже			Жени		
	ОСА	Контролна група	p	ОСА	Контролна група	p
Витамин D – nmol/l, ± SD	20.19 ± 12.48	43.3 ± 29.83	0.001*	18.13 ± 7.19	34.33 ± 19.16	0.005*
PTH – pmol/l, ± SD	3.82 ± 2.17	3.52 ± 1.67	0.119	4.41 ± 3.33	4.07 ± 1.93	0.075
Betacrosslaps – ng/ml, ± SD	0.210 ± 0.149	0.387 ± 0.205	0.043*	0.256 ± 0.257	0.427 ± 0.284	0.047*
Остеокалцин – ng/ml, ± SD	7.16 ± 5.15	17.25 ± 8.7	0.045*	8.99 ± 11.88	23.78 ± 12.01	0.004*
Калций – mmol/l	2.15 ± 0.32	2.15 ± 0.18	0.910	2.3 ± 0.15	2.4 ± 0.196	0.171
АФ – U/l	69.2 ± 21.7	80.3 ± 22.6	0.126	80.52 ± 32.4	92.5 ± 38.2	0.323

Легенда: PTH – паратхормон, АФ – алкална фосфатаза, betacrosslaps – маркер за костно разграждане; *p < 0.05

Таблица 31. Корелационни зависимости с участието на витамин D

Показател	r	p
Betacrosslaps	0.266	0.025*
Остеокалцин	0.44	0.001*
HbA1c	-0.26	0.014*
Кръвна захар на гладно	-0.23	0.007*
SatO ₂ < 90%	-0.31	0.001*

Легенда: остеокалцин – маркер за костно изграждане, betacrosslaps – маркер за костно разграждане, HbA1c – гликиран хемоглобин, Sat < 90% – процент от общото време на съня със сатурация под 90%; *p < 0.05

Таблица 32. Корелационни зависимости с участието на PTH

Показател	r	p
Betacrosslaps	0.63	0.001*
Остеокалцин	0.32	0.006*

Легенда: остеокалцин – маркер за костно изграждане, betacrosslaps – маркер за костно разграждане; *p < 0.05

Таблица 33. Корелационни зависимости с участието на остеокалцин

Показател	r	p
Betacrosslaps	0.6	0.002*
PTH	0.34	0.001*
HbA1c	-0.42	0.002*
Кръвна захар	-0.453	0.001*

Легенда: betacrosslaps – маркер за костно разграждане, HbA1c – гликиран хемоглобин, PTH – паратхормон; *p < 0.05

Установена е негативна корелация между betacrosslaps и кръвна захар на гладно ($r = -0.206$; $p = 0.016$).

Съществуват позитивни корелации между серумния калций с общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите, както и отрицателна корелационна зависимост между серумния калций и VFR (табл. 34).

Алкалната фосфатаза показва положителна корелационна зависимост с кръвната захар на гладно, както и с фаза 4 на NREM съня, както и негативна зависимост с фаза 2 (табл. 35).

Таблица 34. Корелационни зависимости с участието на серумния калций

Показател	r	p
Общ холестерол	0.32	0.001*
LDL холестерол	0.32	0.02*
Триглицериди	0.27	0.006*
VFR	-0.26	0.04*

Легенда: VFR – visceral fat rate; *p < 0.05

Таблица 35. Корелационни зависимости с участието на алкалната фосфатаза

Показател	r	p
Кръвна захар на гладно	0.22	0.048*
Фаза 2	-0.28	0.023*
Фаза 4	0.37	0.002*

*p < 0.05

В групата с ОСА при анализ на различни антропометрични показатели, лабораторни резултати и показатели на съня е направено сравнение при ниски и достатъчни нива на витамин D (над 25 nmol/l е ниво на достатъчност). Резултатите са представени в таблица 36. Статистически значима разлика се установява само в продължителността съня, прекарана със сатурация под 90%. Нива на витамин D < 25 nmol/l се установяват при пациенти с ОСА при по-голяма продължителност на съня със сатурация под 90% (68.64 ± 26.984 спрямо 54.81 ± 23.575, p = 0.026).

При анализ на показателите спрямо ниските или достатъчните нива на витамин D по пол, за мъжете се установява статистически значима разлика само по отношение на времето със сатурация на

O₂ < 90%. При стойности на витамин D < 25 nmol/l времето е 69.84 ± 27.02 спрямо 50.26 ± 19.73 при стойности на витамин D ≥ 25 nmol/l (p = 0.005). При жените статистически значима разлика се установява за PTH (7.374 ± 2.398 pmol/l при витамин D < 25 nmol/l спрямо 3.63 ± 3.13 pmol/l при витамин D ≥ 25 nmol/l; p = 0.016) и betacrosslaps (0.51 ± 0.388 ng/ml при витамин D < 25 nmol/l спрямо 0.19 ± 0.17 ng/ml при витамин D ≥ 25 nmol/l; p = 0.019).

Таблица 36. Сравнение на показателите при ниски и достатъчни нива на витамин D

Показател	Вит. D < 25 nmol/l	Вит. D ≥ 25 nmol/l	p
ИТМ (kg/m ² , ± SD)	44.43 ± 8.349	41.77 ± 7.793	0.204
Шия (cm, ± SD)	48.8 ± 3.663	48.27 ± 5.376	0.614
VFR	23.75 ± 9.788	23.92 ± 8.059	0.552
ESS	19.12 ± 1.889	19.04 ± 1.541	0.985
PTH-pmol/l, ± SD	4.64 ± 2.569	3.7 ± 2.379	0.281
Betacrosslaps-ng/ml, ± SD	0.27 ± 0.22	0.2 ± 0.16	0.641
Остеокалцин-ng/ml, ± SD	6.89 ± 6.392	9.5 ± 7.338	0.649
AHI	62.5 ± 28.733	60.72 ± 28.133	0.794
Време със SpO ₂ < 90%	68.64 ± 26.984	54.81 ± 23.575	0.026*
Средна O ₂ десатурация	10.9 ± 5.354	10.59 ± 4.583	0.942
Най-ниска SpO ₂	56.73 ± 21.492	57.69 ± 18.324	0.948

Легенда: ИТМ – индекс на телесна маса, АНІ – апнея/хипопнея индекс, VFR – visceral fat rate, PTH – паратхормон, betacrosslaps – маркер за костно разграждане, остеокалцин – маркер за костно изграждане, ESS – Epworth Sleepiness Scale; *p < 0.05

5.2. Анализ на изследванията на костна обмяна след лечение с CPAP

С оглед сезонните промени параметрите на костната обмяна са проследени на 12-и месец след започване на лечение с CPAP.

Представени са резултатите на пациенти, провеждащи лечение с СРАР. От изследваните пациенти с ОСА общо 9 лица (6.9% от групата с ОСА; 3-ма мъже и 6 жени) не провеждат лечение поради нетолериране на устройството и са изключени от контролното изследване на костната обмяна.

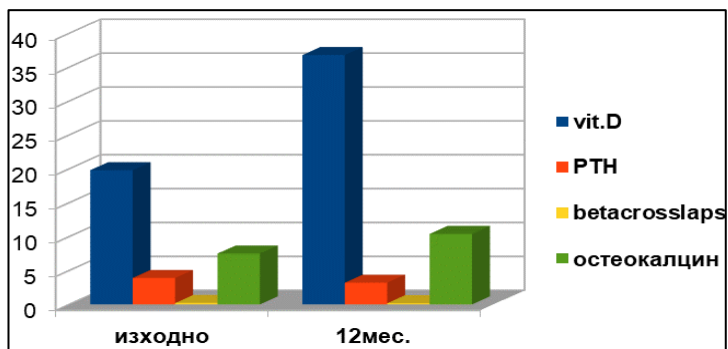
При лицата, използващи СРАР, се установява статистически значимо повишение в нивата на витамин D и маркера на костно изграждане – остеокалцин ($p < 0.001$ и за двете). След 12-месечно лечение с СРАР се установява статистически значимо понижаване в РТН ($p < 0.001$) и betacrosslaps ($p = 0.012$). Резултатите са представени на табл. 37 и фиг. 5.

Таблица 37. Маркери на костна обмяна при пациенти с ОСА – изходно и след 12-месечно лечение с СРАР

Показател	Изходно	12-и месец лечение с СРАР	p
Витамин D – nmol/l, \pm SD	19.8 \pm 11.671	36.79 \pm 21.753	< 0.001*
РТН – pmol/l, \pm SD	3.93 \pm 2.427	3.2 \pm 2.15	< 0.001*
Остеокалцин – ng/ml, \pm SD	7.46 \pm 6.647	10.42 \pm 5.72	< 0.001*
Betacrosslaps – ng/ml, \pm SD	0.22 \pm 0.174	0.184 \pm 0.136	0.012*

Легенда: РТН – паратхормон, betacrosslaps – маркер за костно разграждане, остеокалцин – маркер за костно изграждане; * $p < 0.05$

За сравнение е проследена костната обмяна и при контролната група без ОСА – изходно и на 12-и месец. Не се установява статистическа промяна в изследваните показатели (табл. 38).



Фиг. 5. Маркери на костна обмяна изходно и след лечение с СРАР

Таблица 38. Маркери на костна обмяна изходно и след 12-и месец в контролната група

Показател	Изходно	След 12-и месец	p
Витамин D – nmol/l, \pm SD	36.13 \pm 21.652	50.01 \pm 20.568	0.147
PTH – pmol/l, \pm SD	3.92 \pm 1.862	3.69 \pm 1.4	1.00
Остеокалцин – ng/ml, \pm SD	22.59 \pm 11.586	18.05 \pm 7.491	1.00
Betacrosslaps – ng/ml, \pm SD	0.42 \pm 0.274	0.33 \pm 0.213	0.218

Легенда: PTH – паратхормон, betacrosslaps – маркер за костно разграждане, остеокалцин – маркер за костно изграждане; * $p < 0.05$

Сравнението на маркерите на костната обмяна за мъжете в групата с ОСА изходно и след 12-месечно лечение е показано в табл. 39. Резултатите за жени с ОСА изходно и след лечение са представени в таблица 40.

При разглеждане на промените в костния метаболизъм при двата пола след започване на терапията с СРАР се запазват по-високи стойности на витамин D при мъжете с ОСА спрямо жените. Статистически значимо нарастване на витамин D и остеокалцин

се наблюдава при двата пола на 12-и месец от лечението с СРАР. Статистически значимо намаление установихме при РТН и betacrosslaps при мъжете с ОСА (табл. 39).

Установихме положителна корелационна зависимост между нивата на витамин D изходно и след лечението с СРАР ($r = 0.251$, $p = 0.005$).

Таблица 39. Резултати от показателите за костен метаболизъм при мъже с ОСА изходно и след лечение с СРАР

	Мъже		
	изходно	на 12-и месец лечение с СРАР	p
Витамин D – nmol/l, \pm SD	20.19 \pm 12.48	37.86 \pm 23.01	0.001*
РТН – pmol/l, \pm SD	3.82 \pm 2.18	3.16 \pm 2.06	0.001*
Остеокалцин – ng/ml, \pm SD	5.47 \pm 3.21	10.12 \pm 5.49	0.001*
Betacrosslaps – ng/ml, \pm SD	0.211 \pm 0.148	0.173 \pm 0.130	0.036*

Легенда: РТН – паратхормон, betacrosslaps – маркер за костно разграждане, остеокалцин – маркер за костно изграждане; * $p < 0.05$

Таблица 40. Резултати от показателите за костен метаболизъм при жени с ОСА изходно и след лечение

Показател	Жени		
	изходно	на 12-и месец лечение с СРАР	p
Витамин D – nmol/l, \pm SD	17.18 \pm 6.73	31.73 \pm 13.67	0.001*
РТН – pmol/l, \pm SD	4.41 \pm 3.33	3.37 \pm 2.53	0.075
Остеокалцин – ng/ml, \pm SD	6.18 \pm 3.83	11.52 \pm 6.69	0.040*
Betacrosslaps – ng/ml, \pm SD	0.256 \pm 0.258	0.2104 \pm 0.161	0.262

Легенда: РТН – паратхормон, betacrosslaps – маркер за костно разграждане, остеокалцин – маркер за костно изграждане; * $p < 0.05$

6. Анализ на резултатите от изследване на костната минерална плътност

6.1. Анализ на резултатите от Модифицирания едноминутен тест за определяне на риска от остеопороза

При всички изследвани пациенти бе осъществен One-Minute Osteoporosis Risk Test (OMORT, Модифициран едноминутен тест за определяне на риска от остеопороза). Резултатите са представени на табл. 41. Между двете групи съществува статистически значима разлика по отношение на резултата от теста ($p < 0.001$).

Таблица 41. Резултат от OMORT в двете групи

Показател	ОСА	Контролна група	p
One-Minute Osteoporosis Risk Test	9.19 ± 2.51	4.79 ± 2.40	< 0.001*

* $p < 0.05$

Резултатите от OMORT, сравнени по пол за двете групи – с ОСА и контролна група, са показани в табл. 42. Съществува статистически значима разлика в резултатите от OMORT при мъже и при жени с ОСА спрямо контролите ($p < 0.001$) (табл. 42). Жените са с по-високи стойности от теста спрямо мъжете и за двете групи – с ОСА и контролна, но разликите не са статистически значими ($p > 0.05$ за всички).

На табл. 43 са представени резултатите от корелационен анализ между OMORT и показатели от остеометрията, OMORT и витамин D и OMORT и изчисления фрактурен риск. Положителна корелация се установява между OMORT и големия остеопорозен риск и риска за бедрени фрактури, а отрицателна корелационна зависимост между OMORT и витамин D, OMORT и КМП – гръбнак, OMORT и КМП – бедро, OMORT и T-score – гръбнак.

Таблица 42. Сравнение на резултатите от OMORT по пол в двете групи

	Мъже			Жени		
	ОСА	Контролна група	p	ОСА	Контролна група	p
OMORT	9.1 ± 2.38	4.54 ± 2.15	< 0.001*	9.58 ± 3.03	4.8 ± 2.48	< 0.001*

Легенда: OMORT – One-Minute Osteoporosis Risk Test, ОСА – обструктивна сънна апнея; *p < 0.05

Таблица 43. Резултати от корелационния анализ с участието на OMORT

Показател	r	p
КМП – гръбнак	-0.305	0.014*
КМП – бедро	-0.260	0.038*
T-score – гръбнак	-0.251	0.046*
T-score – бедро	0.24	0.056
Витамин D	-0.193	0.029*
Голям остеопорозен риск	0.631	0.003*
HF	0.528	0.007*

Легенда: КМП – костна минерална плътност, HF – риск за бедрена фрактура; *p < 0.05

6.2. Анализ на резултатите от двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA)

В групата с ОСА двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия – DXA, на лумбални прешлени и бедрена шийка е проведена при 64 пациенти (49.2% от пациентите с ОСА). В контролната група остеометрия е извършена при 36 лица (53.7% от участниците в контролната група).

Резултатите от DXA са представени в таблица 44. Съществува статистически значима разлика между показателите в групата с ОСА спрямо контролната група (p < 0.05 за всички) (табл. 44).

Таблица 44. Сравнение на резултатите от DXA на пациентите с ОСА спрямо контролна група

Показател	ОСА	Контролна група	p
КМП лумбални прешлени (g/cm ²):	0.915 ± 0.182	1.1 ± 0.166	< 0.001*
T-score	-1.11 ± 1.002	0.06 ± 0.86	< 0.001*
Z-score	0.37 ± 0.598	0.08 ± 0.324	0.001*
КМП бедро (g/cm ²):	0.849 ± 0.128	1.11 ± 0.144	< 0.001*
T-score	0.67 ± 0.692	0.06 ± 0.244	< 0.001*
Z-score	0.22 ± 0.553	0 ± 0	0.004*

Легенда: КМП – костна минерална плътност, ОСА – обструктивна сънна апнея;

*p < 0.05

При изследваните пациенти с ОСА се установи по-ниска костна минерална плътност в сравнение с контролната група.

Резултатите от DXA по пол за двете сравнявани групи са показани в таблица 45.

Таблица 45. Сравнение на резултатите от DXA по пол за групата с ОСА спрямо контролната група

Показател	ОСА	Контролна група	p
КМП лумбални прешлени (g/cm²):			
Мъже	1.14 ± 0.15	1.2 ± 0.08	0.679
Жени	0.89 ± 0.165	1.03 ± 0.168	0.002*
КМП бедро (g/cm²):			
Мъже	0.96 ± 0.201	1.15 ± 0.133	0.008*
Жени	0.84 ± 0.118	1.04 ± 0.142	< 0.001*

Легенда: КМП – костна минерална плътност, ОСА – обструктивна сънна апнея;

*p < 0.05

При разглеждане по пол, при мъже с ОСА се установява статистически значима разлика в КМП на бедро спрямо мъжете контроли (p = 0.008). При жени с ОСА статистически значима разлика в КМП се установява по отношение на лумбален гръбнак и бедрена шийка спрямо жените от контролната група (p < 0.05 и за двете) (табл. 45).

При изследваните пациенти с ОСА от двата пола резултатите от остеометрията в зависимост от нивата на витамин D – под и ≥ 25 nmol/l, са представени на табл. 46.

Таблица 46. Сравнение на резултатите от DXA спрямо стойностите на витамин D в групата с ОСА

Показател	Витамин D < 25 nmol/l	Витамин D ≥ 25 nmol/l	p
КМП – гръбнак – g/cm²			
Мъже	1.113 \pm 0.168	1.14 \pm 0.169	0.717
Жени	1.031 \pm 0.133	1.043 \pm 0.135	0.660
КМП – бедро – g/cm²			
Мъже	1.161 \pm 0.121	1.144 \pm 0.083	0.588
Жени	1.026 \pm 0.278	1.031 \pm 0.188	0.314

Легенда: КМП – костна минерална плътност; *p < 0.05

Не се констатира статистически значими разлики в КМП на гръбнак и бедро при двата пола при стойности на витамин D под и ≥ 25 nmol/l.

В табл. 47 и табл. 48 са представени промените в КМП според T- и Z-score. При пациентите със сънна апнея, остеопения на лумбални прешлени се установява при 33-ма пациенти (51.56%), а остеопения на бедрена шийка – при 31 (48.44%). Остеопороза на гръбнака установихме при 14 пациенти (21.88%), а на бедро – при 8 (12.5%) от изследваните лица с ОСА.

Таблица 47. Промени в КМП – лумбални прешлени

Лумбални прешлени		Група с ОСА		Контролна група	
		n – 64	%	n – 36	%
Норма	Tsc	17	26.56%	15	41.67%
	Zsc	53	82.81%	26	72.22%
Остеопения	Tsc	33	51.56%	14	38.89%
	Zsc	10	15.63%	9	25.0%
Остеопороза	Tsc	14	21.88%	7	19.44%
	Zsc	1	1.56%	1	2.78%

Легенда: Tsc – T-score, Zsc – Z-score

Таблица 48. Промени в КМП – бедрена шийка

Бедрена шийка		Група с ОСА		Контролна група	
		n – 64	%	n – 36	%
Норма	Tsc	25	39.06%	18	50.0%
	Zsc	60	93.75%	31	86.11%
Остеопения	Tsc	31	48.44%	14	38.89%
	Zsc	3	4.69%	3	8.33%
Остеопороза	Tsc	8	12.5%	4	11.11%
	Zsc	1	1.56%	2	5.56%

Легенда: Tsc – T-score, Zsc – Z-score

На табл. 49 и табл. 50 се представя нарушение в КМП на лумбални прешлени и бедрена шийка при пациентите с ОСА, разделени по пол.

Таблица 49. Нарушение в КМП на лумбални прешлени при пациентите с ОСА, разделени по пол

Лумбални прешлени		Мъже		Жени	
		n – 42	%	n – 22	%
Норма	Tsc	14	33.33%	3	13.64%
	Zsc	37	88.1%	16	72.73%
Остеопения	Tsc	23	54.77%	10	45.45%
	Zsc	5	11.9%	5	22.72%
Остеопороза	Tsc	5	11.9%	9	40.91%
	Zsc	-	-	1	4.55%

Легенда: Tsc – T-score, Zsc – Z-score

При жени с ОСА в лумбалната област се установява остеопения при 45.45%, а остеопороза – при 40.91%. Остеопения на лумбалните прешлени при мъже със сънна апнея се намери при 54.77%, а остеопороза – при 11.9%.

При жени с ОСА остеопения на бедрена шийка се установява при 72.73% от пациентките, а остеопороза – при 22.72%.

При мъже с ОСА остеопения в областта на бедрена шийка намираме при 35.72% от пациентите, а остеопороза – при 7.14%.

Таблица 50. Нарушение в КМП на бедрена шийка при пациентите с ОСА, разделени по пол

Бедрена шийка		Мъже		Жени	
		n – 42	%	n – 22	%
Норма	Tsc	24	57.14%	1	4.55%
	Zsc	40	95.24%	20	90.9%
Остеопения	Tsc	15	35.72%	16	72.73%
	Zsc	2	4.76%	1	4.55%
Остеопороза	Tsc	3	7.14%	5	22.72%
	Zsc	-	-	1	4.55%

Легенда: Tsc – T-score, Zsc – Z-score

6.3. Анализ на рискови фактори за остеопороза

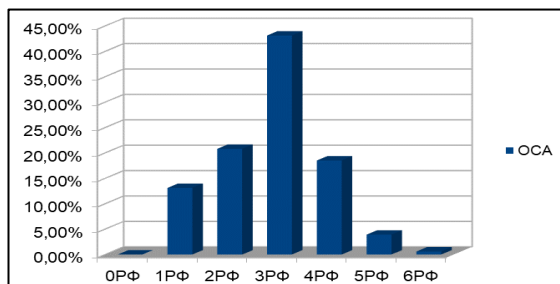
Разпределението на пациентите с ОСА и контролите според броя на рисковите фактори за остеопороза е представено в табл. 51.

Таблица 51. Брой рискови фактори за остеопороза в изследваните групи

Брой рискови фактори	Група с ОСА (N = 130)		Контролна група (N = 67)	
	n	%	n	%
0	-	-	25	37.3
1	17	13.1	23	34.3
2	27	20.7	14	20.9
3	56	43.1	4	6.0
4	24	18.5	0	0
5	5	3.8	1	1.5
6	1	0.8	0	0

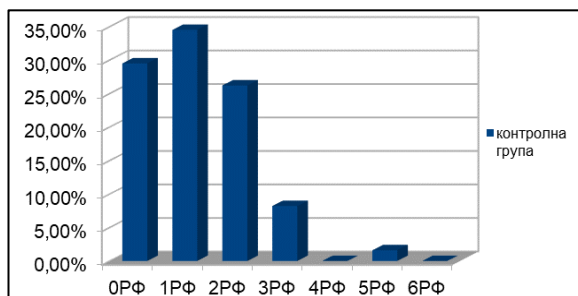
Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея

При пациентите с ОСА се установяват средно 2.3 ± 1.3 рискови фактора, като 17 пациенти (13.1%) съобщават за един рисков фактор. При 27 пациенти (20.8%) са установени 2 рискови фактора, а при 56 (43.1%) – три рискови фактора. Четири рискови фактора се установяват при 24 пациенти (18.5%), а при други петима (3.8%) се откриват 5 фактора. При един пациент (0.8%) в групата с ОСА има 6 рискови фактора (фиг. 6).



Фиг. 6. Брой и разпределение на рисковите фактори при пациенти с ОСА

Разпределението на рисковите фактори в контролната група е онагледено на фиг. 7. В тази група най-често не се установяват рискови фактори (при 25 лица; 37.3%) или участниците имат само един рисков фактор (23 лица; 34.3%).



Фиг. 7. Брой и разпределение на рисковите фактори в контролната група

Основните рискови фактори за остеопороза и тяхното сравнение за двете групи са представени на табл. 52.

Таблица 52. Основни рискови фактори за остеопороза в групата с ОСА и при контролна група

Рискови фактори	ОСА (n = 130)	Контролна група (n = 67)	p
Без рискови фактори	-	25	0.001*
Предхождаща фрактура	70	14	0.001*
Фамилни фрактури	34	10	0.062
Тютюнопушене	116	24	0.001*
Алкохол	111	13	0.001*
Ревматологични заболявания	16	3	0.071
Хормонални (хипогонадизъм, прием на КС, ранна менопауза и др.)	19	4	0.066

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея, КС – кортикостероиди; * $p < 0.05$

При анализ на участниците по пол, в групата с ОСА се установява, че мъжете имат средно 2.86 ± 1.1 рискови фактора, а жените с ОСА – средно 1.38 ± 1.05 рискови фактора. Три рискови фактора се наблюдават при 43.4% от мъжете и 41.7% от жените с ОСА.

При мъже с ОСА с най-голяма честота се установяват наличие на предшестваща фрактура (51.89%), тютюнопушене (86.79%) и прием на алкохол (87.74%). При жени с ОСА най-чести рискови фактори са предшестваща фрактура (62.5%), тютюнопушене (100%) и прием на алкохол (75%). В контролната група мъжете са основно без рискови фактори (42.55%) или само с един рисков фактор – тютюнопушене (23.4%), а жените са без рискови фактори (25%) или с тютюнопушене (65%) (табл. 53).

Таблица 53. Рискови фактори и разпределение по пол при ОСА и контролна група

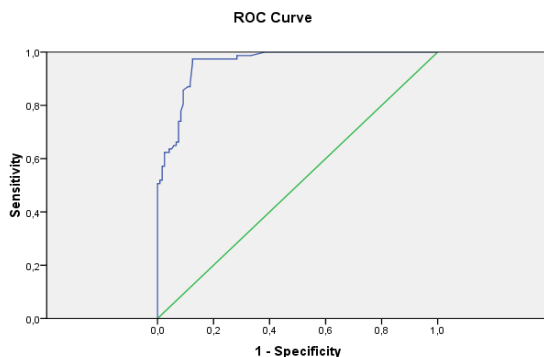
Рискови фактори	ОСА		Контролна група	
	мъже n = 106	жени n = 24	мъже n = 47	жени n = 20
Без РФ	0	0	20 (42.55%)	5 (25%)
Предхождаща фрактура	55 (51.89%)	15 (62.5%)	10 (21.28%)	4 (20%)
Фамилни фрактури	30 (28.3%)	4 (16.67%)	9 (19.15%)	1 (5.0%)
Тютюнопушене	92 (86.79%)	24 (100%)	11 (23.4%)	13 (65.0%)
Ревматологични заболявания	8 (7.55%)	8 (33.33%)	1 (2.13%)	2 (10%)
Хормонални (хипогонадизъм, прием на КС, ранна менопауза и др.)	11 (10.38%)	8 (33.33%)	1 (2.13%)	3 (15%)
Алкохол	93 (87.74%)	18 (75%)	8 (17.02%)	5 (25.0%)

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея, РФ – рискови фактори, КС – кортикостероиди

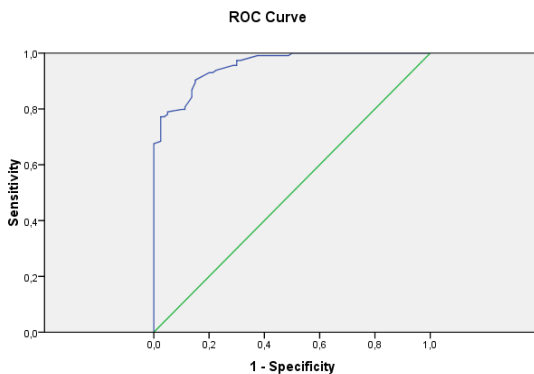
Съществува умерена положителна корелация между брой рискови фактори и риска за голяма остеопорозна фрактура ($r = 0.387$; $p < 0.001$) и между брой рискови фактори и риска за фрактура на бедро ($r = 0.395$; $p < 0.001$).

На фиг. 8 е представена ROC кривата на стойностите на витамин D като предиктор за риск за големи остеопорозни фрактури. Площта под кривата е 0.957 (95% CI 0.933-0.982; $p = 0.001$). Нива на витамин D от 17.66 pmol/l се свързват с висока вероятност за развитие на големи остеопорозни фрактури, със специфичност 71.7% и чувствителност 98.8%.

На фиг. 9 е показана ROC кривата на стойностите на витамин D като предиктор за риск за бедрени фрактури. Площта под кривата е 0.955 (95% CI 0.931-0.980), $p = 0.001$. Нива на витамин D от 12.81 nmol/l се свързват с 99.1% чувствителност и 62.5% специфичност с повишен риск от бедрени фрактури.



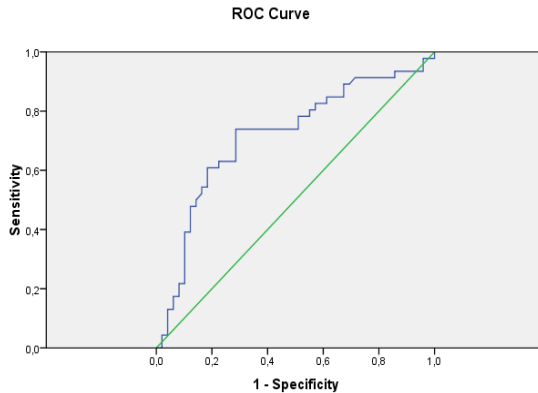
Фиг. 8. ROC крива на витамин D за големи остеопорозни фрактури



Фиг. 9. ROC крива на витамин D за бедрени фрактури

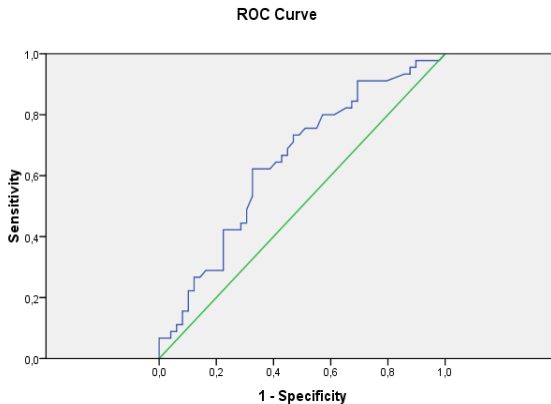
На фиг. 10 е представена ROC кривата на най-ниска SatO₂ като предиктор за поява на големи остеопорозни фрактури. Площта под кривата е 0.717 (95% CI 0.610-0.823), $p = 0.001$. При стойност на

SatO₂ от 70.75% фрактурният риск за големи остеопорозни фрактури е нисък (под 10%), като тестът е със 73.9% чувствителност и 71.4% специфичност.



Фиг. 10. ROC крива на променливата най-ниска сатурация

На фиг. 11 е представена ROC кривата на средната десатурация като предиктор за риск за големи остеопорозни фрактури. Площта под кривата е 0.645 (95% CI 0.534-0.757), $p = 0.015$. При средна десатурация от 10.65% рискът за големи остеопорозни фрактури е нисък (под 10) с 62.2% чувствителност и 67.3% специфичност.



Фиг. 11. ROC крива на променливата средна десатурация

От проведения логистичен регресионен анализ се установяват няколко рискови фактора, които повишават значително вероятността за развитие на големи остеопорозни фрактури. Това са стойности на витамин D < 17.66 nmol/l, минимална сатурация < 70.75%, средна десатурация > 10.65% и Едноминутен тест за остеопоротичен риск > 6 т., прием на алкохол над 3 алкохолни единици дневно и тютюнопушене (табл. 54).

Таблица 54. Рискови фактори за фрактури

Фактори	OR	95% CI	p
Тютюнопушене	2.474	1.131-5.412	0.023*
Алкохол > 3 Е	1.949	1.087-3.494	0.023*
Вит. D < 17.66	6.718	4.238-18.629	0.002*
Мин. SatO ₂ < 70.75%	3.882	1.351-11.153	0.012*
Средна десатурация > 10.65%	1.695	1.199-2.398	0.003*
OMORT > 6 т.	3.871	1.008-14.862	0.049*

*p < 0.05

След провеждане на множествен логистичен регресионен анализ се установи модел с 82.14% вероятност за развитие на големи остеопорозни фрактури. Този модел включва комбинацията от стойност на витамин D под 17.66 nmol/l, минимална SatO₂ под 70.75 и резултат от OMORT над 6 т. (табл. 55).

Таблица 55. Комбиниран модел за предсказване на вероятността за голяма остеопорозна фрактура

Фактори	OR	95% CI	p
Вит. D < 17.66 nmol/l	4.237	1.161-15.719	0.029*
Мин. SatO ₂ < 70.75	3.102	1.163-8.273	0.024*
OMORT > 6	1.009	1.003-1.016	0.009*

*p < 0.05

Табл. 56 представя резултата от FRAX за пациентите с ОСА и контролната група. Не се установява статистическа разлика във фрактурния риск между лицата с ОСА и контролите.

Таблица 56. FRAX – резултати в групата с ОСА и при контролна група

Показател	ОСА	Контролна група	p
Голям остеопорозен риск	11.5 ± 2.67	8.85 ± 2.54	0.51
Риск за бедрена фрактура	1.35 ± 1.236	1.05 ± 1.034	0.653

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея; *p < 0.05

Сравнението на резултатите от FRAX по пол за двете групи също не показва статистически значими разлики (табл. 57).

Таблица 57. Сравнение на FRAX по пол между групите с ОСА и контролна група

Показател	Мъже			Жени		
	ОСА	Контролна група.	p	ОСА	Контролна група.	p
Голям остеопорозен риск	9.205	6.875	0.503	13.8	10.829	0.402
Риск за бедрена фрактура	1.348	1.05	0.672	2.723	2.51	0.911

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея; *p < 0.05

При изчисляване на FRAX при пациентите с ОСА средните стойности на риска за големи остеопорозни фрактури са 13.8% за жените и 9.205% за мъжете. FRAX за бедрени фрактури при жените с ОСА е граничен (2.723%), а при мъжете – нисък (1.348%).

От проведения корелационен анализ се установява отрицателна зависимост между големия остеопорозен риск и КМП –

гръбнак, големия остеопорозен риск и КМП – бедро, големия остеопорозен риск и T-score – гръбнак, и големия остеопорозен риск и T-score – бедро (табл. 58).

Таблица 58. Корелационни зависимости с участие на големия остеопорозен риск

Показател	r	p
КМП – гръбнак	-0.373	0.002*
КМП – бедро	-0.271	0.03*
T-score – гръбнак	-0.385	0.01*
T-score – бедро	-0.275	0.006*

Легенда: КМП – костна минерална плътност; * $p < 0.05$

От проведения корелационен анализ се установява отрицателна зависимост между риска за бедрена фрактура и съответно КМП – гръбнак, КМП – бедро, T-score – гръбнак, и T-score – бедро (табл. 59).

Таблица 59. Резултати от корелационния анализ с участието на риска за бедрена фрактура

Показател	r	p
КМП – гръбнак	-0.319	0.001*
КМП – бедро	-0.242	0.016*
T-score – гръбнак	-0.363	0.01*
T-score – бедро	-0.293	0.003*

Легенда: КМП – костна минерална плътност; * $p < 0.05$

ОБСЪЖДАНЕ

Обструктивната сънна апнея е широко разпространено заболяване. Изследванията показват, че при населението над 50-годишна възраст се установява симптоматична ОСА при 4% от мъжете и 2% от жените.

В настоящото проучване са включени общо 197 лица. Във връзка с поставените цел и задачи, те са подбрани в две групи – 130 пациенти с новодиагностицирана ОСА и 67 лица без ОСА. Между двете групи не съществуват статистически значими разлики по отношение на пол и възраст.

За поставяне на диагнозата синдром на обструктивна сънна апнея при пациентите е проведена нощна полисомнография. Тежестта на заболяването е определена чрез АНІ. Преобладават пациентите с тежка степен на заболяването (АНІ > 30) – 79.23%. В проучването участват новодиагностицирани пациенти, които не провеждат терапия за корекция на ОСА към момента на включването. Всички те са без предварителна суплементация с витамин D. Лабораторните изследвания са проведени при поставяне на диагнозата, преди започване на терапия с СРАР. Контролните изследвания са извършени на 12-и месец след започване на лечението, което е съобразено и със сезонните промени в синтеза на витамин D. При 49.2% от пациентите с ОСА е проведена двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия като златен стандарт за установяване на костната минерална плътност. Въз основа на резултатите от DXA е изчислен фрактурният риск чрез програмата FRAX.

При всички лица от контролната група ОСА е изключена чрез нощна пулсоксиметрия. Участниците в тази група не приемат витамин D. Лабораторните изследвания са проведени изходно при включване в проучването. Контролните изследвания са направени на 12-и месец, което е съобразено и със сезонните промени в нивата на витамин D. При 53.7% от лицата в контролната група е проведена остеоденситометрия.

Нашето изследване също потвърждава по-честото засягане на мъжкия пол от ОСА. От участниците с ОСА в нашето проучване 81.54% са мъже.

Средно около 50-годишна възраст намаляват нивата на половите хормони, което оказва влияние на метаболитните и ендокринните процеси в организма, включително и костната обмяна. Жените преживяват период на бърза костна резорбция при навлизане в менопаузата, докато мъжете претърпят бавна загуба на кост с възрастта. Вторична причина за остеопороза съществува при 20 до 40% от жените, докато 65% от мъжете с остеопороза имат други заболявания, допринасящи за това.

С оглед описаните хормонални промени, които възникват и при двата пола с възрастта, разделихме участниците в нашето проучване в две възрастови подгрупи – под и над 50-годишна възраст. В групата с ОСА мъжете под 50 г. са 31.13% от изследваните, а над 50 г. – 68.87%. Жените под 50 г. в групата с ОСА са 33%, а над 50 г. – 66%.

Високостепенното висцерално затлъстяване и интермитентната хипоксия са причина за метаболитни и ендокринни нарушения при пациентите с ОСА. Интермитентната хипоксия повишава тонуса на симпатиковата нервна система. Лептинът, секретирани от висцералната мастна тъкан, повлиява центъра на апетита и се повишава калорийният прием. Лептиновата резистентност, характерна за високостепенното затлъстяване, влошава костната обмяна. Намалената двигателна активност също повишава калорийния прием. Това води до натрупване на мастна тъкан и повишаване на ИТМ.

Проведени са няколко проучвания за връзката между затлъстяването и костния метаболизъм, като резултатите са противоречиви. Според някои автори затлъстяването може да намали КМП чрез механично натоварване и производство на цитокини и хормони.

Резултатите от проведени от Sforza и сътр. изследвания показват, че дневният енергиен разход и ИТМ са най-значимите фактори, влияещи върху КМП и риска от остеопороза. В противоречие на тези

резултати, Mariani и сътр. установяват, че няма значителни разлики между АНІ и КМП при пациенти със и без ОСА.

Sella и сътр. сравняват костната минерална плътност и риска от фрактура при пациенти със затлъстяване и пациенти с анорексия нев-роза. Според получените от тях резултати жените със затлъстяване имат по-голяма костна минерална плътност, което предполага по-нисък риск от фрактури.

Cenci и сътр. измерват висцералната мастна тъкан при постменопаузални жени чрез КТ и установяват ниска плътност на трабекуларната и кортикалната кост. В проучването си Choi и сътр. доказват обратна пропорционална зависимост между висцералното затлъстяване и костната минерална плътност.

Увеличението на висцералната мастна тъкан е свързано с повишена секреция на провъзпалителни цитокини и с негативен ефект върху костната обмяна.

Gilsanz и сътр. анализират връзката между разпределението на мастната тъкан и костната плътност и установяват, че здравината на костите корелира положително с подкожната мастна тъкан и негативно с висцералната.

Затлъстяването е свързано с промяна в минерална плътност на костите.

Различни колективи, изследващи ОСА, включват пациенти с различна степен на затлъстяване. В нашето проучване преобладават пациентите с високостепенно затлъстяване (ИТМ > 40kg/m²) – 58.5% от участниците в групата с ОСА, а 2.3% от изследваните лица с ОСА са с наднормено тегло. Ние установихме силна положителна корелация между ИТМ и висцералното затлъстяване (VFR) при мъже ($r = 0.754$, $p = 0.01$). При пациентите от двата пола с ОСА висцералната мастна маса, бе над нормалните нива от 13%, но между двата пола съществува статистически значима разлика. При мъжете с ОСА VFR е значително по-висока спрямо жените в същата група (VFR 25.69 ± 8.210 спрямо 17.53 ± 5.306 при жени, $p < 0.001$).

Висцералната мастна тъкан е ендокринен орган. Секретираните от нея хормони и цитокини са свързани с редица метаболитни и ендокринни процеси, характерни за ОСА. Нискостепенното възпаление в мастната тъкан има негативен ефект върху костите.

Саркопеничното затлъстяване се характеризира с увеличаване на мастната тъкан и намаляване на мускулната маса и сила. Проучване на Scott и сътр. показва, че пациентите със саркопенично затлъстяване са с повишен риск от фрактури поради повишаване на броя на паданията. Саркопенията при мъже увеличава 3 пъти вероятността от невертебрални фрактури (OR: 3.0 [1.7–5.5]), а при жените – 2.8 пъти във всички изследвани области (OR: 2.8 [1.4–5.6]). При изследваните от нас пациенти с ОСА средното ниво на мускулната маса е 70.1 ± 11.9 kg, а в контролната група – значително по-ниско (48.8 ± 13.7 kg; $p < 0.001$). Голямото количество мускулна маса отхвърля саркопенията като причина за падания и фрактури в групата с ОСА. Според някои автори съществува положителна връзка между мускулната маса и КМП.

От проведения от нас анализ установихме положителна корелация на средната десатурация и обиколката на шията при мъже с ОСА ($r = 0.233$, $p = 0.027$). Негативна връзка намерихме между най-ниската сатурация по време на сън и обиколката на шията ($r = -0.306$, $p = 0.003$). Установихме положителна корелация между процента от общото време на съня със сатурация под 90% и ИТМ ($r = 0.258$, $p = 0.014$), както и с обиколката на шията при мъже ($r = 0.308$, $p = 0.003$). Цитираните от нас данни са в съответствие с резултати на други колективи.

Пациентите с ОСА са с повишена обиколка на шията. В резултат на натрупване на мастната тъкан в тази област се нарушава проходимостта на горните дихателни пътища. Многократно повтарящият се колапс на ГДП по време на сън, характерен за ОСА, е свързан с интермитентна хипоксия.

Рискът от апнея е нисък при обиколка на шията < 43 cm, умерен – от 43 до 48, и висок – над 48 cm. Обиколка на шията от ≥ 38 cm е с

чувствителност 54-58% и специфичност 70-79% при прогнозиране наличието на метаболитен синдром и ОСА. Обиколката на шията корелира положително с ИТМ, въглехидратната обмяна (кръвна захар, НОМА-IR), липидната обмяна. Тя показва обратнопропорционална зависимост с костната обмяна и нивата на витамин D. Обиколката на шията е надежден маркер за оценка на пациентите с метаболитен синдром и ОСА. При изследваните от нас пациенти с ОСА средната обиколка на шията е 48.37 ± 5.023 cm, като преобладават лицата с тежка степен на сънна апнея. В групата с ОСА мъжете са с по-голяма обиколка на шията в сравнение с жените ($p = 0.03$). Резултатите съответстват на цитираните от други колективи. Ние установихме статистическа разлика между пациентите с ОСА и контролната група по отношение на обиколката на шията. При лицата без ОСА стойностите на обиколката са значително по-ниски ($p < 0.001$). В съответствие с цитираните данни от Cizza и сътр. и в нашите резултати установихме положителна корелация между обиколката на шията и индекса на телесна маса ($r = 0.608$, $p = 0.001$), както и с висцералната мастна тъкан ($r = 0.478$, $p = 0.01$).

Архитектониката на съня при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея е нарушена – налице е фрагментация на съня с чести събуждания. При ОСА е повишена продължителността на повърхностните фази на съня – главно фаза 1 на NREM, като фаза 2 е удължена или в норма. Същевременно са редуцирани REM фазата и дълбокият бавновълнов сън (фази 3 и 4 на NREM).

При изследваните от нас пациенти с ОСА също установихме нарушение в архитектурата на съня. Регистрират се увеличение в средната продължителност на фаза 1 на NREM (9.41%) и леко скъсяване на фаза 2 (43.11%) в сравнение с нормалната продължителност при здрави лица.

Атонията на дихателната мускулатурата по време на REM фазата се свързва с по-тежки нарушения и десатурационни епизоди. Честите събуждания са свързани с неврохуморални промени – активиране на оста хипоталамус-хипофиза-периферни жлези. Синдромът

на обструктивна сънна апнея води до намалена секреция на растежен хормон (GH), инсулиноподобен растежен фактор – 1 (IGF-1), намалени нива на андрогените, глобулина, свързващ половите хормони (SHBG). Наблюдават се пулсативно повишаване нивата на кортизола и загуба на нормалния циркаден ритъм. Фрагментацията на съня може да повлияе на костната резорбция чрез повишен симпатиков тонус и/или хормонални фактори.

През последните години се натрупват все по-вече данни, които показват, че не само антропометричните фактори, хипертонията, диабетът, затлъстяването и променената физическа активност, но и продължителността на съня е причина за намаляването на КМП.

Резултатите за връзката между продължителността на съня и остеопорозата са противоречиви.

В своето проучване Suzuki и сътр. изследват пациенти с ОСА в продължение на 6 месеца. Те установяват връзка между продължителността на съня и вероятността от фрактури на бедрената шийка (OR 2.60, 95% CI 1.31–5.17).

Martin и сътр. съобщават, че пациенти с по-дълга обща продължителност на съня имат 3.75 пъти по-висока вероятност за остеопороза на бедрената шийка (OR 6,26; 95% CI: 1,51–15,92; $p = 0,011$). Те докладват за повишена честота на остеопороза в лумбалната област и бедрената шийка при жени.

Tian и сътр. установяват, че при продължителност на съня повече от 9 часа се нарушава костната обмяна и се повишава рискът за развитие на остеопороза.

В проучването NHANES са включени 5288 участници над 50-годишна възраст. Заключениеето на изследователите е, че във възрастовата група над 65 години с продължителността на съня над 6 часа на нощ значително е повишен рискът от остеопороза.

Скъсяването на REM съня при ОСА е основен фактор за развитие на коморбидни състояния. При изследваните от нас пациенти също се доказва скъсяване на REM съня спрямо нормите за здрави лица.

Високостепенното затлъстяване корелира с по-кратка продължителност на фаза 2, по-кратък REM сън и удължена фаза 3. По-ниските нива на сатурация през нощта са свързани с удължаване на фаза 3 ($r = -0,255$, $p = 0.014$), а времето на съня със сатурация под 90% е причина за скъсяване на фаза 2 на NREM съня ($r = -0,219$, $p = 0.037$).

Колапсът на ГДП при пациенти с ОСА е причина за нарушение на притока на кислород. Епизодите на нощна десатурация са свързани с развитие на интермитентна хипоксемия и хипоксия. Увеличената продължителност на сън със сатурация на кислорода под 90% е свързана с повишен риск от падания и фрактури на аксиалния скелет при мъже. При пациентите с ОСА намерихме статистическа разлика в нивата на десатурация и времето със сатурация < 90% при пациентите с лека и среднотежка спрямо тези с тежка ОСА ($p < 0.001$). Данните ни са аналогични на докладвани от други колективи. По-тежки нарушения на показателите, свързани с оксигенацията, установихме при мъжете с ОСА спрямо жените със сънна апнея.

Хипоксията е основният отключващ механизъм за развитие на оксидативен стрес, ендотелна дисфункция и повишение на проинфламаторните цитокини. Тези патологични каскади са в основата на различни метаболитни и невроендокринни промени, както и нарушения в костния метаболизъм.

Краткотрайната интермитентна хипоксия стимулира мобилизацията на мезенхимните стволови клетки и засилва образуването на остеобласти при животински модели. Хроничната интермитентна хипоксия може да увеличи разрушаването на костите и да наруши динамичния баланс между остеобластите и остеокластите.

Sforza и сътр. твърдят, че интермитентната хипоксия има проактивна роля върху намаляването на костната плътност с възрастта. Остеобластите и остеоцитите в условията на хипоксия намаляват експресията на склеростин и увеличават Wnt-сигнализацията и благоприятстват образуването на кост. Остеобластите са чувствителни към оксигенация и реагират на хипоксия чрез активиране на HIF-1 α .

Хроничната хипоксия стимулира диференциация на остеокластите и костна резорбция и потиска функциите на остеобластите. Няколко колектива докладват за повишен маркер за костна резорбция (betacrosslaps) при пациенти с ОСА, без промени в маркера за образуване на костна тъкан – остеокалцин.

ОСА е рисков фактор за развитие на остеопороза.

Тежката и продължителна хипоксия повлиява нивата на витамин D и костната обмяна. При нашите пациенти с ОСА средните нива на витамин D са 19.8 ± 11.67 pmol/l. Тези стойности съответстват на цитираните резултати от други автори.

Нощните десатурации и времето от съня със сатурация < 90% корелират със серумните нива на витамин D. Според получените от нас резултати по-голяма продължителност на съня със сатурация < 90% е свързана с нива на витамин D под 25 pmol/l. Статистически значима разлика има по отношение на процента време със сатурация под 90% при нива на витамин D под и над 25 pmol/l ($p < 0.026$). В съответствие с докладваното от други колективи, ние също установихме негативна корелация между времето със сатурация под 90% и нивата на витамин D ($r = -0.305$, $p = 0.001$).

ОСА, освен рисков фактор за развитие на остеопороза, може да влоши съществуваща вече остеопороза чрез промени в костния метаболизъм.

В изследваната от нас кохорта пациентите с ОСА са с изразена дневна сънливост. Средните стойности на ESS са 19.09 ± 1.8 т. спрямо 4.74 ± 1.36 т. в контролната група ($p < 0.001$). Нашите резултати се сходни с тези, цитирани от други автори.

В съответствие с други колективи, положителната корелация между дневната сънливост и тежестта на сънната апнея ($r = 0.249$, $p = 0.014$) се доказва и от нас.

При изследваните от нас пациенти с ОСА установихме положителна корелация между ESS и висцералната мастна маса ($r = 0.269$,

$p = 0.016$). Резултатите ни съответстват и на данни от други изследователи, които намират връзка между дневната сънливост, ИТМ и обиколката на шията.

Изследванията за връзката между дневната сънливост и нивото на витамин D за момента са малко, а резултатите са противоречиви. Šiarnik и сътр. не намират връзка между дневната сънливост и витамин D. Според други автори е налице негативна корелация между двете. Нашите резултати потвърждават негативната корелационна зависимост между ESS и нивата на витамин D ($r = -0.198$, $p = 0.049$). Ние установяваме и положителна корелация между дневната сънливост и нивата на PTH ($r = 0.207$, $p = 0.048$). Екссесивната дневна сънливост влияе негативно на костния метаболизъм, като повишава риска от падания и фрактури.

Метаболитният синдром с основните му компоненти – висцерално затлъстяване, дисгликемия, дислипидемия, артериална хипертония, има неблагоприятен ефект върху костния метаболизъм. Основните механизми, чрез които се осъществява негативното действие, са механични, хормонални и възпалителни фактори.

Висцералната мастна тъкан е ендокринен орган. Секретираните от нея лептин и резистин имат двупосочен ефект върху костта – увеличават пролиферацията на остеобласти, а резистинът увеличава образуването на остеокласти. Повишените нива на лептин при затлъстяване са свързани с нискостепенно възпаление, което може да доведе до намалена костна плътност. От друга страна, адипонектинът стимулира диференциацията на остеобласта. Няма убедителни данни за връзката на грелин и минералната плътност на костите. Цитокините IL-6 и TNF- α , отделени от мастната тъкан, стимулират диференциацията на остеокластите и костната резорбция и повишават вероятността за остеопения и остеопороза. Цитокините участват в нискостепенното възпаление и костната деструкция чрез повишаване нивата на RANKL. Естрогените стимулират диференциацията на осте-

области и имат протективен ефект върху костната тъкан. Затлъстяването при постменопаузални жени има протективна роля върху костта поради периферна ароматизация на андрогени в мастната тъкан.

Moayeri и сътр. установяват връзка между мастната тъкан и риска от фрактура на бедрената кост при жени, но не и при мъжете.

Gilsanz и сътр. анализират връзката между разпределението на мастната тъкан и здравината на костите. Те установяват положителна корелация между костната плътност и подкожната мастна тъкан, както и негативна между КМГ и висцералната мастна тъкан.

ОСА е свързана с различни коморбидности, включително нарушение на въглехидратната обмяна. Влиянието на ОСА върху β -клетъчната функция е много по-малко проучено. Пациенти с умерена и тежка степен на ОСА са с намалена β -клетъчна функция, независимо от степента на затлъстяване.

Висцералната мастна тъкан секретира редица хормони и цитокини, които повлияват инсулиновите рецептори и повишават инсулиновата резистентност. От проведенния корелационен анализ установихме, че нарушенията във въглехидратната обмяна при пациенти с ОСА корелират с висцералното затлъстяване. Съществува положителна корелация между стойностите на кръвната захар на гладно и VFR ($r = 0.269$, $p = 0.016$). Пациентите с тежката степен на сънна апнея са с изразена инсулинова резистентност ($r = 0.282$, $p = 0.027$).

Интермитентната хипоксия, оксидативният стрес, свободните мастни киселини нарушават функцията на β -клетките и увеличават апоптозата им. Повишените нива на свободни мастни киселини са причина за неалкохолна чернодробна стеатоза и повишена инсулинова резистентност. Клинично тези промени се извяват с различна степен на въглехидратни нарушения – от инсулинова резистентност до изявен захарен диабет.

При изследваната от нас група пациенти с ОСА установихме изразена хиперинсулинемия и инсулинова резистентност (НОМА-IR 7.94 ± 6.41) при средни нива на HbA1c $6.8 \pm 1.38\%$. За повишена честота на инсулиновата резистентност – при 48% от пациентите с ОСА,

съобщават и Vozkurt и сътр.. При разглеждане показателите на кръвната захар на гладно се установяват средни нива 6.73 ± 2.11 mmol/l в групата с ОСА. При една пациентка е измерено ниво на плазмена глюкоза на гладно – 21.5 mmol/l. Пациентката е с тежка степен на сънна апнея, високостепенно затлъстяване (ИТМ – 31.1 kg/m²), изразена инсулинова резистентност и чернодробна стеатоза, с което може да се обяснят отклоненията. В контролната група, изследвана от нас, не се установяват отклонения в метаболитния контрол на глюкозата. При всички показатели на въглехидратната обмяна се установи статистическа разлика при пациентите с ОСА спрямо контролната група ($p < 0.001$). При разглеждане на показателите при мъжете с ОСА спрямо здравите контроли от мъжки пол се установяват статистически значими разлики в нивата на кръвната захар на гладно ($p = 0.023$) и HbA1c ($p = 0.004$). При жените в двете групи статистически значима разлика се установи при всички изследвани показатели на въглехидратната обмяна (кръвна захар, HOMA-IR, HbA1c и IRI; $p < 0.001$ за всички).

Инсулиновата резистентност в ранните си фази е свързана с увеличаване на костната маса. Амилинт се секретира в еквивалентни количества с инсулин. Той има ефект, подобен на калцитонин – стимулира пролиферацията на остеоласти *in vitro* и потиска остеокластната активност. Панкреасните β -клетки експресират витамин D рецептор (VDR) и ензима 1- α хидроксилаза, което медира преките ефекти на витамин D. В резултат на понижена активност на глюкозния транспортер – 4 (GLUT-4) се повишава периферната инсулинова резистентност и нараства витамин D дефицитът.

Доказано е, че захарният диабет протича с намалена костна маса, което е свързано с относителното намаляване на секрецията на инсулин. Въпреки че имат по-висока КМП, пациентите със захарен диабет тип 2 са с по-висок риск от остеопоротични фрактури спрямо тези без диабет. Това се дължи на влошеното качество на костите. Комбинацията от ОСА и захарен диабет тип 2 може допълнително да влоши костната структура и да увеличи риска от фрактури при мъже.

При жени с ОСА и захарен диабет тип 2 има тенденция за запазване на костната микроархитектура. От проведеня корелационен анализ в нашето проучване се установява отрицателна зависимост между витамин D и кръвната захар на гладно ($r = -0.23$, $p = 0.007$). Негативна е корелацията и между нивата на витамин D и стойностите на гликирания хемоглобин ($r = -0.255$, $p = 0.014$).

Промените в архитектониката на съня, характерни за ОСА, повлияват метаболизма на глюкозата. В потвърждение на това, при изследваните от нас пациенти установихме корелация между хиперинсулинемията и скъсяването на фаза 2 на съня ($r = -0.327$, $p = 0.009$). Удължаването на фаза 3 на съня е свързано с нарастване стойностите на гликирания хемоглобин и влошен гликемичен контрол ($r = 0.238$, $p = 0.049$).

ОСА оказва влияние и върху липидната обмяна. Интермитентната хипоксия и оксидативният стрес са причина за повишена липидна пероксидация. При пациенти с ОСА са повишени нивата на окислени LDL с ниска плътност, които са в основата на т.нар. атерогенна дислипидемия, и е увеличена концентрацията на свободните мастни киселини в чернодробните клетки. Повишената симпатикова активност също има неблагоприятен ефект върху липидната обмяна.

Връзката ОСА и нарушена липидна обмяна се потвърждава и в нашето проучване. При изследване на липидния профил на пациентите с ОСА се установяват повишени нива на LDL холестерол и триглицериди и гранични на HDL холестерол. При жени с ОСА са повишени нивата на LDL холестерол и триглицериди, а нивата на HDL холестерола са ниски. При мъжете с ОСА, според резултатите в нашето проучване, са увеличени само триглицеридите. В контролната група лица без ОСА се наблюдава леко повишение на общия холестерол и LDL холестерола, при нормални стойности на HDL холестерол.

Статистически значима разлика в липидната обмяна при пациентите с ОСА и контролната група се установи при HDL холестерола ($p < 0.001$) и триглицеридите ($p = 0.006$). Данните ни съответстват с цитираните от други колективи.

Barceló и сътр. доказват, че пациентите с ОСА имат увеличени нива на свободни мастни киселини, което води до повишен сърдечно-съдов и метаболитен риск. ОСА се свързва с повишен риск от големи неблагоприятни сърдечни и мозъчносъдови събития (3 т. MACCE) при пациенти със захарен диабет (коригирана HR: 2,03, 95% CI: 1,10–3,74, P = 0,023). Активирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) в резултат на интермитентната хипоксия е друг фактор, повишаващ сърдечно-съдовия риск при пациенти с ОСА.

Няколко колектива установяват връзка между сърдечно-съдовите заболявания и остеопорозата. Основните патофизиологични механизми са хипоксия, оксидативен стрес и нискостепенно възпаление. Други автори намират отрицателна зависимост между витамин D и нивата на триглицеридите и положителна – с нивата на HDL холестерола.

Друго проучване изследва пациенти с ОСА след суплементация с витамин D. Авторите докладват за статистически значимо намаление на липопротеините с ниска плътност ($p = 0.04$) и липопротеинлипаза A2 ($p = 0.037$), както и на кръвната захар на гладно ($p = 0.09$). Освен това те установяват значимо повишение на липопротеините с висока плътност ($p = 0.07$).

Получените от нас резултати показват негативна корелация на HDL холестерол с пикочна киселина ($r = -0.437$, $p = 0.001$) и на HDL холестерол с фаза 2 на съня ($r = -0.313$, $p = 0.032$).

Колектив докладва за незначимо намаление на серумния общ холестерол след едномесечно приложение на CPAP, спрямо контролната група.

Повтарящите се при ОСА епизоди на интермитентна хипоксия и реоксигенация водят до повишен синтез на кислородни радикали, промяна на клетъчните метаболитни процеси и тъканно увреждане. Хипоксията намалява синтеза на аденозин трифосфат (АТФ) и повишава продукцията на пурин и пикочна киселина. Метаболитите от разграждането на АТФ се разглеждат като потенциални биомаркери на

тъканна хипоксия при различни патологични състояния. При пациентите с ОСА се установяват по-високи стойности на пикочната киселина. Според докладваното в литературата, при разглеждане по пол хиперурикемията е по-разпространена при мъжете. В съответствие с тези резултати са и получените от нас. При пациентите с ОСА установихме повишение на пикочната киселина в рамките на метаболитен синдром, като стойностите са по-високи при мъжете спрямо жените с ОСА, без обаче достигане на статистически значими разлики. Няколко колектива изследват връзката пикочна киселина и дихателни нарушения по време на сън, но недостатък на проучванията им е ограниченият брой включени в анализите пациенти. Hira и сътр. намират значителна линейна зависимост между АН1 и пикочната киселина. В съответствие с цитираните проучвания при изследваната от нас кохорта пациенти с ОСА установихме трайно повишени стойности на пикочната киселина при двата пола. Пациенти с тежка ОСА (АН1 \geq 30) имат по-високи нива на пикочна киселина.

Hirotsu и сътр. установяват по-високи стойности на пикочната киселина при мъжете с ОСА. Според авторите факторите, свързани с това повишение, са мъжки пол, повишени нива на креатинин и/или триглицериди, ИТМ > 26.8. Повишаването на нивото на пикочна киселина с 1 mg/dL увеличава риска от ОСА с 16%. В допълнение пациентите с хиперурикемия и ОСА имат по-ниска средна и минимална стойност на SpO₂ и по-висок индекс на десатурация по време на сън. Други автори установяват корелация между нивата на пикочната киселина и броя дихателни събития, броя десатурации и времето на насищане с кислород под 90%. В потвърждение на цитираните резултати при изследваните от нас пациенти установихме положителна корелационна зависимост на пикочната киселина със средната десатурация по време на сън ($r = 0.243$, $p = 0.049$).

Хиперурикемията намалява продукцията на азотен окис (NO), активира РААС, повишава инсулиновата резистентност и атеросклеротичните процеси в съдовата стена. Освен това тя е независим предиктор за смърт при пациенти със сърдечно-съдови заболявания.

При изследваните от нас пациенти установихме корелация между нивата на пикочна киселина и показателите на липидна обмяна – положителна с триглицериди и отрицателна с HDL холестерол ($p < 0.05$ и за двете). Verhulst и сътр. докладват за връзка между тежестта на сънната апнея и нивата на пикочна киселина при деца и юноши с предимно коремен тип затлъстяване. Доказано е, че пациентите със затлъстяване имат по-висока честота на респираторни заболявания, включително ОСА. Хиперурикемията предизвиква хиперинсулинемия и инсулинова резистентност, основни компоненти на метаболитния синдром. Ние също установихме положителни корелации между пикочната киселина и показателите на въглехидратната обмяна – кръвна захар на гладно, IRI, HbA1c и HOMA-IR ($p < 0.05$ за всички).

В две проучвания – на Sahebji и сътр. и Steiropoulos и сътр., се установява нормализиране нивата на пикочната киселина след продължително лечение с CPAP.

Braghioli и сътр. заключават, че съотношението пикочна киселина/креатинин може да бъде надежден маркер за значителна нощна тъканна хипоксия. При изследваните от тях пациенти с ОСА се отчита значимо намаляване на съотношението пикочна киселина/креатинин след лечение с CPAP.

Нивата на пикочната киселина при изследваните от нас лица в контролната група са между 240 до 360 nmol/l. Тенденцията за по-високи стойности при мъжете спрямо жените се запазва.

ОСА е рисков фактор за недостатъчност на витамин D, като ниските нива на този витамин благоприятстват развитието на ОСА.

Понижените стойности на витамин D при затлъстяване са свързани основно с намалената бионаличност поради секвестриране в мастната тъкан, намаленото метаболизиране на витамин D в черния дроб поради неалкохолна стеатохепатит и намаления контакт с ултравиолетовите лъчи. Високостепенното затлъстяване протича с тежък дефицит на витамин D. Нашите резултати потвърждават цитиранияте в световната литература. Нива на витамин D < 25 nmol/l устано-

вихме при пациенти с по-висок ИТМ ($44.43 \pm 8.349 \text{ kg/m}^2$), докато витамин D $\geq 25 \text{ nmol/l}$ има при пациентите с по-нисък ИТМ ($41.77 \pm 7.793 \text{ kg/m}^2$).

Goswami и сътр. идентифицират като основни предиктори за пониски нива на витамин D по-голямата обиколка на шията (OR 1.22, 95% CI: 0.85–1.75) и ИТМ (OR 1.12, 95% CI: 0.77–1.61).

Витамин D повлиява нискостепенното възпаление в мастната тъкан. Той инхибира секрецията на провъзпалителни Th1 клетки, цитокините IL-2, интерферон- γ и TNF- α и стимулира производството на противовъзпалителните Th2 клетки и цитокини (IL-3, IL-4, IL-5 и IL-10). Установена е обратна връзка между нивата на лептин и концентрацията на витамин D. Витамин D има важна роля и в мозъчния контрол на съня. Открити са витамин D рецептори в предния и задния хипоталамус, substantia nigra, сивото мозъчно вещество, nucleus reticularis pontis. Витамин D участва в процесите на заспиване и продължителността на съня. Ниските му нива при ОСА оказват влияние върху архитектониката на съня.

Интермитентната хипоксия при ОСА повишава нивата на HIF-1 α и VEGF, променя свързващия витамин D протеин (VDBP), което води до недостатъчност на витамин D. Различни автори докладват за корелация на витамин D със средното и минималното кислородно насищане на хемоглобина, времето със сатурация $< 90\%$ и индекса на десатурация. В потвърждение на цитираните данни при нашите пациенти установихме статистически значима връзка между времето със сатурация $< 90\%$ и нивата на витамин D. По-голяма продължителност на съня със сатурация $< 90\%$ наблюдавахме при серумни нива на витамин D под 25 nmol/l (т.е. при дефицит на витамин D). При изследваните от нас пациенти установихме, че ниските нива на витамин D са пряко свързани с времето със сатурация под 90% и са предиктор за намалено костно формиране.

Стойности на витамин D $< 25 \text{ nmol/l}$ се приемат за тежък дефицит, а тези между 25 и 49 nmol/l – за недостатъчност на витамин D. Стойности над 50 nmol/l се приемат за нормални. В метаанализ на

няколко рандомизирани клинични проучвания Bischoff-Ferrari и сътр. заключават, че са необходими поне 700 до 800 IU холекалциферол на ден, за да се достигнат стойности на серумните нива на витамин D от 75 pmol/l, необходими за предотвратяване на фрактури. Нива на витамин D над 50 pmol/l са достатъчни за профилактика на костни заболявания и фрактури, като нива до 125 pmol/l се считат за безопасни.

През 2011 г. Институтът по медицина на САЩ (ИОМ) препоръча праг на витамин D от поне 50 pmol/l, за да се осигури добър костен статус при всички възрастови групи. Нива от 75-110 pmol/l са необходими за постигане на общи ползи, като намаляване на риска от рак, автоимунни заболявания, захарен диабет, сърдечно-съдови и инфекциозни заболявания.

Недостигът на витамин D е свързан с нарушен костен метаболизъм, намалена мускулна сила и повишена склонност към падания. Рецепторите на витамин D, разположени в скелетните мускули, участват в пролиферацията и диференциацията на мускулни клетки в зрели мускулни влакна тип II. Витамин D е отговорен за активното транспортиране на калций в саркоплазмения ретикулум, както и за регулирането на мускулното съкращение. Дефицитът на витамин D е свързан с проксимална миопатия, нарушена костна обмяна и повишен риск от падания. Освен това дефицитът на витамин D е основен рисков фактор за развитие на остеопороза. Витамин D рецептор – VDR, се намира във всички клетки, изграждащи костта: хондроцити, остеобласти, остецити и остеокласти. Остеобластите произвеждат RANKL, който активира RANK върху остеокластите. Остеокластите притежават и VDR. Процесът на ремоделиране се регулира от $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ чрез индуциране на RANKL, PTH, простагландин E2 и IL-11, които стимулират остеокластогенезата и костното разграждане.

При 53.85% от изследваните от нас пациенти с ОСА установихме анамнеза за предшестваща фрактура. От мъжете с ОСА 51.89% са преживели фрактури спрямо 62.5% от жените. От проведените изследвания се установиха дефицит на витамин D (19.8 ± 11.67

pmol/l) и ниски нива на маркера за костно изграждане (остеокалцин – 7.46 ± 6.647 ng/ml).

Пациентите с тежка ОСА са с по-ниски нива на витамин D, повишена честота на инсулинова резистентност, преддиабет и диабет. В проведеното от нас проучване се установява отрицателна корелационна зависимост между витамин D и остеокалцин, HbA1c, кръвна захар на гладно. Получените от нас резултати са в съответствие с установените от други изследователи.

Нивото на витамин D при българската популация е изследвано от Борисова и сътр. в мащабно проучване, включващо 2032 души. Те установяват висока честота на тежък дефицит (под 25 pmol/l при 21.3%) и недостатъчност (под 50 pmol/l при 75.8%) на витамин D. Стойности на витамин D над 50 pmol/l са установени при едва 24.2% от населението в България. Средните нива на витамин D в изследваната група са 37.5 pmol/l. Полът е много силен фактор, определящ възможностите за синтез на витамин D. Други фактори са стилът на живот, местоживеенето, възрастта на пациентите. При проследяване в динамика на нивата на витамин D през четирите сезона се достига до извода, че профилактиката на дефицита трябва да е целогодишна и да обхваща специално жени и лица над 60-годишна възраст.

При изследваните от нас пациенти с ОСА установихме средни нива на витамин D от 19.8 ± 11.67 pmol/l спрямо 36.13 ± 21.65 pmol/l в контролната група ($p < 0.001$). Разликата между двете групи е статистически значима. При пациенти със сънна апнея и затлъстяване получените по-ниски стойности на витамин D биха могли да се обяснят с повишената секвестрация на витамин D в мастната тъкан и нарушения метаболизъм поради чернодробна стеатоза.

Нивата на витамин D в контролната група са в съответствие с установените за българската популация и цитираните от Борисова и сътрудници.

При анализ на резултатите по пол, стойностите на витамин D са по-високи за мъжете, но без статистически значима разлика спрямо жените и за двете групи – с ОСА и контролната група без ОСА.

T. Mete и сътр. изследват общо 182 пациенти (по 50 пациенти с лека, с умерена и с тежка ОСА и 32 здрави контроли). Те не установяват статистически значима разлика в нивата на витамин D между пациентите с ОСА и контролната група (17.9 ± 9.3 ng/dl спрямо 19.2 ± 7.2 ng/dl, $p = 0.468$). Значително по-ниски нива на витамин D намират при тежка ОСА спрямо контролите ($p = 0.01$). При 78% от пациентите с тежка ОСА се установяват нива на витамин D < 20 ng/ml.

Barcelo и сътр. изследват 826 пациенти (635 мъже и 191 жени) с новодиагностицирана ОСА. При 55.3% от мъжете и при 63.2% от жените серумното ниво витамин D е под 30 ng/ml. Серумните нива на витамин D са по-ниски при тежка ОСА (27.2 ± 15.6 ng/ml) в сравнение с лека и умерена тежест на заболяването (30.7 ± 14.2 ng/ml, $p = 0.06$).

Vozkurt и сътр. сравняват серумните нива на витамин D между здрави контроли и пациенти с ОСА. При пациенти с ОСА стойностите на витамин D са намалени в сравнение с контролната група (17.4 ± 6.9 срещу 19.9 ± 7.8 ng/mL), което корелира с тежестта на ОСА. Авторите установяват негативна връзка на витамин D с АНІ ($r = -0.187$, $p = 0.045$). Жените с тежка ОСА са имали значително по-ниски нива витамин D в сравнение с контролите.

В проучване на Salepci и сътр., включващо 181 пациенти с ОСА, средните нива на витамин D са били 15.5 ± 11.6 ng/mL. Не се установява значима разлика по отношение на стойностите на витамин D спрямо контролната група ($p = 0.89$), както и между групите с различна тежест на ОСА ($p = 0.68$). Не е открита корелация между нивата на витамин D и АНІ ($p = 0.35$), както и по пол ($p > 0.05$ и за двата пола).

Проучване на Goswami и сътр. при 2827 мъже от кавказката раса, от които 92.2% със сънна апнея, установява нива на витамин D 28.8 ± 8.8 ng/ml. Ниските нива на 25(OH)D корелират с по-тежка степен на ОСА. ИТМ и обиколката на шията са независими предиктори за недостатъчност и дефицит на витамин D при ОСА.

Erden и сътр. установяват по-ниски нивата на витамин D при умерена и тежка ОСА спрямо контролната група. Те посочват наличието на негативна корелация на нивата на витамин D и ИТМ.

В свое проучване Piovezan и сътр. намират по-кратка продължителност на съня и повишен риск от дефицит на витамин D при пациентите с умерена и тежка ОСА.

Archontogeorgis и сътр. докладват за по-ниски нива на витамин D при пациенти с ОСА. Витамин D корелира негативно с фазите на съня, АНІ, индекса на десатурация и времето с насищане на оксигемоглобин < 90%. Авторите установят и положителна корелация на нивата на витамин D със средната сатурация на оксигемоглобин.

В проучване на Kerley и сътр. пациентите без ОСА са с по-високи серумни нива на витамин D спрямо пациентите с различна тежест на ОСА. Според получените от тях резултати витамин D корелира негативно с ИТМ, процента телесни мазнини, индекса на десатурация, АНІ и времето със сатурация под 90%.

Toujani и сътр. докладват за отрицелна корелация между серумните нива на витамин D и никтурията и IL-17, както и за положителна със средното и минималното насищане с O₂.

Проучване при 269 пациенти с ОСА в Дубай установява, че по-тежката степен на заболяването е свързана с по-тежък дефицит на витамин D. Няма статистически значима разлика в нивата на витамин D между ОСА и контролната група ($p > 0.05$). Витамин D има роля в патогенезата и метаболитните нарушения при ОСА.

Проучване в Испания установява, че 27.58% от пациентите с ОСА са с нива на витамин D под 20 ng/ml, а 56.03% са с нива между 20 и 30 ng/ml.

Нивата на витамин D при изследваните от нас пациенти изходно (19.8 ± 11.67 pmol/l) са близки до тези, цитирани от други автори. Това може да се обясни със сходно географско положение, сезонни особености, еднакъв подбор на пациенти. Изследването на пациентите е през есенно-зимния сезон, с което също би могло до известна степен да бъдат обяснени получените резултати. Контролното проследяване на витамин D е след 12-месечно лечение с CPAP, отново през есенно-зимния сезон.

Liguori и сътр. изследват ниво на витамин D при пациенти с ОСА изходно и след провеждане на лечение с CPAP за период от една седмица. Лечението с CPAP значително повишава серумните концентрации на витамин D при пациентите с ОСА. При мъже с тежка ОСА след 7 дни лечение с CPAP > 4 часа сигнификантно се повишават нивата на витамин D. Същият колектив докладва значимо покачване в нивата на витамин D при едногодишно проследяване на пациентите с ОСА на терапия с CPAP (16.05 ± 7.74 спрямо 25.73 ± 12.91 ng/mL след 1-годишно лечение с CPAP, $p < 0.05$).

Theorell-Haglöw и сътр. не установяват различия в серумните нива на витамин D след 12 седмици лечение с CPAP при пациенти с ОСА. При провеждане на неинвазивна вентилация и проследяване след 24 седмици те отчитат сигнификантно нарастване нивата на витамин D при пациенти с тежка сънна апнея ($p = 0.045$). Ние също установихме ниски изходни нива на витамин D и повишени серумни стойности на PTH преди CPAP лечение при изследваните пациенти с ОСА.

Лечението със CPAP има благоприятен ефект върху костния метаболизъм. Нашата цел бе да проследим промените, които настъпват в резултат от лечението в дългосрочен план (на 12-и месец от началото на лечението). Избрахме този период с оглед сезонните промени в нашата географска ширина, особеностите в костната обмяна и за преценка на къмплайънса към провежданото лечение. Само 6.9% от пациентите с ОСА (3-ма мъже и 6 жени) не провеждат лечение поради нетолериране на CPAP. От получените резултати установихме сигнификантно нарастване в нивата на витамин D и остеокалцин и намаление на PTH и betacrosslaps на 12-и месец. Нашите данни съответстват на докладваните от Liguori и сътр. и Theorell-Haglöw и сътр. по отношение на промените в нивата на витамин D и остеокалцин.

Kerley и сътр. суплементират с витамин D пациенти с ОСА (15 на лечение с CPAP и четири – без). Ежедневната доза е 4000 IU за период от 15 седмици. В групата на лечение с витамин D се отчита зна-

чително редуциране на умората. Не са установени различия в невропсихологичното състояние и в качеството на живот преди и след лечението.

Пациенти със затлъстяване са с по-ниски нива на витамин D поради секвестрирането му в мастната тъкан. Оралният прием на витамин D може да компенсира дефицита при затлъстяване чрез по-големи дози, допълнителна суплементация (800-1000 IU дневно). За постигане на адекватни плазмени нива на витамин D са необходими 2.5 IU/kg за повишаване на плазменото ниво с 1 ng/ml.

Erden и сътр. установяват по-висок PTH и по-ниски нива на витамин D при лица с ОСА в сравнение с контроли. Получените от нас резултати са сходни.

Хиповитаминозата D води до вторичен хиперпаратиреоидизъм. Повишеният PTH увеличава калциевия приток в адипоцитите, повишена е липогенезата и инхибирана липолизата. Вторичният хиперпаратиреоидизъм увеличава риска от развитие на компоненти на метаболитния синдром – артериална хипертония, диабет и затлъстяване.

Витамин D и PTH участват в костния метаболизъм и калциевата хомеостаза. Проучване при жени с високостепенно затлъстяване (ИТМ > 35 kg/m²) на възраст 25-71 години установява по-висока костна плътност, но пациентките с повишен PTH са с нарушена трабекуларна костна плътност. В съответствие с цитираните данни при нашите пациенти с ОСА установихме положителна корелация между PTH и маркера за костно разграждане.

Barcelo и сътр. установяват, че по-високите нива на PTH се свързват с по-висока честота на затлъстяване (OR 2.05, 95% CI 1.06-3.09, p < 0.001), метаболитен синдром и хипертония. Нивата на PTH са значително по-високи при тежка ОСА спрямо пациенти с лека и умерена (58.5 ± 28.1 спрямо 53.1 ± 23.6 pg/ml, p = 0.004). Авторите откриват положителна корелация между PTH и АНI (r = 0.210, p = 0.002) и отрицателна между PTH и средната и минималната оксигенация през нощта (r = -0.378, p < 0.001 и r = -0.312, p < 0.001).

Остеокалцин е пептид, синтезиран от остеобласта, като се използва като маркер за костно формиране. Той има централна роля в костния метаболизъм и инсулиновата секреция. Стимулира пролиферацията и секрецията на β -клетките и повишава инсулиновата чувствителност. Инсулинът стимулира диференциацията на остеобластите и секрецията на остеокалцин, което подобрява инсулиновата чувствителност. При затлъстяване и инсулинова резистентност е намален синтезът на остеокалцин. Преди започване на лечение, в изследваната от нас кохорта пациенти установихме ниски стойности на остеокалцин. Наблюдава се статистически значима разлика в нивата му при ОСА и контролната група, $p < 0.001$. При пациенти с ОСА е нарушен процесът на ремоделиране на костта и е потиснат процесът на костно формиране. Затлъстяването намалява костното образуване и има отрицателен ефект върху костната минерална плътност.

Badier и сътр. установяват отрицателна корелация между остеокалцин и кръвната захар и инсулиновата резистентност, измерена чрез HOMA-IR. При направения от нас корелационен анализ се установи умерена отрицателна зависимост между остеокалцин и HbA1c ($r = -0.421$, $p = 0.002$), както и с кръвна захар на гладно ($r = -0.453$, $p = 0.001$).

Хиперинсулинизмът увеличава производството на остеокалцин от остеобластите, което повишава инсулиновата чувствителност.

При изследваните пациенти с ОСА установихме положителна корелация между остеокалцин и витамин D ($r = 0.440$; $p = 0.03$). Ниските нива на остеокалцин се асоциират с намалено костно формиране и отрицателен ефект върху костната минерална плътност.

Промените в нивата на костните маркери настъпват много рано от промяната в КМП, поради което имат важна стойност за ранната диагностика на остеопорозата. Първи Tomiyama и сътр. предоставят доказателство за връзката между ОСА и маркерите за костна обмяна. При изследването на 50 мъже с ОСА и 15 контроли те установяват, че маркерите за костна резорбция са значително по-високи

при пациентите с ОСА спрямо контролната група. След 3-месечно лечение с СРАР се регистрира статистически значим спад в маркера за костна резорбция.

Terzi и сътр. установяват значително по-високи серумни нива на betacrosslaps, но не и остеокалцин при пациентите с ОСА. Те проследяват промените в нивата на костните маркери в краткосрочен план (3 дни, 7 дни, 12 седмици) след лечение с СРАР. В съответствие с цитираните по-горе резултати, ние също установихме повишени стойности на маркера за костно разграждане при новодиагностицирани пациенти с ОСА.

В литературата липсват достатъчно на брой данни за дългосрочния ефект на лечението с СРАР върху костната обмяна. Ние проследихме промените в нивата на костните маркери изходно и на 12-и месец след започване на лечение с СРАР. В съответствие с резултатите на други колективи също установихме статистически значимо намаление в нивата на маркера за костна резорбция след едногодишно лечение с СРАР ($p < 0.012$).

Срокът от 1 година определихме с оглед продължителността на процеса на костно ремоделиране, който продължава средно около 3 месеца.

Theorell-Haglow и сътр. докладват за промяна в нивата на остеокалцина и витамин D на 24 седмица след лечение с СРАР. Промените в нивата на костните маркери настъпват много по-рано в сравнение с промяната, която би настъпила в костната минерална плътност. Те имат важно място за ранна диагностика на остеопорозата.

При изследваните пациенти с ОСА ние установихме положителна корелация на betacrosslaps с РТН и с витамин D и негативна с плазмената глюкоза на гладно.

Ниският прием на калций-съдържащи продукти се смята за класически рисков фактор за остеопороза. В разрез с това са резултатите, получени от Kanis и сътр. Те обединяват данните от изследванията на 39 563 лица, 69% от които са жени, и заключават, че ниският

прием на млечни продукти не е свързан със значимо повишен фрактурен риск. При изследваните от нас групи на пациенти с ОСА и на контроли ние установихме нормални нива на калций и алкална фосфатаза (АФ) в серума. При пациентите с ОСА се намери умерена положителна корелационна зависимост между нивата на калций и липидната обмяна – общ холестерол ($r = 0.324$, $p = 0.001$), LDL холестерол ($r = 0.318$, $p = 0.02$) и триглицериди ($r = 0.273$, $p = 0.006$). Установихме отрицателна връзка между серумния калций и VFR за пациентите с ОСА ($r = -0.261$, $p = 0.04$).

Колективи съобщават за отрицателна корелация между серумен калций и АФ.

В изследваната от нас популация не установихме отклонения от референтните им стойности. Умерена отрицателна корелация установихме между АФ и фаза 2 на съня ($r = -0.277$, $p = 0.023$) и положителна корелация между АФ, фаза 4 ($r = 0.370$, $p = 0.002$) и кръвната захар на гладно ($r = 0.222$, $p = 0.048$). Нарушението в архитектурата на съня повлиява костната обмяна, въглехидратния и липидния метаболизъм. Получените от нас резултати са в съответствие на получените в други проучвания.

Интермитентната хипоксия при мъже с ОСА е свързана с по-високи маркери за костна резорбция, по-ниска КМП, поява на остеопороза и повишен риск от фрактури.

Определянето на КМП е златен клиничен стандарт за диагностика на остеопорозата. Ограничен брой проучвания показват връзката КМП-ОСА.

Мненията на различни колективи за влиянието на ОСА върху костната плътност са противоречиви. Uzkeser и сътр. изследват 21 мъже с ОСА и установяват намалена КМП и T-score в лумбалния отдел, както и намалена КМП на шийката на бедрената кост при ОСА.

Изследване на млади мъже намира по-ниска КМП при тежка ОСА в сравнение с умерена ОСА. Това предполага, че тежката хипоксия засяга значимо костния метаболизъм.

Hamada и сътр. откриват, че само промените в алвеоларно-артериалното кислородно налягане при ОСА са свързани с промени в КМП. Апнея-хипопнея индексът и насищането с кислород не корелират с минералната плътност на костта. При мъжете с тежка ОСА е намалена КМП на лумбални прешлени.

Друг колектив докладва за значително по-ниска КМП при мъже с тежка степен на ОСА. Същевременно тежката ОСА при жени се асоциира със значително по-висока КМП. При жени с ОСА в менопауза се установява изразена положителна корелация между АН1 и КМП.

Sukumar и сътр. изследват жени на възраст 25-71 години с високостепенно затлъстяване (ИТМ > 35 kg/m²) и установяват по-голяма КМП. При пациентките с повишени нива на РТН е намалена трабекуларната костна плътност.

Sies и сътр. установяват нарушение на костната плътност при деца на възраст 10-17 г. с ОСА. Те съобщават за връзка между костната плътност и ИТМ и ниски нива на витамин D при подрастващи със сънна апнея.

Magiani и сътр. в напречно проучване сред 115 затлъстели мъже и жени с ОСА не откриват връзка между тежестта на сънна апнея и КМП.

Sforza и сътр. проучват мъже и жени с ОСА и установяват по-висока КМП на бедрената шийка и гръбначния стълб спрямо изследваните контроли. Дневният енергиен разход, индексът на десатурация и ИТМ са най-значимите фактори, влияещи върху КМП и риска от остеопороза.

Според Urala и сътр. лицата с ОСА имат нормална костна минерална плътност, тъй като сънната апнея при възрастни пациенти има протективна роля върху костта. Нашите резултати се различават от изказаните от Urala. Най-вероятно това се дължи на по-младата възраст на изследваната от нас кохорта със сънна апнея. Ние установихме по-ниска костна плътност при ОСА спрямо контролната група.

От проведените изследвания при нашите пациенти с ОСА открихме статистически значимо по-ниска КМП на гръбначен стълб и

бедрена шийка спрямо контролната група. Статистически значима разлика в КМП в двете изследвани области установихме при жени със сънна апнея спрямо контролната група жени. При мъжете с ОСА значима разлика има в костната плътност на бедрената шийка. Няколко клинични проучвания подкрепят нашите резултати, че ОСА е свързана с ниска КМП и фрактури. Български колектив изследва мъже с ОСА и ги сравнява със здрави контроли. Установяват се статистически значими разлики по отношение на T-score на лумбалните прешлени, КМП в лумбалната област и тази на бедрената кост при пациентите с ОСА спрямо контролната група ($P < 0.001$).

Въпреки повишения ИТМ и натрупаната по-голяма пикова костна маса пациентите с ОСА са с нарушение на костната плътност. Wang и сътр. обобщават резултатите от 15 статии с включени 113 082 лица. В групата с ОСА те установяват по-висока вероятност за остеопороза ($OR = 2,03$, 95% CI: 1,26~3,27, $Z = 2,90$, $P = 0,004$), значително по-ниска КМП на лумбалния гръбнак ($MD = -0,05$, 95% CI: -0,08~-0,02, $Z = 3,07$, $P = 0,002$), както и значително намален T-score на лумбалния гръбнак ($MD = -0,47$, 95% CI: -0,79~-0,14, $Z = 2,83$, $P = 0,005$) в сравнение с контролната група.

В изследваната от нас група с ОСА (съобразно стойностите на T- и Z-score) установихме остеопения при 51.56% от изследваните пациенти в лумбални прешлени и при 48.44% – в бедрена шийка. При анализ на резултатите по пол, при жените с ОСА се установява остеопения в двата изследвани пункта, а при мъжете – основно в лумбалните прешлени. В съответствие с Terzi и сътр. измерихме по-ниски нива на КМП при нашите пациенти с ОСА и доказахме остеопения в лумбалната област при мъжете.

При изследване на КМП в областта на шийката на бедрената кост Martin и сътр. установяват остеопения при 42% от изследваните пациенти, главно при жени (76% от пациентите с остеопения). Остеопороза в тази област се установява при 9% от изследваната популация, без разлика в двата пола. В областта на лумбалния гръбнак остеопения е намерена при 40% от пациентите, главно жени (57% от

пациентите с остеопения). Остеопороза на гръбнака се доказва при 12% от изследваните. Остеопорозата на лумбален гръбнак е установена сигнификантно по-често при жени (72% от пациентите с остео- пороза на лумбален гръбнак).

КМП е силен предиктор за риска от счупване. Въпреки това по- голямата част от счупванията се наблюдават при жени с КМП в остео- пеничния диапазон.

Остеопороза на гръбнака намерихме при 21.88% от изследва- ните лица с ОСА, а на бедро – при 12.5%. При жени с ОСА нарушени- ята на КМП (остеопения или остео- пороза) са в областта на гръбнак и бедрена шийка. При мъжете с ОСА се установява основно остео- пения в лумбалния гръбнак и бедрената шийка. Други автори съобща- ват за сходна честота на остео- порозата – между 13 и 21%. По анам- нестични данни при нашите пациенти 51.89% от мъжете и 62.5% жени с ОСА са с данни за преживяна предшестваша фрактура. В резултат на ОСА по-често е засегната трабекуларната кост (основно в преш- ленни тела и бедрена шийка). Поради близостта си с костен мозък трабекуларната кост се обменя по-бързо. При доминиране на про- цеса на костно разграждане това предразполага към различна степен на нарушение на костната плътност и към повишен риск от фрактури.

Ние не намерихме статистическа разлика в КМП при двата пола според нивата на витамин D под и ≥ 25 nmol/l. Изследваната група пациенти е с малък брой и не може да се прави заключение за лип- сата или наличието на трайна зависимост.

Добавянето на клинични рискови фактори, които предсказват фрактура, независимо от КМП, подобрява способността за прогнози- ране на риска от счупване.

В проведеното от нас проучване в контролната група с нормална КМП в областта на лумбалните прешлени са 41.67%, а на бедрената шийка – 50%. Остеопения в изследваните области намерихме при 38.89%. Остеопороза при лицата без ОСА в лумбалната област уста- новихме при 19.44%, респ. в бедрената шийка – при 11.11%.

Високият процент на остеопороза сред контролите можем да обясним с това, че жените над 50 г. в контролната група са 80%. Известно е, че КМГ достига пик приблизително около 40-годишна възраст. След това поради хормонални промени постепенно намалява, като рязък спад настъпва след менопаузата. Получените от нас резултати потвърждават повишена честота на пациенти с нарушения на костния метаболизъм, цитирани от други автори.

Скрининг за ниска минерална плътност на костите с помощта на двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) е приета стратегия за идентифициране на хора с повишен фрактурен риск. Масов скрининг с DXA в общата популация обикновено не се препоръчва.

Хората, които не са преживели фрактури, не осъзнават необходимостта от измерване на КМГ. Те не предполагат, че КМГ при тях е ниска, преди действително да получат фрактура. Следователно важно е да се идентифицират рисковите фактори за фрактури.

В изследваната от нас кохорта пациенти с ОСА при 20.7% установихме два рискови фактора, при 43.1% – три, а при 18.5% – 4 рискови фактора за фрактури. При анализ на резултатите по пол, при мъжете се установяват средно 2.86 ± 1.099 рискови фактора, а при жените 1.38 ± 1.054 рискови фактора. Статистически значима разлика между ОСА и контролната група се констатира по отношение на някои фактори, свързани с повишение на фрактурния риск (предшестваща фрактура, алкохол, тютюнопушене). В контролната група преобладаваща част от изследваните лица са без или само с един рисков фактор.

При мъжете с ОСА като основни рискови фактори се установяват приемът на алкохол (87.74%), тютюнопушенето (86.79%) и наличието на предшестваща фрактура (51.89%). При жените с ОСА водещите рискови фактори са тютюнопушене (100%), алкохол (75%) и предшестваща фрактура (62.5%).

Капис и сътр. доказват, че анамнезата за фрактури на прешлени и бедрена шийка при родителите е рисков фактор с голяма тежест. Те установяват, че склонността към бедрени фрактури се унаследява по

линия от двамата родители. В метаанализ на 11 кохортни проучвания наличието на предшестваща фрактура се асоциира с 1.9 пъти по-висок риск за настъпване на нова фрактура.

Ролята на индекса на телесната маса за възникване на фрактурите е коментирана в изследване, включващо 60 000 жени и мъже от 12 международни проспективни проучвания. Относителният общ фрактурен риск е бил 0.98 за всяка единица повишение на ИТМ, а този за бедрени фрактури – 0.93. В друг метаанализ Kanis и сътр. обединяват данните за 59 232 изследвани лица и стигат до извода, че тютюнопушенето е свързано със значимо повишен общ фрактурен риск (1.25 пъти) в сравнение с риска при непушачи. Тютюнопушене установихме при 86.79% от изследваните мъже и при 100% от жените с ОСА. Според получените от нас резултати тютюнопушенето повишава вероятността за настъпване на фрактури 2.474 пъти при пациенти с ОСА.

Данните за приема на алкохол от проучване сред 5939 мъже и 11 032 жени показват, че при прием на до две алкохолни единици дневно повишението на риска е пренебрежимо ниско. При изследваните от нас пациенти – 87.74% от мъжете с ОСА и 75% от жените съобщават за употреба на алкохол над 3 Е дневно.

Рисковите фактори при пациенти с ОСА имат различна тежест в сравнение с установените големи и малки рискови фактори за фрактури сред популацията.

Според получените от нас резултати съществува статистически значима връзка между фрактурите и употребата на алкохол ($p = 0.023$). При употребата на над 3 Е алкохол дневно фрактурният риск се увеличава 1.949 пъти. Приемът на алкохол над 3 Е дневно води до черодробна стеатоза, нарушение в метаболизма на витамин D и редица хормони, промени във въглехидратната и мастната обмяна. Анамнеза за прием на алкохол дадоха 87.74% от мъжете и 75% от жените с ОСА.

От линейния логистичен регресионен анализ установихме, че при нива на витамин D < 17.66 nmol/l вероятността от големи остеопорозни фрактури се повишава 6.718 пъти. При минимална сатурация на кислорода < 70.75% вероятността за големи остеопорозни фрактури е 3.882 пъти по-висока. Друг показател от полисомнографията, предсказващ 1.695 пъти по-висока вероятност за счупване, е средна десатурация > 10.65%.

От тестовите изследвания, едноминутният тест за риск от остеопороза с резултат > 6 т. е силен прогностичен фактор, свързан с 3.871 пъти по-висока вероятност за големи остеопорозни фрактури.

Choi и сътр. посочват като рискови фактори за остеопороза и фрактури при жени с тежка степен на ОСА ръста, обиколката на талията и на тазобедрената става, фамилната анамнеза за остеопороза или фрактура, наличието на ревматоиден артрит.

От множествения регресионен анализ ние установихме един модел с предсказваща вероятност от 82.14% за големи остеопорозни фрактури. Моделът включва следните фактори – нива на витамин D < 17.66 nmol/l, минимална сатурация < 70.75% и OMORT > 6 т.

Според Световната здравна организация 15% от постменопаузалните жени в Съединените щати и 35% от жените на възраст над 65 години имат значителна остеопороза.

FRAX е инструмент, разработен от Световната здравна организация през 2008 г., за оценка на риска от фрактури. FRAX интегрира клиничните рискови фактори и костната минерална плътност на шийката на бедрената кост. Чрез този калкулатор може да се изчисли 10-годишната вероятност за фрактури при мъжете и жените. Ако рискът от фрактура на тазобедрената става за 10 години надвишава 3% или рискът от голяма остеопоротична фрактура е по-голям от 20%, има индикации за включване на антиостеопорозно лечение.

Според проучване, проведено в Тайван, пациентите с ОСА имат 2.74 пъти по-висок риск от остеопороза в сравнение с пациентите без ОСА (HR 2.739, 95% CI 1,69-4,44, P < 0,05). При по-възрастните мъже

с по-тежка хипоксия по време на сън се установява 30 до 40% по-голям риск от остеопоротична фрактура на гръбначния стълб в сравнение с тези с нормална нощна сатурация на кислород.

10-годишно ретроспективно кохортно проучване на 846 пациенти с ОСА и контролна група от 89 370 души установява, че пациентите с ОСА имат 2.98 пъти по-висок риск за остеопороза в сравнение с контролната група.

Suzuki и сътр. изследват връзката между нарушенията на съня и риска от фрактура. При 6-месечно проследяване на пациенти с нарушения в съня доказват повишена вероятност за фрактура на бедрената кост (OR 2.60, 95% CI 1.31-5.17).

Tian и сътр. изследват 31 769 участници на възраст 45-86 години. Те констатират, че при по-възрастни лица с продължителност на съня > 9 часа рискът от остеопороза е повишен.

Изследване на Choi и сътр. открива, че рискът от фрактура е 1.68 пъти по-висок при пациенти с тежка ОСА в сравнение с контроли. В друго проучване е установено, че рискът за развитие на остеопороза е 8 пъти по-голям при жените и при по-възрастни пациенти.

Други колективи докладват за повишена вероятност от вертебрални фрактури при жени с ОСА (OR 2,22; 95% CI 1,45, 3,41). Полученият резултат може да се обясни с това, че трабекуларната кост е по-чувствителна на интермитентна хипоксия.

Според Martin и сътр. дългоспящите са с 3.75 пъти по-голяма вероятност за остеопороза на шийката на бедрената кост (OR = 6.26; 95% CI: 1.51–15.92; $p = 0.011$). Освен това те са с повишена вероятност за развитие и на остеопения в лумбалните прешлени (OR = 1.83; 95% CI: 0.91–4.14; $p = 0.10$).

Изброените проучвания се фокусират върху КМП, а не върху фрактурен риск. Проучванията за връзката между сънна апнея и фрактурен риск са рядкост.

При пациенти с ОСА след определяне на КМП, брой рискови фактори и изчисляване на FRAX установихме повишен фрактурен

риск. По-тежки нарушения в костната плътност със засягане на гръбначните прешлени и бедрената шийка установяваме при женския пол. При жени с ОСА има повишен фрактурен риск за големи остеопорозни фрактури през следващите 10 години (FRAX за жените е 13.8% спрямо 9.205% за мъжете).

FRAX само за бедрена фрактура при жени с ОСА е граничен (2.723%), а при мъже с ОСА – нисък (1.348%, $p = 0.48$). Нашите резултати са в съответствие с тези, публикувани през 2020 г. от Huang и сътр.

При мъжете с ОСА установихме средно три рискови фактора за счупване и понижена КМП, което обуславя повишен остеопорозен риск.

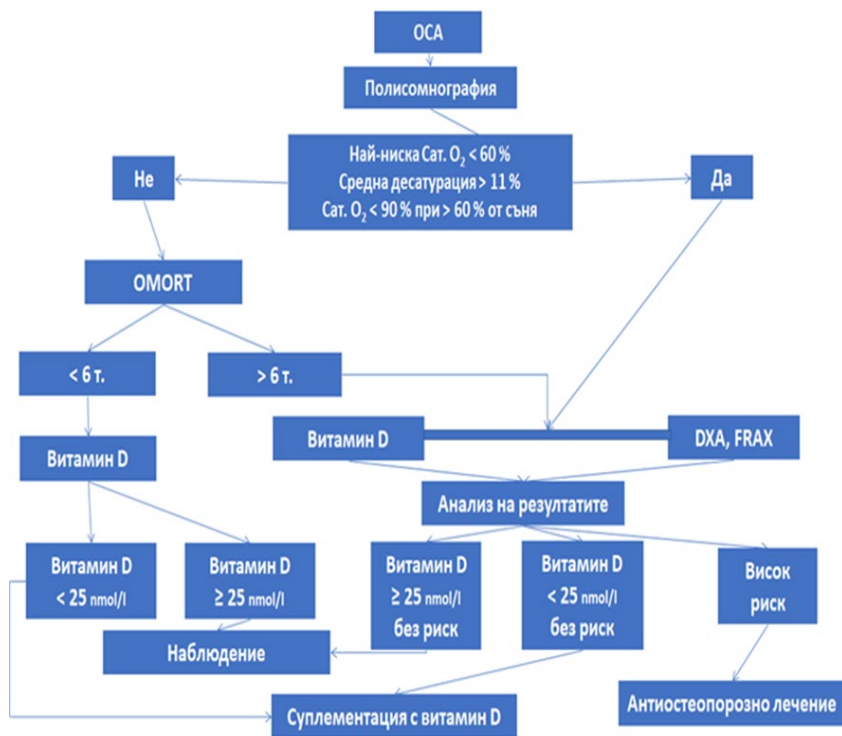
Намерихме положителна зависимост между броя рискови фактори и риска за голяма остеопорозна фрактура, както и между броя рискови фактори и риска за фрактура на бедро.

Според получените от нас резултати OMORT е надежден инструмент за скрининг за остеопороза при пациенти с ОСА. Ние установихме положителна корелация на OMORT с голям остеопорозен риск ($r = 0.631$, $p = 0.001$) и риск за бедрени фрактури ($r = 0.528$, $p = 0.002$). OMORT корелира негативно с витамин D ($r = -0.193$, $p = 0.029$).

От проведения ROC анализ се установи, че при нива на витамин D под 17.66 pmol/l може да се прогнозира с висока вероятност риск за големи остеопорозни фрактури. При стойности на витамин D под 12.81 pmol/l рискът от бедрени фрактури е висок. Според нашите резултати при стойност на средна десатурация $> 10.65\%$ се прогнозира нисък фрактурен риск за големи остеопорозни фрактури. От проведения ROC анализ определихме нисък риск за големи остеопорозни фрактури при най-ниска стойност на сатурация на O_2 от 70.75%. В световната литература изследванията в тази насока са оскъдни.

Въз основа на получените резултати изработихме алгоритъм за диагностика и терапия на остеопорозата при пациентите с ОСА.

ДИАГНОСТИЧНО-ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСА И ПОВИШЕН ФРАКТУРЕН РИСК



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нашето проучване демонстрира сложната връзка между синдрома на обструктивна сънна апнея и костния метаболизъм. Сънната апнея е рисков фактор за остеопороза. Основен механизъм е интермитентната хипоксия, която се изявява с намаление на сатурацията и по-голяма продължителност на времето от съня със сатурация под 90%. Последната корелира с ниски нива на витамин D. Настоящото проучване показва, че наред със сърдечно-съдовата патология при пациента е необходимо да се обърне внимание на костната система. Независимо от противоречивите данни в литературните източници по темата при новодиагностицирана сънна апнея трябва да се проведе изследване и в тази насока.

Рискът за фрактури при жените над 50-годишна възраст е повишен. Повишават се заболяемостта и смъртността при тези пациенти както непосредствено след събуждането, така и като късни усложнения. Повишени са здравните разходи поради придружаващия коморбидитет. С оглед на това е необходимо да се обърне внимание на превенцията, на нуждата от оценка на риска от фрактури в ранен етап, както и на определянето на рискови групи, свързани с повишен фрактурен риск. Многофакторният характер на ОСА поставя голям брой проблеми пред изследователите, които трябва да бъдат проучени в бъдеще. Освен лечение с CPAP се налага екзогенна суплементация с витамин D и определяне на дозите с оглед индивидуалните особености на пациентите.

Всички тези въпроси са обект на бъдещи детайлни научни разработки.

Необходими са прецизна екипна работа и интердисциплинарен подход за постигането на добър терапевтичен ефект. Ранното диагностициране и своевременната терапия на дихателните нарушения по време на сън са предпоставка за костно здраве и намален фрактурен риск при пациентите с ОСА.

ИЗВОДИ

1. При пациентите с ОСА се установява статистически значимо понижени нива на витамин D и остеокалцин и повишение на PTH и betacrosslaps спрямо контролната група.

2. Ниските маркери на костно изграждане (витамин D и остеокалцин) се асоциират с влошена въглехидратна обмяна (повишени нива на кръвна захар на гладно, IRI и инсулинова резистентност).

3. Установи се негативна зависимост между нивото на витамин D и продължителността на съня със $\text{SatO}_2 < 90\%$ при ОСА.

4. Пациентите с ОСА са с по-ниска КМП спрямо контролната група. При ОСА по-често се установява остеопения или остеопороза в лумбалните прешлени и бедрената шийка спрямо контролите.

5. Идентифицирани са три основни рискови фактора за фрактура при ОСА – алкохол, тютюнопушене и предшестваща фрактура.

6. Дефицитът на витамин D при новодиагностицирана сънна апнея е свързан с повишен фрактурен риск.

7. OMORT е надежден маркер за оценка на фрактурния риск при ОСА.

8. Лечението с СРАР в продължение на 1 година има благоприятен ефект върху нивата на витамин D и костната обмяна при пациенти с ОСА.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР:

1. За първи път в България е направен анализ на костния метаболизъм при пациенти с ОСА.
2. Оценен е фрактурният риск и са определени рисковите фактори за остеопороза при пациенти с ОСА.
3. Изготвен е диагностично-терапевтичен алгоритъм за поведение при пациенти с ОСА и фрактурен риск.

II. С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР:

1. Потвърдена е ролята на ОСА като рисков фактор за остеопороза.
2. Установено е значително понижение в нивата на витамин D при изследваната българска популация пациенти с ОСА.
3. Доказан е благоприятен ефект на лечението с СРАР върху костната обмяна

ПУБЛИКАЦИИ, УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И ПРОЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ

1. Красиминова Д, Билюков Р, Николов М, Петрова Д, Мондешки Ц, Георгиев О, Пенчева В, Найденска С. Нарушение на костния метаболизъм при пациенти с обструктивна сънна апнея и метаболитен синдром. Торакална медицина, 2018;10(3):32-49.

2. Красиминова Д, Петрова Д, Георгиев О, Билюков Р, Мондешки Ц, Николов М, Цакова А, Пенчева В, Найденска С, Шошков П. Костен метаболизъм при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея и ефект от едногодишно лечение с неинвазивна вентилация. Торакална медицина, 2019;11(3-4):42-63.

3. Krasimirova D, Stoimenov B, Naydenska S, Genov K, Pencheva V. Fracture Risk and Obstructive Sleep Apnoea. J of IMAB, 2023 Oct-Dec;29(4):5145-5149.

УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ

1. D Krasimirova, R Bilyukov, V Pencheva, D Petrova, O Georgiev, Tz Mondeshki, M Nikolov, A Tsakova. Parathyroid hormon and vitamin D levels in Obstructive sleep apnea. Anular congress of ERS – Milano; 2017. European Respiratory Journal, 2017;50(suppl 61): PA 23823.

2. D Krasimirova, D Petrova, O Georgiev, R Bilyukov, Tz Mondeshki, M Nikolov, A Tsakova, V Pencheva Genova, B Stancheva, S Naydenska, P Shoshkov. One year vitamin D and parathyroid hormone influence in patients with OSAS and CPAP treatment. Anular congress of ERS, Paris, 2018. European Respiratory Journal, 2018;52(suppl 62): PA4338.

3. D Krasimirova, D Petrova, O Georgiev, R Bilyukov, Tz Mondeshki, V Pencheva, S Naydenska, M Nikolov, P Shoshkov. Bone Metabolism in OSAS Patients and the Effect of One Year Treatment with Non-Invasive Ventilation. *European Respiratory Journal*, 2020;56(suppl 64): 2488. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2488 (Published 28 October 2020).

4. D Krasimirova, V Pencheva, O Georgiev, D Petrova, R Bilyukov, Tz Mondeshki, S Naydenska, P Shoshkov, A Tzakova. Bone metabolism and fracture risk in obstructive sleep apnea. *European Respiratory Journal*, 2021;58(suppl 65): PA366. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.PA366 (Published 25 November 2021).

5. D Krasimirova, V Pencheva, O Georgiev, D Petrova, R Bilyukov, T Mondeshki, S Naydenska, P Shoshkov, A Tzakova. Obstructive Sleep Apnea and Fracture Risk. *Eur Respir J*, 2022;60(Suppl. 66): 646.

УЧАСТИЯ В ПРОЕКТИ

1. Ниво на витамин D сред пациенти с дихателни нарушения по време на сън. Договор № 61/2016 г. Проект с вх. № 443/20.01.2016 г. по конкурс Грант за финансиране на изследователски проекти.

2. Хормонален статус и нарушение в костния метаболизъм при пациенти с обструктивна сънна апнея и метаболитен синдром и ефект от лечението с неинвазивна вентилация. Договор Д-108/03.05.2018 г. Проект № 7798/23.11.2017 г. по конкурс Грант за финансиране на изследователски проекти, МУ – София.