

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПРОПЕДЕВТИКА НА ВЪТРЕШНИТЕ БОЛЕСТИ

ДАНИЕЛА КРАСИМИРОВА МИЛЕТИЕВА

**КОСТЕН МЕТАБОЛИЗЪМ
И ФРАКТУРЕН РИСК
ПРИ ОБСТРУКТИВНА
СЪННА АПНЕЯ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователната и научна степен „доктор“
по научна специалност 03.01.13 – Вътрешни болести

Научен ръководител:

Проф. д-р Венцислава Пенчева-Генова, дм

София

2024

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	3
Увод	4
Литературен обзор	5
1. Синдром на обструктивна сънна апнея.....	5
1.1. Нормални циркадни ритми	6
1.2. Дисрегулация и десинхронизация на циркадните ритми.....	6
1.3. ОСА и костен метаболизъм.....	8
1.3.1. Циркадни ритми и часови гени	8
1.3.2. Хипоксемия и хипоксия	8
1.3.3. Висцерална мастна тъкан.....	9
1.3.4. Хормони	10
1.4. Лечение на дихателните нарушения по време на сън.....	11
2. Кост и костна обмяна.....	12
2.1. Нормален костен метаболизъм	12
2.2. Костно ремоделиране	13
3. Остеопороза.....	14
3.1. Епидемиология.....	14
3.2. Остеопороза – определение	15
3.3. Класификация на остеопорозата	16
3.4. Основни рискови фактори за фрактури	17
3.5. Диагностика на остеопорозата и понижената костна маса	18
3.5.1. Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA – dual-energy X-ray absorptiometry)	19
3.5.2. Биохимични маркери за костна обмяна	20
3.6. Оценка на фрактурен риск	21
4. Връзка ОСА – костна обмяна.....	22
Цел и задачи.....	24
Материал и методи.....	25
Резултати	32
Обсъждане	70
Диагностично-терапевтичен алгоритъм за поведение при пациенти с ОСА и повишен фрактурен риск	100
Заклучение	101
Изводи	102
Приноси	103
Публикации, участия в конгреси и проекти, свързани с дисертационния труд	104
Библиография	106
Приложение 1	128
Приложение 2	129
Приложение 3	130

Използвани съкращения

Витамин D – 25-дихидрокси витамин D3; 25(OH)2 витамин D3

ИТМ – индекс на телесна маса

КМП – костна минерална плътност

ОП – остеопороза

ОСА – обструктивна сънна апнея

АНИ – апнеа/хурорнеа index

CPAP – continuous positive airway pressure

DXA – dual-energy X-ray absorptiometry; двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия

ESS – Epworth Sleepiness Scale

FRAX – Fracture Risk Assessment Tool

HbA1c – hemoglobin A1c; гликиран хемоглобин

HOMA-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- κ B/receptor activator of nuclear factor- κ B 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 [104]. 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 [72].

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 [242]. Според други автори ОСА има протективна роля върху костта [137].

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 [124]. За постигането на добър терапевтичен ефект са необходими интердисциплинарен подход и прецизна екипна работа.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Синдром на обструктивна сънна апнея

Синдромът на обструктивна сънна апнея (ОСА) се дефинира като съвкупност от симптоми вследствие на интермитентно, повтарящо се ограничение и/или пълно прекъсване на въздушния поток през горните дихателни пътища (ГДП) по време на сън. Обструктивната апнея се определя като липса на ороназален въздушен поток за повече от 10 секунди и десатурация поне 4% при продължаващи дихателни движения на гръдния кош и корема. По време на тези нарушения са възможни микросъбуждания (arousal), които нарушават архитектурата на съня. В случаите, когато напречното сечение лумена на ГДП е намалено, като същевременно настъпва и хиповентилация, се касае за друг тип нарушение, наречено хипопнея [85].

ОСА се среща във всички възрастови групи, като болестността нараства с напредване на възрастта. Във възрастовата група 30-60 години 24% от мъжете и 9% от жените имат апнея/хипопнея индекс (АНИ, apnea/hypopnea index) над 5, като 2% от жените и 4% от мъжете покриват минималните критерии за синдром на обструктивна сънна апнея (АНИ > 5 и повишена дневна сънливост) [165].

Дихателните нарушения по време на сън се свързват с вариации в сърдечната честота, множество микросъбуждания и ексцесивна дневна сънливост. Веднъж настъпила, апнеята има различна продължителност (≥ 10 s), което е свързано с хипоксемия и хиперкапния в артериалната кръв. Хипоксемията влияе на кислородните сензори в каротидните телца на съдовете, а хиперкапнията – на централните медуларни хеморецептори. С настъпването на апноичната пауза хипоксемията и хиперкапнията прогресивно нарастват и започват да дразнят съответните сензори и рецептори, което води до реакция на събуждане [9, 85]. Едва тогава волево се възстановява дихателната вентилация. Следва ново заспиване и повтаряне на описания по-горе цикъл. Тези микросъбуждания се повтарят многократно през нощта, като водят до нарушена архитектура на съня.

Клинично ОСА може да се подозира при пациенти с хъркане и ексцесивна дневна сънливост (ЕДС) [9, 85]. Пациентите обикновено съобщават за накъсан сън,

нощни събуждания, никтурия, главоболие, умора и сънливост през деня, нарушения в концентрацията, депресия [85].

1.1. Нормални циркадни ритми

В централната нервна система (ЦНС) циркадният часовник се намира в хипоталамуса – в супраоптичното ядро (SCN). Състоянието на сън/бодърстване се регулира от неврони, разположени в хипоталамуса – туберомамиларното (TMN) и вентролатералното преоптично ядро (VLPO) [196]. Доминирането на VLPO предразполага към заспиване, а на TMN – към будност. Хипоталамусът освобождава невротрансмитер – орексин, който предотвратява бързите преходи от будност към сън и стабилизира състоянието сън/бодърстване. При хората способността за заспиване се определя от много фактори – циркадни ритми, емоционални и когнитивни състояния. Психо-емоционалният стрес може да попречи на заспиването дори ако човек е бодърствал продължително време [158]. От друга страна, заспиването се подпомага от мелатонина, който се произвежда от епифизата през тъмната част на денонощието.

При хората нормално сънят се състои от цикъла на бързо очно движение – REM, и сън с бавни вълни – non-REM (NREM). NREM сънят е свързан с повишена секреция на някои хормони – растежен хормон (GH) и др., и повишена парасимпатикова активност.

1.2. Дисрегулация и десинхронизация на циркадните ритми

Терминът „циркаден“ произлиза от латинските думи *circa* – „около“ (или „приблизително“), и *dies* – „ден“. Процесите с 24-часова осцилация по-общо се наричат денонощни ритми.

Въпреки че циркадните ритми са ендогенни, те подлежат на адаптация към околната среда.

Пътуванията през няколко часови зони илюстрират способността на човешкия биологичен ритъм да се адаптира към местното време. Човек обикновено изпитва симптоми на десинхроноза (популярно „джетлаг“), преди да адаптира и синхронизира циркадния си ритъм с местното време.

При синдром на ОСА циркадният ритъм се нарушава, настъпва ресинхронизация с вътрешна десинхронизация [106, 277]. Нарушението в циркадните ритми и интермитентната хипоксия имат негативен ефект върху SCN и секрецията на редица хормони – кортизол, тиреотропен хормон (TSH), растежния хормон, половите хормони, мелатонин [234, 277].

Spiegel и сътр. изследват хормоналната дисрегулация при десинхронизиране на циркадния ритъм, като докладват данни за промени в циркадните профили на плазмения лептин, грелин, кортизол, TSH, инсулин, плазмена глюкоза и вегетативната нервна система [213]. При ограничаване на съня до четири часа дневно се наблюдават среднощепен пик на плазмения лептин и TSH, повишена активност на вегетативната нервна система, както и повишени вечерни нива на кортизола. Повишаването на плазмените концентрации на грелин и намаляването на тези на лептина предразполага към напълняване, респ. поява или задълбочаване на съществуващи дихателни нарушения по време на сън [212].

Мелатонинът, секретиран от епифизната жлеза през нощта, регулира съня и циркадните ритми. Установено е, че при пациенти с ОСА има нарушена секреция на мелатонина. Той се отделя непрекъснато, и то в повишени количества, което оказва ефект върху костната маса [1]. Налице е обратна корелация между маркерите на костно формиране и нивата на мелатонин [265]. Рецептори за мелатонин са открити в човешки остеобласти и човешки моноцити [94, 263]. Мелатонинът потиска остеокластната функция и стимулира диференциация на остеобласти, намалява receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) и увеличава остеопротогерина (OPG) [10]. Cardinali и сътр. предполагат, че мелатонинът предотвратява свързаната с възрастта загуба на костна маса [38]. Нивата на мелатонин намаляват с възрастта, което допринася за повишена честота на остеопороза. Действието на мелатонина върху костта се модулира от нивото на естрогените.

Според резултатите от различни проучвания ограничаване времетраенето на съня за повече от пет дни води до инсулинова резистентност и повишени плазмени нива на глюкозата – симптоми на нарушен въглехидратен толеранс или диабет [147]. Polotsky и сътр. установяват, че затлъстелите мишки, изложени на хронична интермитентна хипоксия в продължение на 12 седмици, развиват във времето

повишени серумни нива на инсулин на гладно, инсулинова резистентност и нарушен глюкозен толеранс [173].

ОСА е свързана с множество сърдечно-съдови, метаболитни и ендокринни ефекти и има неблагоприятен ефект върху костта [124].

1.3. ОСА и костен метаболизъм

Малко се знае за патофизиологичните механизми, чрез които ОСА повлиява костния метаболизъм. Основните от тях са: циркадни ритми, хипоксия, мастна тъкан, хормони.

1.3.1. Циркадни ритми и часови гени

Светлината се възприема от ретината и се предава на SCN от ретинохипоталамичния път. SCN комуникира с остеобласта и остеокласта предимно чрез симпатиковата нервна система и глюкокортикоидите, секретирани от надбъбречната жлеза. В SCN взаимодействат и се синхронизират часови гени – BMAL1, CLOCK, PER1 и PER2, cryptochrome 1 и 2 (Cry1 и Cry2). При хората значителна част от гените във всяка тъкан имат циркаден ритъм на транскрипция [262]. Часови гени са идентифицирани в почти всички клетки на тялото, включително в костните клетки. В остеобластите са установени гените PER1, PER2, Cry1, BMAL1, а в остеокластите – Cry2, PER1, PER2 и BMAL1 [79]. Циркадните ритми повлияват метаболитните процеси в тъканите чрез регулация на генната експресия [79]. PER гените в остеобластите ограничават образуването на кост, а Cry2 гени в остеокластите стимулират костната резорбция [183].

Нарушенията в архитектурата на съня при ОСА се отразяват на функцията на остеобластите и остеокластите. ОСА има потенциала да десинхронизира циркадните процеси, което оказва влияние на здравината на костите.

1.3.2. Хипоксемия и хипоксия

Ниските нива на кислород в кръвта (хипоксемия) и тъканите (хипоксия) увеличават активността на остеокластите, респ. костната резорбция [268]. Хипоксията индуцира освобождаването на хипоксия-индуциращ фактор – HIF. Той

има основна роля в адаптацията на клетките в условията на ниски нива на кислород [135]. Остеобластите експресират HIF-1 α и HIF-2 α [135]. Доказано е, че HIF-1 α се натрупва в отговор на хипоксия, директно стимулира активността на остеокластите и блокира анаболния ефект на паратиреоидния хормон (PTH) в зряла миша кост [78]. Освен това HIF-1 α стимулира освобождаването на васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGF), който води до увеличаване на костната остеокластна и остеобластна активност. HIF-1 α и VEGF имат отношение към физиологичните процеси на растеж на костите и възстановяване след фрактура, но могат да причинят и нерегулирано ремоделиране на костта в условията на хипоксия при някои заболявания, като костни метастази или ОСА. VEGF и HIF-1 α са свързани и с повишения риск от канцерогенеза при ОСА [7, 195].

In vitro проучвания при животни показват, че интермитентните хипоксемия и хипоксия и тъканната ацидоза над 5 часа стимулират диференциацията на остеокластите и потискат функциите на остеобластите [59, 240]. Хипоксията стимулира превръщането на остеобластите в остеоцити при мишки и намалява склеростиновата секреция [81, 185]. Оксидативният стрес и интермитентните хипоксемия и хипоксия при ОСА са причина за ниска костна маса и повишена костна резорбция [10, 134].

1.3.3. Висцерална мастна тъкан

Мастната тъкан не се асоциира само с пасивно натрупване на енергиен резерв, механична протекция на органите и термоизолация. Тя е ендокринен орган, като цялостната концепция за нейната функция се промени след откриването на лептин [171, 213].

Лептинът е хормон на апетита. Той е мощен инхибитор на нарастването на костната маса поради стимулация на костната резорбция [49]. Лептин-дефицитните мишки имат висока костна маса, което се коригира при интрацеребралната инфузия на лептин [64, 66]. Ефектът на лептина се свързва с повишаване на симпатиковия тонус, в резултат на което се засилва костната резорбция [12, 17, 84]. Високите нива на лептин стимулират симпатиковия тонус. Повишените нива на катехоламини водят до загуба на костна маса чрез потискане на костното формиране и повишена костна

резорбция. Нивата на лептин при ОСА са повишени, независимо от тежестта на сънна апнея и индекса на телесна маса (ИТМ), и намаляват при лечение с неинвазивна вентилация [54, 272].

Маснатият тъкан изпълнява важна функция в липидната и глюкозната хомеостаза, в производството на някои хормони и цитокини – ангиотензиноген, тумор-некротизиращ фактор (TNF- α), интерлевкин-6 (IL-6), лептин, адипонектин, PAI-1, регулацията на фертилитета [96]. Адипоцитите експресират рецептори за хормони, растежни фактори и цитокини, продуцират протеини и хормони. Масният тъкан участва в модулацията на храненето, енергийния метаболизъм, имунния отговор, ангиогенезата, регулацията на артериалното налягане и развитието на възпаление [96].

Пациентите със затлъстяване имат повишено количество мастна тъкан. Увеличеното количество висцерална мастна тъкан се свързва с нискостепенно възпаление. Затлъстяването има разнопосочни ефекти върху дихателната система. Променя се респираторната механика, намаляват силата и издръжливостта на дихателната мускулатура, намален е кълмлайнсът на гръдния кош и движението на диафрагмата, нарушава се съотношението вентилация-перфузия. Наблюдават се промени и от страна на дихателния център. Пациентите със затлъстяване и хиперкапния се отличават с намален дихателен отговор към повишеното парциално налягане на CO₂.

1.3.4. Хормони

Нормално маркерите за костно изграждане са с пик в ранните сутрешни часове – по време предимно на REM съня. Секрецията на sclerostin от остеоцита е най-висока около 01 ч. през нощта, но не е свързана със сън/бодърстване. Маркерите за костна резорбция са чувствителни в по-малка степен на денонощните промени, а периферните часови гени не са регистрирани в остеоцита. Относително независими от циркадните денонощни промени са растежният хормон (GH), PTH, симпатиковият тонус и кортизолът. Секрецията на растежен хормон намалява с приема на храна, а амплитудата на секрецията му е намалена при гладуване. Половите хормони в по-слаба степен са зависими от

деноношните циркадни ритми. При ОСА се наблюдава промяна в нормалната хормонална секреция с оглед променената архитектура на съня.

Витамин D е хормон и витамин, чиято основна функция е свързана с натрупване на костна маса. Недостигът на витамин D е широко разпространен и води до по-висок риск от деминерализация на костите и скелетна миопатия [89]. Хиповитаминоза D се свързва с повишен риск за появата на някои видове рак, депресия и затлъстяване [152]. Пациентите с ОСА имат по-ниски нива на витамин D поради намалената слънчева експозиция и разпределение в мастните депа [167].

Витамин D изпълнява важна роля в мозъчния контрол на съня [187]. Рецептори за витамин D са открити в предния и задния хипоталамус, substantia nigra, nucleus reticularis pontis. Дефицитът на витамин D е свързан с нарушение в съня и безсъние. Продължителната редукция на REM съня води до депресия, нарушения на съня, дефицит на витамин D.

1.4. Лечение на дихателните нарушения по време на сън

Лечение на ОСА се провежда с неинвазивна вентилация с положително налягане с различни параметри и режими [166].

Прилагането на продължително позитивно налягане (continuous positive airway pressure – CPAP) предотвратява колапса на горните дихателни пътища и предпазва от появата на хипопнеи и апнеи. Лечението с CPAP е ефективно по отношение на метаболитните и ендокринните нарушения. То намалява негативните ефекти на ОСА по отношение на хемодинамиката, потиска симпатиковата активност, подобрява систолната функция. CPAP има благоприятен ефект върху оксидативния стрес и оста хипоталамус-хипофиза-надбъбреци-гонади при пациентите с ОСА.

Bilevel positive airway pressure (BiPAP) е форма на неинвазивна вентилация, с налягане по време на инспирация и експирация, която също се прилага при пациенти с ОСА. Счита се, че тя в по-голяма степен преодолява хемодинамичния стрес и колебанията в интраторакалното налягане по време на апноично-хипопноичните паузи, улеснява камерното пълнене и увеличава ударния обем, подпомага значително работата на дихателната мускулатура [77, 109, 166].

Лечението с неинвазивна вентилация повлиява метаболитните и хормоналните нарушения при ОСА.

2. Кост и костна обмяна

2.1. Нормален костен метаболизъм

Костта изпълнява три функции: механична, протективна и метаболитна. Основните костни клетки са остеоцитите, остеобластите и остеокластите.

Остеоцитите привличат остеокласти към местата с механично натоварване на костта. Те секретират sclerostin и потискат диференциацията на остеобласта чрез Wnt-сигналния път [20, 130]. Апоптозата на остеоцитите е един от критичните сигнали за започване на костното ремоделиране.

Остеобластите са клетките на костно формиране. Остеобластната активност се регулира по автокринен и паракринен механизъм. На повърхността на остеобласта са разположени рецептори за много хормони – PTH, PTHrP, тиреоидни хормони, растежен хормон (GH), инсулин, прогестерон, пролактин, стероидните хормони – естрогени, тестостерон, витамин D [28, 184]. Остеобластите секретират растежни фактори – IGF-1, b-FGF, TGF-b, Wnt и др., и цитокини, регулиращи остеокластната диференциация – receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL) и osteoprotegerin (OPG) [95, 134]. RANKL повишава диференциацията и активността на остеокластите [14, 30].

Остеокластът е клетка, отговорна за костната резорбция. При пролиферацията и диференциацията си експресира RANK рецептор. Системата RANK/RANKL стимулира узряването на остеокластите и костната резорбция. Свързването на RANKL с OPG потиска узряването на остеокластите и костната резорбция [149].

Костната резорбция започва с прикрепване на остеокласта към костта [30]. Последва секреция на лизозомни ензими и смилане на матрикса и кристалите хидроксиапатит. Регулацията на костната резорбция се опосредства главно от действието на редица хормони. Паратхормонът стимулира остеобластната продукция чрез RANKL, OPG или IL-6, след което действа директно върху остеокласта [14, 30]. Естрогените инхибират костното разграждане. След менопауза и при естрогенен дефицит се повишава костната резорбция. Остеокластът се подлага на апоптоза след реализация на резорбцията.

2.2. Костно ремоделиране

Костното ремоделиране е процес, чрез който старата кост се заменя от нова. Ремоделирането е балансът между 2 взаимосвързани процеса – костна резорбция и костно формиране. Появата на костни деформации и микрофрактури активира процеса на костна резорбция. Wnt-пътят активира и диференцира остеобластите. Те синтезират системата RANKL/OPG, която стимулира узряването на остеокласта. Следва периодът на костна резорбция, като след неговото приключване започва костното формиране.

Като цяло костното ремоделиране протича за около 87 дни. Процесът на резорбция е около 3 дни, възстановяване – 14 дни, а костното формиране – 70 дни. Има разлика в процесите на ремоделиране в кортикална и трабекуларна кост. Ремоделирането е по-изразено в трабекуларния скелет (прешлени, ребра, проксимален фемур), който е метаболитно по-активен поради близостта с костния мозък. Около 1/4 от трабекуларната кост се ремоделира ежегодно. При здрави млади хора в активна възраст около 30% от общата скелетна маса се подновява всяка година.

Процесите на костна резорбция и костно формиране са свързани – обемът на костна резорбция е равен на костно формиране. При повишена остеокластна активност се повишава и костното формиране. Костната маса се поддържа при висок търновър (висока скорост на обмяна).

Намалена костна резорбция е съпроводена с намалено формиране на нова кост. При някои заболявания процесът на резорбция доминира над формирането, в резултат на което се достига до повишена костна загуба [95]. При различни заболявания, в това число и ОСА, се наблюдава доминиране на процеса на костна резорбция, който многократно надвишава формирането на нова кост [33]. В резултат на тези нарушения се достига до повишена костна загуба. Пример за дисфункция между двата процеса е остеопорозата.

3. Остеопороза

3.1. Епидемиология

Костта е метаболитно активна през целия живот. След завършване на скелетния растеж ремоделирането на костта е непрекъснато. Ежегодно около 10% от скелета на зрелия човек се обновяват.

Най-честото нарушение на костната обмяна е остеопорозата (ОП). Тя засяга една от 3 жени над 50-годишна възраст и всеки пети мъж. Според Световната здравна организация (СЗО) всяка втора жена ще получи през живота си фрактура на шийката на бедрото, като рискът е по-голям от рисковете за развитие на рак на гърдата, ендометриума и яйчниците, взети заедно. Здравните разходи за лечението на тези фрактури достигат 13.8 милиарда щадски долара годишно, над 400 000 болнични хоспитализации и над 2.5 милиона лекарски визити годишно [181].

Националният здравен институт на САЩ – National Institutes of Health, съобщава за епидемично разпространение на остеопорозата [154]. Около 13-18% от жените над 50-годишна възраст и 3-6% от мъжете на същата възраст имат остеопороза. В абсолютни цифри това са 4-6 милиона жени и 1-2 милиона мъже с остеопороза. Други 37-50% от жените над 50-годишна възраст и 28-47% от мъжете на същата възраст са с остеопения.

В доклад от 2008 г. Международната фондация по остеопороза посочва, че в Европейския съюз към 2050 г. се очаква процентът на лицата в напреднала и старческа възраст с остеопороза да нарасне с 26% за жените и 36% за мъжете. Годишният брой на бедрените фрактури в Европа се очаква да се удвои през следващите 50 години (от 414 000 на 972 000). Годишно умират около 20% от пациентите с бедрена или прешленна фрактура, което се равнява на около 150 000 човека за Европейския съюз.

В България през 2008 г. – 2009 г., в рамките на Националната програма за ограничаване на остеопорозата, е проведено Национално проучване за честотата на остеопорозата при жени над 50-годишна възраст. Установява се, че от 426 000 жени на възраст над 50 г. при 26.6% има остеопороза на гръбнак или бедрена шийка, а при 45.5% – намалена костна плътност на бедрената шийка. Честотата на наличните и известни фрактури на бедрена шийка е 1.9% (30 436 жени), на прешленни тела – 2.3%

(36 844 жени), а на китка – 9.1% (145 774 жени). Точни данни за разпространението на ниската костна маса сред българските мъже засега липсват. Предполага се, че от остеопороза боледуват около 160 000 мъже.

Най-тежки са фрактурите на шийката на бедрената кост, поради висока смъртност – 24% в рамките на 1 година, големи финансови разходи за лечение, рехабилитация и трайна инвалидизация [142]. Фрактурите водят до функционални ограничения и до влошаване на качеството на живот. Мъжете губят около 1,4 години от техните последни години живот в сериозни ограничения на ежедневната си активност – хранене, обличане, тоалет, а жените – около 2.7 години. Две трети от лицата с фрактура на шийката на бедрото не се връщат към своя предишен функционален статус.

Остеопоротичните фрактури са свързани с болка, ограничение във физическата активност, влошаване качеството на живота, повишаване честотата и продължителността на престой в здравни заведения и повишена смъртност [228].

3.2. Остеопороза – определение

През 1994 г. СЗО дефинира остеопорозата като “прогресивно системно заболяване на костния скелет, което се характеризира с понижена маса и влошена микроархитектоника на костта, водещи до повишена чупливост на костите и повишен риск от фрактури” [260].

Диагностицирането на остеопорозата при постменопаузални жени се базира на измерването на костната минерална маса (КМП; bone mineral density – BMD). Всяко стандартно отклонение (± 1 SD) под нормалното за млади лица двукратно увеличава риска за бедрени фрактури. Фрактурният риск нараства с възрастта. Освен ниската костна маса, роля в патогенезата на остеопорозата има промяната в качеството на костта.

През 2001 г. консенсусна конференция на Американския институт по здравеопазване (NIH) модифицира определението за остеопорозата като „скелетно заболяване, което се характеризира с нарушена костна здравина, предразполагаща индивидите към повишен риск от счупвания; костната здравина включва две основни характеристики: костна плътност и качество на костта” [156].

Остеопорозата е мултифакторно заболяване с ендегенни (генетични) и екзогенни (свързани с начина на живот и средата) рискови фактори. Генетичните фактори упражняват доминиращо влияние върху пиковата костна маса. Те обуславят 80% от вариациите в костната минерална плътност и са най-добрият предиктор на риска от остеопороза.

3.3. Класификация на остеопорозата

През 1992 г. Riggs и Melton дефинират 2 форми на остеопороза – първична и вторична.

При *първичната ОП* се разграничават три типа:

– тип 1 – постменопаузална

Дължи се на отпадане на яйчниковата функция. Най-уязвима е трабекуларната кост. Среща се по-често при жени на възраст от 45 г. до 65 г.;

– тип 2 – сенилна

Дължи се на намален прием на калций и витамин D с храната, намалена чревна резорбция, употреба на медикаменти и др. Засяга трабекуларна и компактна кост. Среща се доминиращо при жени над 70-75 г.;

– идиопатична ювенилна ОП с фрактури – среща се при лица под 40 г. и е рядка.

Вторична ОП се среща при редица заболявания:

– ендокринни – синдром на Кушинг, хипогонадизъм, хиперпролактинемия, хиперпаратиреоидизъм, хипертиреоидизъм, акромегалия, адисонова болест, захарен диабет тип 1, метаболитен синдром;

– гастроинтестинални – панкреасна недостатъчност, хемохроматоза, хроничен алкохолизъм, цироза, след гастректомия, тънкочревен байпас, колит;

– хематологични – хемофилия, левкемия, лимфоми, мултиплен миелом, пернициозна анемия, таласемия;

– ревматологични – ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, идиопатична сколиоза;

– бъбречни – амилоидоза, хронична бъбречна недостатъчност, след бъбречна трансплантация;

– белодробни – ХОББ, хронични пулмопатии, ОСА и др.;

- при употреба на медикаменти, повлияващи костната маса – глюкокортикоиди, антиконвулсанти, тиреоидни хормони във високи нива, хипнотици, хепарин [266];
- други причини – тумори, секретирани РТНгР, ендометриоза, генетични заболявания.

3.4. Основни рискови фактори за фрактури

Основните рискови фактори за фрактури са няколко – костна минерална плътност (КМП), възраст, тютюнопушене, алкохол. Измерването на КМП се препоръчва при наличие на рискови фактори. Изработени са номограми с включени двата най-големи рискови фактора – възраст и КМП (изразено чрез T-score), които определят 10-годишния абсолютен фрактурен риск в %. С напредване на възрастта вероятността за фрактура нараства. Фрактура при минимална травма след 50-годишна възраст повишава риска за следващо счупване с 1.5 до 9.5 пъти. Фамилна анамнеза за остеопороза със счупване на бедрена шийка при сестра или майка повишава общия риск за остеопорозна фрактура с 2 пъти. Вредности като тютюнопушене повишават общия фрактурен риск с 1.25 пъти. Приемът на алкохол над 3 алкохолни единици е асоцииран със значително повишен фрактурен риск. Ниският ИТМ също повишава фрактурния риск (при ИТМ – 20 kg/m² – фрактурният риск се повишава до 2 пъти) [110-114].

Клиничните рискови фактори за остеопороза са разделени в две групи:

- **Фиксирани рискови фактори** – възраст, женски пол, фамилност, предшестваща фрактура, раса, менопауза, приложение на системни глюкокортикоиди, ревматоиден артрит, хипогонадизъм при мъже.

- **Изменяеми рискови фактори** – алкохолизъм, тютюнопушене, нисък ИТМ, малнутриция, дефицит на витамин D, нисък прием на калций с храната, склонност към падане.

Kanis и сътр. доказват, че анамнезата за фрактури на прешлени и бедрена шийка при родителите е рисков фактор с голяма тежест [114]. Те установяват унаследяване на склонността към фрактури и от бащите с преживени бедрени счупвания. В метаанализ на 11 кохортни проучвания наличието на предшестваща фрактура се асоциира с 1.9 пъти по-голям риск за нова фрактура (95% CI – 1.8-2.0) [113].

Ролята на ИТМ е коментирана в голямо проучване, включващо 60 000 жени и мъже, участници в 12 международни проспективни проучвания. Установеният относителен общ фрактурен риск е 0.98 пъти по-висок за всяка единица повишение на ИТМ (95% CI: 0.97–0.99), а този за бедрени фрактури – 0.93 пъти (95% CI – 0.91-0.94) [61]. 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 (95% CI – 1.15-1.36), в сравнение с непушачи [112]. В метаанализ, отчитащ приема на алкохол, Kanis и сътр. изследват 5939 мъже и 11 032 жени, като повишението на риска е било пренебрежимо малко при прием до две алкохолни единици дневно. Приемът на над 3 алкохолни единици дневно обаче повишава вероятността от счупване [111].

3.5. Диагностика на остеопорозата и понижената костна маса

Диагностиката на остеопорозата и понижената костна маса включва измерване на КМП чрез DXA и някои биохимични маркери на костния метаболизъм [6].

КМП е параметър, който отразява костната маса и минералното съдържание. Измерва се в g/cm^2 .

Показания за измерване на КМП имат жени над 65-годишна възраст, независимо от рискови фактори (РФ), постменопаузални жени под 65-годишна възраст с поне един РФ, жени в перименопауза със значими РФ, мъже над 70-годишна възраст със значими РФ, всички възрастни със счупване при минимална травма, лица със заболявания, причиняващи вторична остеопороза, и всички, приемащи медикаменти, водещи до вторична остеопороза, жени преди започване на антиостеопорозно лечение и за мониториране на терапевтичния ефект.

Съществуват рискови фактори, наличието на които следва да насочи за изследване за остеопороза. Те могат да бъдат разделени в две групи – големи и малки РФ.

Големите РФ са възраст над 65 г., вертебрална компресионна фрактура, фрактура след 40-годишна възраст, фамилна анамнеза за остеопоротична фрактура (напр. фрактура на бедро при майката), системно глюкокортикоидно лечение над 3 мес. над 7.5 mg/ден, склонност към падане, видима на рентгенография остеопения, хипогонадизъм, ранна менопауза – преди 45-годишна възраст.

Малките рискови фактори са: ревматоиден артрит, анамнеза за клинично проявен хипертиреоидизъм, продължително антиконвулсантно лечение, прекомерна употреба на алкохол или кофеин, загуба на тегло над 10% в активна възраст, намален прием на калций с храната, тютюнопушене, продължително лечение с хепарин [266].

При наличие на един голям или два малки рискови фактора се препоръчва измерването на КМП. Задължително се отчита наличието на заболявания, които могат да причинят вторична остеопороза – гастроинтестинални, ендокринни, бъбречни, ревматологични заболявания, дефицит на витамин D (остеомалация), хронични белодробни заболявания.

Количественият ултразвук (QUS) се използва като скринингов метод за оценка на костната плътност. Златен стандарт за измерване и проследяване на КМП са двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA) на прешленните тела и проксимално бедро и количествената компютърна томография (QCT) на прешленните тела.

3.5.1. Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA – dual-energy X-ray absorptiometry)

С помощта на този метод се измерва повърхностната дебелина на минералното съдържание на костта в g/cm^2 . Провежда се измерване на двете основни места – прешленни тела и проксимален фемур, при всички пациенти [25]. Според резултатите от КМП за бедрената кост и гръбначния стълб, пациентите се класифицират в три групи съгласно критериите на Световната здравна организация: с нормална КМП (T-score > -1.0 SD), остеопения (T-score от -1.0 до -2.5 SD) и остеопороза (T-score < -2.5 SD) [161].

Според препоръките на СЗО DXA се прилага за диагностициране на ОП при следните групи лица:

- постменопаузални жени – оценява се най-ниската измерена стойност на T-score на прешленни тела и бедрена шийка,
- пременопаузални жени – използва се т.нар. Z-score.

Z-score представлява брой на стандартните отклонения от нормата за човек от същия пол и на същата възраст. Z-score ≤ -2.0 SD е индикация да се търси вторична

причина за ОП. При деца, пременопаузални жени и мъже преди 50-годишна възраст $Z\text{-score} \leq -2.0 \text{ SD}$ се означава като „ниска за възрастта КМП“.

При мъже над 50-годишна възраст се прилага T-score, а под 50 г. се използва Z-score. При лица под 20-годишна възраст и подрастващи от двата пола се препоръчва използването на Z-score.

DXA е приета стратегия за идентифициране на хора с повишен фрактурен риск. Въпреки това масовият скрининг с DXA в общата популация обикновено не се препоръчва [136].

3.5.2. Биохимични маркери за костна обмяна

За оценка на костния метаболизъм се използват няколко биохимични маркера [247]. Маркерите за костно формиране са серумен остеокалцин, кост-специфична алкална фосфатаза и проколаген I карбокситерминален пропептид (PICP). За оценка на костна резорбция се прилагат уринен пиридинолин (PYR), уринен дезоксипиридинолин (DPD), колаген тип I кръстосаносвързан C-телопептид (NTX) и колаген тип I кръстосаносвързан N-телопептид (CTX, betacrosslaps). У нас се изследват рутинно серумен остеокалцин, уринен DPD и серумен betacrosslaps.

Определянето на интензитета на костната обмяна дава възможност да се диференцират пациентите, губещи по-бързо костна маса. Маркерите на костно разграждане имат прогностично значение за определяне на фрактурния риск. Освен това маркерите за костен обмен имат значение при мониториране на провежданото лечение – антирезорбтивно, хормонозаместително, неинвазивна вентилация при ОСА. Нормализирането им след терапия потвърждава добър кмплайънс от страна на пациента и благоприятен ефект от лечението. Измерването при започване на лечение и на 6-и месец от началото е достатъчен интервал за промяна в нивата им. Спад на betacrosslaps с над 40% е предиктор за положителен терапевтичен ефект.

Остеокалцинът е неколагенов протеин в костите и дентина. Неговото ниво е най-специфичният показател за функцията на остеобластите. Измерването му служи за оценка на костното формиране. Остеокалцинът участва в регулацията на глюкозния метаболизъм, телесното тегло и инсулиновата чувствителност [271].

3.6. Оценка на фрактурен риск

Разработени са различни инструменти за оценка на фрактурния риск. Един от тях е т.нар. FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Разработен е през 2008 г. от Световната здравна организация за оценка на риска от фрактури. Чрез FRAX може да се прогнозира 10-годишната вероятност за фрактури при мъже и жени – както на бедрото, така и големи остеопоротични фрактури (засягащи гръбначен стълб, предмишница, бедро или рамо), чрез интегриране на клинични рискови фактори и КМП в областта на бедрената шийка. 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. Недостатък на програмата FRAX е, че не се включват резултатите от изследване на витамин D. Установено е, че при пациенти с остеопения или с нормална костна плътност при наличие на рискови фактори фрактурният риск е повишен.

Оценката на фрактурния риск е точен метод за прогнозиране на вероятността от счупване през следващите 10 години.

Друг, лесен за оценка и изпълнение метод за остеопорозния риск е SCORE – Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation. Чрез него могат да се идентифицират жените, при които се очаква ниска КМП – T-score < -2.5 SD. Този инструмент използва селективен подход за скрининг за остеопороза чрез сумиране на резултат въз основа на възраст, раса, ревматоиден артрит, история на нетравматична фрактура над 45-годишна възраст, употреба на алкохол и телесно тегло.

Друг тест за оценка на остеопорозата е предложен от International OP Foundation (IOF). Това е модифицираният One-Minute Osteoporosis Risk Test (OMORT), който се състои от няколко въпроса и е много лесен за изпълнение. Той е надежден за идентифициране на риска от остеопороза в ранен етап, като хората, получили над 5 точки на OMORT, имат 70% риск за развитие на остеопороза. Според друго проучване, проведено при жени в Тайван, резултат над 5 т. на One-Minute Osteoporosis Risk Test показва 27% риск от развитие на остеопороза [44]. Резултатите от проучвания на други колективи, използващи OMORT, варират в по-широки граници [117, 174].

4. Връзка ОСА – костна обмяна

Връзката ОСА – костна обмяна и ефектът на СРАР терапията върху тях са изследвани от различни колективи. До момента докладваните резултати са противоречиви.

През 2008 г. Tomiyama и сътр. първи докладват за повишена костна обмяна при пациенти с ОСА, която се нормализира след лечението с СРАР [232]. Terzi и сътр. установяват по-ниски стойности на КМП на шийката на бедрената кост при пациенти с ОСА [225]. Uzkeser и сътр. измерват по-ниска КМП на лумбалните прешлени и бедрената шийка при ОСА [241]. Голямо проучване в Тайван установява 2.74 пъти по-голям риск за развитие на остеопороза при ОСА [45, 47]. Според Yen и сътр. рискът за остеопороза при лица с ОСА е 2.98 пъти по-висок спрямо контролна група, без дихателни нарушения по време на сън [269].

Според други автори не съществува връзка между ОСА и намалената костна плътност. Mariani и сътр. докладват за по-висока костна плътност на гръбначния стълб и бедрената шийка при пациенти с тежка ОСА. Недостатък на проучването е, че не са изследвани нивата на витамин D и в изследването няма контролна група [137]. В проучване, проведено от Sforza и сътр., пациентите с ОСА са с по-висока КМП на проксимален фемур и лумбални прешлени спрямо контролната група. Авторите предполагат, че интермитентната хипоксия има защитна роля по отношение на костния метаболизъм при възрастни хора [203].

Противоречивите резултати за връзката ОСА и костна обмяна могат да се обяснят с различната тежест на сънна апнея при пациентите, участващи в проучванията, неточната диагностика на сънна апнея чрез пулсоксиметрия, анамнеза за хъркане или тестови методи, установяването на остеопорозата чрез количествен ултразвук, анамнеза или рентгенологично доказани фрактури. Въпреки това доминират проучванията, при които се установява, че ОСА е свързана с повишена костна резорбция и последваща загуба на костна минерална плътност.

Трайна тенденция сред населението в световен мащаб е повишаване на телесното тегло и затлъстяване. Повече пациенти са изложени на риск както за остеопороза, така и за ОСА. Метаболитните и ендокринните нарушения при пациенти с ОСА водят до намален мускулен тонус и повишена склонност към

падания, които допълнително влошават качеството на живот. В докладваните до момента проучвания липсват категорични данни за ролята на ОСА като рисков фактор за остеопороза. Според повечето колективи ефектът на ОСА върху костния метаболизъм е негативен, но са докладвани и други резултати, според които не се установява връзка между тях. Малко на брой автори съобщават за протективна роля на ОСА по отношение на развитието на остеопороза. В България до момента липсват обстойни проучвания в тази насока (единствено Монова и сътр. изследват костната плътност при малка група мъже с ОСА). Това налага необходимостта от провеждане на още изследвания, търсещи връзката между обструктивната сънна апнея и риска от остеопороза. Необходимо е да се установят факторите, свързани с повишен фрактурен риск. Изработването на подходящ скрининг за диагностика и намаляване на заболяемостта от остеопороза при ОСА ще помогне за понижаване на разходите за лечение и за подобряване качеството на живот при тази група пациенти.

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, PTH, 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 цирроза;
- ✓ 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 антитяло и моноклонално специфично антитяло, белязано с рутений 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 фотоумножител. 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 пропеедвтика на вътрешните болести, УМБАЛ “Александровска“ – София. Полисомнографията включва мониториране на мозъчната активност (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) [9]. В зависимост от апнея-хипопнея индекса (АНИ) сънната апнея се класифицира като лека – АНИ 5-15; средна – АНИ 15-30, и тежка – АНИ > 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 пропедевтика 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 изчисления 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 ≤ -1.0 и > -2.5 SD)
- остеопороза (T-score ≤ -2.5 SD) [161].

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) (Приложение 1). Въпросникът е стандартизиран 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 [108].

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> – Приложение 2).

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 (Приложение 3). 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.

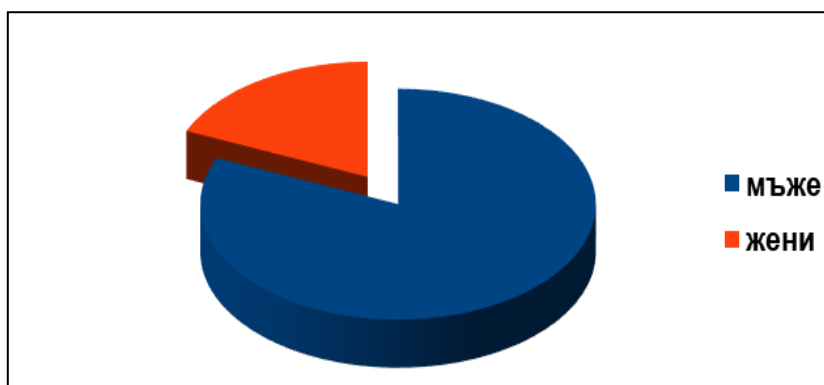
Характеристиките на изследваната популация се отчитат като средни стойности \pm SD. Използвани са параметрични или непараметрични тестове за непрекъснатите променливи, t-тест на Student за сравняване на нормално разпределени променливи. Извършени са корелационен анализ на Pearson за оценка на връзката 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.



Фиг. 1. Разпределение на болните с ОСА по пол

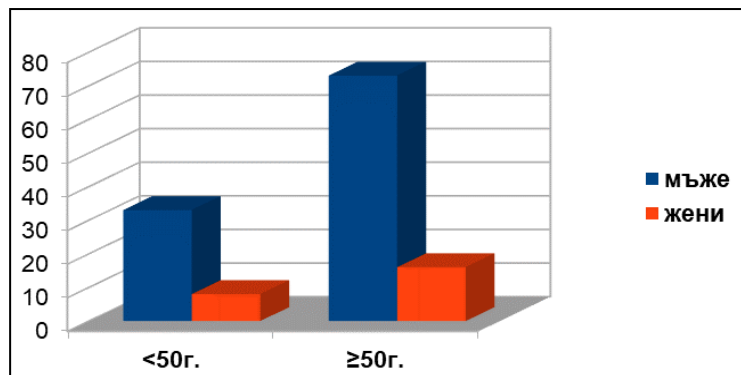
В табл. 2 са представени основните антропометрични показатели при пациентите с ОСА. Средната възраст на пациентите с ОСА е 55.09 ± 9.61 години (табл. 2).

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 таблица 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 ($\text{ИТМ} > 40 \text{ kg/m}^2$) (табл. 3).

Таблица 3. Разпределение на пациентите с ОСА според ИТМ

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

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.

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

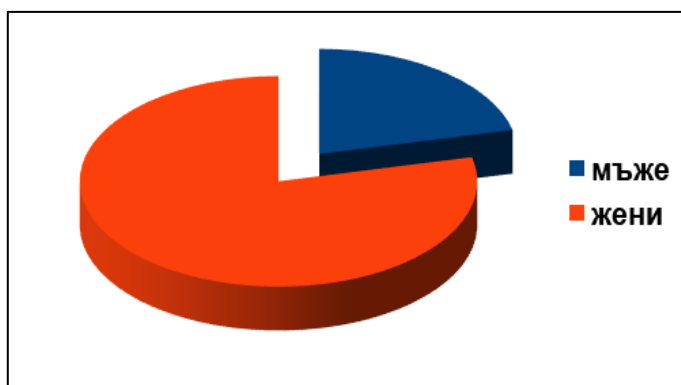
Пациенти с ОСА	Мъже (n – 106)	Жени (n – 24)	p
Възраст – г., \pm SD	54.87 \pm 9.4	56.08 \pm 10.65	0.675
ИТМ – kg/m ² , \pm SD	42.076 \pm 7.88	43.10 \pm 8.16	0.783
VFR, \pm SD	25.69 \pm 8.21	17.53 \pm 5.31	< 0.001*
Шия – cm, \pm SD	49.13 \pm 4.63	44.87 \pm 5.36	< 0.03*

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

* $p < 0.05$

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 \pm 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 \pm 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.

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 ± 13.28	56.15 ± 12.75	0.328
ИТМ – kg/m ² , \pm SD	27.48 ± 3.56	24.34 ± 3.31	0.245
VFR, \pm SD	11.10 ± 4.46	6.75 ± 2.712	0.706
Шия – cm, \pm SD	39.61 ± 2.98	37.20 ± 2.42	0.650

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

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 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).

Таблица 8. Разпределение на пациентите според тежестта на ОСА

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

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

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).

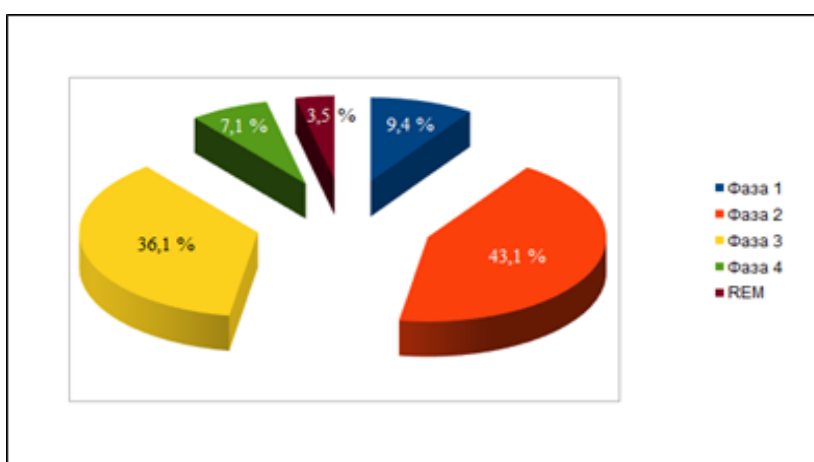
Разпределението на пациентите в групата с лека и умерена ОСА спрямо тежка ОСА по пол е представено в табл. 9.

Таблица 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.



Фиг. 4. Продължителност на фазите на съня при ОСА

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

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

	ОСА		
	Мъже	Жени	p
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

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

	Лека и среднотежка ОСА (АHI – 5-30)	Тежка ОСА (АHI > 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, АHI – 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.

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

	г	р
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*

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).

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

* $p < 0.05$

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

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 $37.87 \pm 36.72\%$).

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

Показател	Лека и среднотежка 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

Средната O₂ 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 O₂ десатурация с обиколката на шията е несигнификантна (табл. 16).

Таблица 16. Корелации с участието на средната O₂ 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 (LowSpO₂ %) корелира негативно с обиколката на шията, с АНІ и фаза 3 на NREM съня при мъжете с ОСА (табл. 17).

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

	r	p
Шия – мъже	-0.306	0.003*
Шия – жени	-0.25	0.283
АНІ – мъже	-0.23	0.026*
АНІ – жени	-0.29	0.218
Фаза 3 – мъже	-0.26	0.014*
Фаза 3 – жени	0.18	0.439

* $p < 0.05$

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

	r	p
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 Epworth (Epworth 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 ОСА и контролите по пол.

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

	Мъже			Жени		
	ОСА	Контролна група	p	ОСА	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, ОСА – обструктивна сънна апнея

* $p < 0.05$

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

Таблица 20. Корелационни зависимости с участието на ESS

	r	p
РТН	0.207	0.049*
Витамин D	-0.198	0.048*
VFR	0.269	0.016*
АНІ	0.249	0.014*

Легенда: РТН – паратиреоиден хормон, АНІ – 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 ОСА 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.

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
* $p < 0.05$

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

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 – mUI/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*
НОМА-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
* $p < 0.05$

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 АНІ ($r = 0.282$; $p = 0.027$), 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 ($r = 0.238$; $p = 0.049$).

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.

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

* $p < 0.05$

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).

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

* $p < 0.05$

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).

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

* $p < 0.05$

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 ($r = 0.356$; $p = 0.008$).

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.

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 – $\mu\text{mol/l}$	459.5 ± 389	336 ± 65.4	0.718	405.4 ± 101.1	253.1 ± 64.84	0.112

Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея

* $p < 0.05$

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.

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*
HOMA-IR	0.35	0.007*

Легенда: HbA1c – гликиран хемоглобин, IRI – имунореактивен инсулин, HOMA-IR – индекс на инсулинова резистентност

**p < 0.05*

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 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

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).

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

Показател	Мъже			Жени		
	ОСА	Контролна група	p	ОСА	Контролна група	p
Витамин D – pmol/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 – УЛ	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% – % 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*

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 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*
Кр. 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 $O_2 < 90\%$. 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 РТН (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-см, ± SD	48.8 ± 3.663	48.27 ± 5.376	0.614
VFR,± SD	23.75 ± 9.788	23.92 ± 8.059	0.552
ESS,± SD	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,± SD	62.5 ± 28.733	60.72 ± 28.133	0.794
Време със SpO ₂ < 90%,± SD	68.64 ± 26.984	54.81 ± 23.575	0.026*
Средна O ₂ десатурация,± SD	10.9 ± 5.354	10.59 ± 4.583	0.942
Най-ниска SpO ₂ ,± SD	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 СРАР

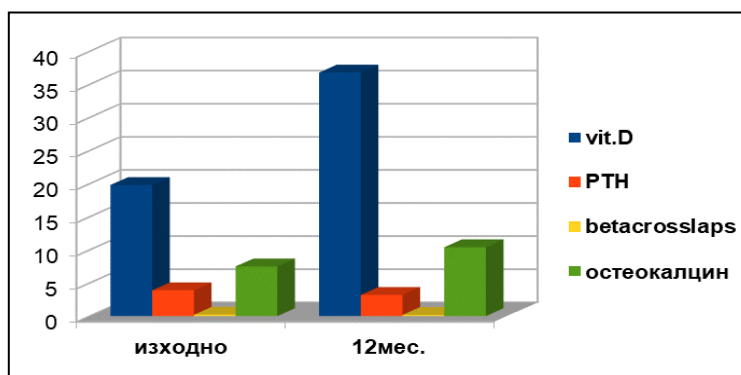
С оглед сезонните промени параметрите на костната обмяна са проследени на 12-и месец след започване на лечение с СРАР. Представени са резултатите на пациенти, провеждащи лечение с СРАР. От изследваните пациенти с ОСА общо 9 лица (6.9% от групата с ОСА; 3-ма мъже и 6 жени) не провеждат лечение поради 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 понижение в PTH (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, ± SD	19.8 ± 11.671	36.79 ± 21.753	< 0.001*
PTH – pmol/l, ± SD	3.93 ± 2.427	3.2 ± 2.15	< 0.001*
Остеокалцин – ng/ml, ± SD	7.46 ± 6.647	10.42 ± 5.72	< 0.001*
Betacrosslaps – ng/ml, ± SD	0.22 ± 0.174	0.184 ± 0.136	0.012*

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



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

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).

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

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

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, ± SD	20.19 ± 12.48	37.86 ± 23.01	0.001*
PTH – pmol/l, ± SD	3.82 ± 2.18	3.16 ± 2.06	0.001*
Остеокалцин – ng/ml, ± SD	5.47 ± 3.21	10.12 ± 5.49	0.001*
Betacrosslaps – ng/ml, ± SD	0.211 ± 0.148	0.173 ± 0.130	0.036*

Легенда: PTH – 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 с СРАР

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

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

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 ($r = 0.251$, $p = 0.005$).

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 OMROT 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).

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

* $p < 0.05$

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 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/cm ²):			
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/cm ²):			
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 ДХА спрямо стойностите на витамин D в групата с ОСА

Показател	Витамин D < 25 nmol/l	Витамин D \geq 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 констатират 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%.

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

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%.

6.3. Анализ на рискови фактори за остеопороза

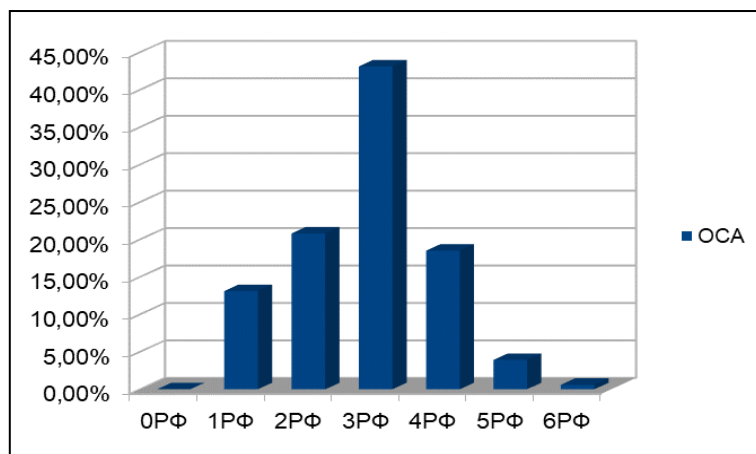
Разпределението на пациентите с ОСА и контролите според броя на рисковите фактори за остеопороза е представено в табл. 51.

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

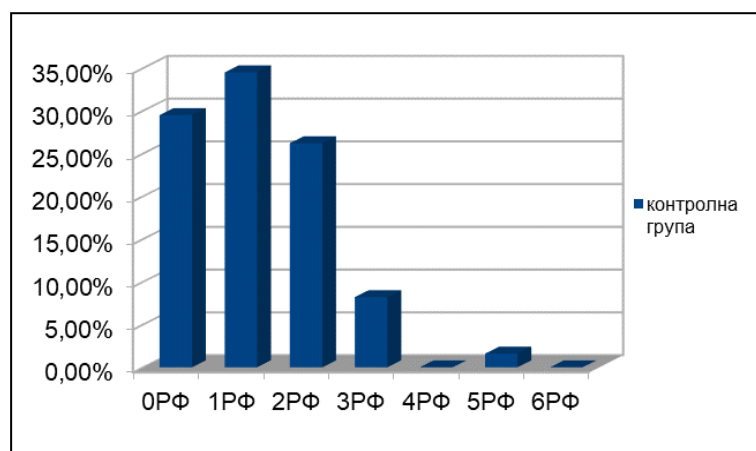
Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея

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*
Предходеща 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%)

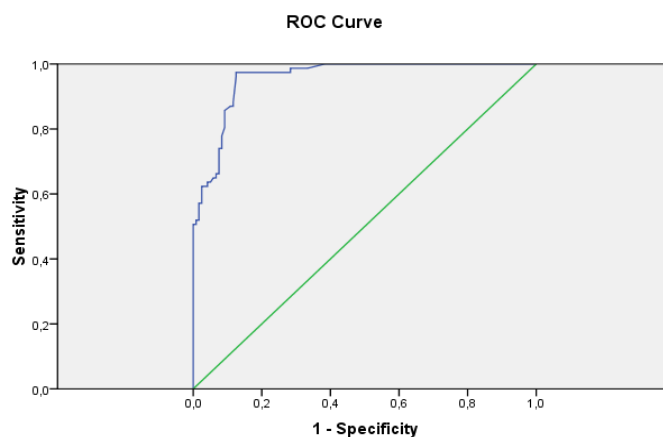
Легенда: ОСА – обструктивна сънна апнея, РФ – рискови фактори, КС – кортикостероиди

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 ($r = 0.395$; $p < 0.001$).

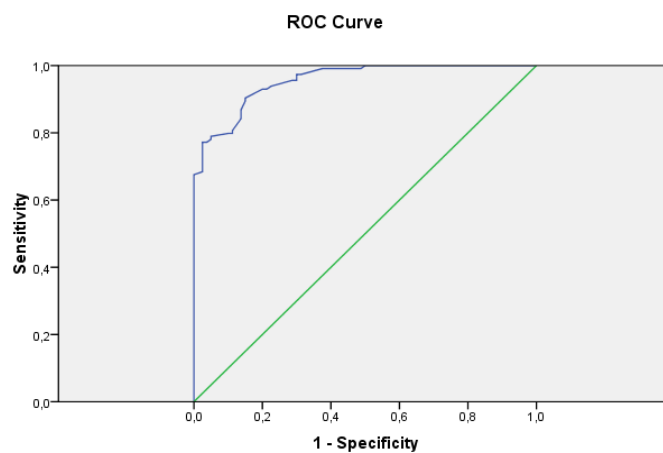
На фиг. 8 е представена ROC кривата на стойностите на витамин D като предиктор за риск за големи остеопорозни фрактури. Площта под кривата е 0.957 (95% CI 0.933-0.982; $p = 0.001$).

Нива на витамин D от 17.66 nmol/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.

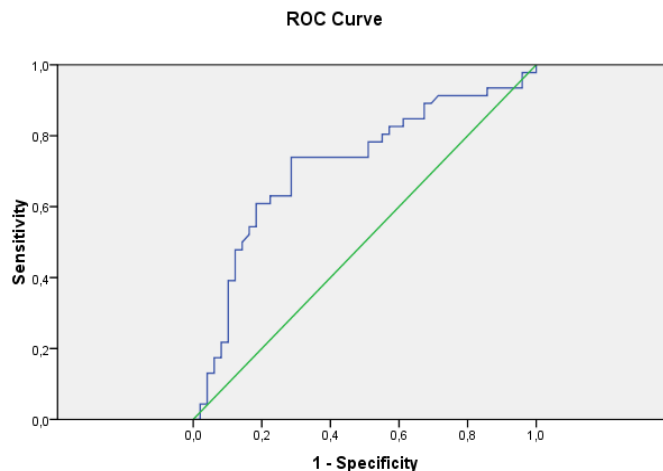


Фиг. 8. ROC крива на витамин D за големи остеопорозни фрактури



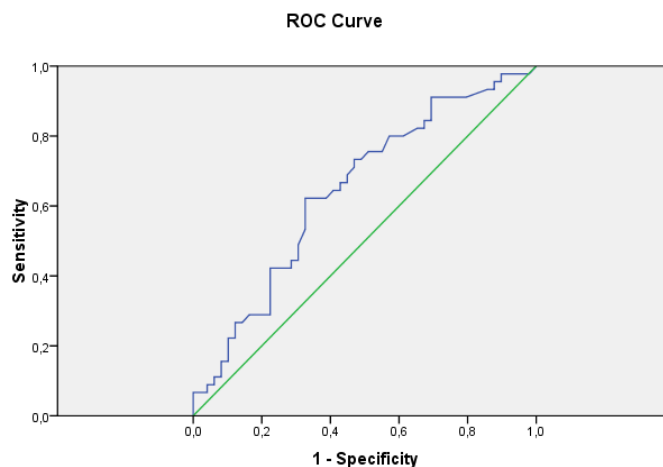
Фиг. 9. ROC крива на витамин D за бедрени фрактури

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
Витамин 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 [236, 270]. Изследванията показват, че при населението над 50-годишна възраст се установява симптоматична ОСА при 4% от мъжете и 2% от жените [165].

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 остеодензитометрия.

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 [200]. Вторична причина за остеопороза съществува при 20 до 40% от жените, докато 65% от мъжете с остеопороза имат други заболявания, допринасящи за това [65].

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 [1, 274, 275].

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 [203]. В противоречие на тези резултати, Magiani и сътр. установяват, че няма значителни разлики между АНІ и КМП при пациенти със и без ОСА [137].

Sella и сътр. сравняват костната минерална плътност и риска от фрактура при пациенти със затлъстяване и пациенти с анорексия невроза. Според получените от тях резултати жените със затлъстяване имат по-голяма костна минерална плътност, което предполага по-нисък риск от фрактури [201].

Cenci и сътр. измерват висцералната мастна тъкан при постменопаузални жени чрез КТ и установяват ниска плътност на трабекуларната и кортикалната кост [42].

В проучването си Choi и сътр. доказват обратна пропорционална зависимост между висцералното затлъстяване и костната минерална плътност [51].

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 [83].

Затлъстяването е свързано с промяна в минерална плътност на костите [184].

Различни колективи, изследващи ОСА, включват пациенти с различна степен на затлъстяване. В нашето проучване преобладават пациентите с високостепенно затлъстяване (ИТМ > 40) – 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 [88].

Саркопеничното затлъстяване се характеризира с увеличаване на мастната тъкан и намаляване на мускулната маса и сила [41]. 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]) [198]. 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 [97, 164].

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 [45, 269].

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 [145].

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 [55]. 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 [55]. 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 [143, 232]. 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 ($r = 0.478$, $p = 0.01$) [55].

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) [224].

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) [58, 80, 132, 193]. Наблюдават се пулсативно повишаване нивата на кортизола и загуба на нормалния циркаден ритъм [210]. Фрагментацията на съня може да повлияе на костната резорбция чрез повишен симпатиков тонус и/или хормонални фактори [8, 68, 160, 217, 218, 222].

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 [63, 79, 107, 119, 128, 144, 242].

Резултатите за връзката между продължителността на съня и остеопорозата са противоречиви [118, 211].

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) [216].

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 [138].

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 [227].

В проучването NHANES са включени 5288 участници над 50-годишна възраст. Заключение 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 [60].

Скъсяването на REM съня при ОСА е основен фактор за развитие на коморбидни състояния [79, 128, 144]. 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 [37, 57]. Увеличената продължителност на сън със сатурация на кислорода под 90% е свързана с повишен риск от падания и фрактури на аксиалния скелет при мъже [40]. 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 [13, 115, 144]. 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 [47].

Краткотрайната интермитентна хипоксия стимулира мобилизацията на мезенхимните стволови клетки и засилва образуването на остеобласти при животински

модели [233]. Хроничната интермитентна хипоксия може да увеличи разрушаването на костите и да наруши динамичния баланс между остеобластите и остеокластите [276].

Sforza и сътр. твърдят, че интермитентната хипоксия има протективна роля върху намаляването на костната плътност с възрастта [203]. Остеобластите и остеоцитите в условията на хипоксия намаляват експресията на склеростин и увеличават Wnt-сигнализацията и благоприятстват образуването на кост [73]. Остеобластите са чувствителни към оксигенация и реагират на хипоксия чрез активиране на HIF-1 α [252].

Хроничната хипоксия стимулира диференциация на остеокластите и костна резорбция и потиска функциите на остеобластите [240]. Няколко колектива докладват за повишен маркер за костна резорбция (betacrosslaps) при пациенти с ОСА, без промени в маркера за образуване на костна тъкан – остеокалцин [29, 220, 238].

ОСА е рисков фактор за развитие на остеопороза [43, 47, 258].

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 nmol/l. Тези стойности съответстват на цитираните резултати от други автори [19, 31, 143].

Нощните десатурации и времето от съня със сатурация < 90% корелират със серумните нива на витамин D [13, 115, 235]. Според получените от нас резултати по-голяма продължителност на съня със сатурация < 90% е свързана с нива на витамин D под 25 nmol/l. Статистически значима разлика има по отношение на процента време със сатурация под 90% при нива на витамин D под и над 25 nmol/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 ($r = -0.305$, $p = 0.001$) [13, 115, 235].

ОСА, освен рисков фактор за развитие на остеопороза, може да влоши съществуваща вече остеопороза чрез промени в костния метаболизъм [21, 56, 162, 180].

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 [115, 204].

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 [129, 155, 250].

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 [231].

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 [204]. Според други автори е налице негативна корелация между двете [23, 140]. 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 ($r = 0.207$, $p = 0.048$). Експесивната 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 [74]. Основните механизми, чрез които се осъществява негативното действие, са механични, хормонални и възпалителни фактори [184].

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 [67, 176]. От друга страна, адипонектинът стимулира диференциацията на остеобласта [133]. Няма убедителни данни за връзката на грелин и минералната плътност на костите [27]. Цитокините IL-6 и TNF- α , отделени от мастната тъкан, стимулират диференциацията на остеокластите и костната резорбция и повишават вероятността за остеопения и остеопороза [36, 90,

184, 191]. Цитокините участват в нискостепенното възпаление и костната деструкция чрез повишаване нивата на RANKL [39, 244]. Естрогените стимулират диференциацията на остеобласти и имат протективен ефект върху костната тъкан. Затлъстяването при постменопаузални жени има протективна роля върху костта поради периферна ароматизация на андрогени в мастната тъкан [100].

Моауегі и сътр. установяват връзка между мастната тъкан и риска от фрактура на бедрената кост при жени, но не и при мъжете [146].

Gilsanz и сътр. анализират връзката между разпределението на мастната тъкан и здравината на костите [82]. Те установяват положителна корелация между костната плътност и подкожната мастна тъкан, както и негативна между КМП и висцералната мастна тъкан.

ОСА е свързана с различни коморбидности, включително нарушение на въглехидратната обмяна [35]. 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 [46, 178].

Висцералната мастна тъкан секретира редица хормони и цитокини, които повлияват инсулиновите рецептори и повишават инсулиновата резистентност. От проведения 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 [11, 123, 246, 254, 264]. Повишените нива на свободни мастни киселини са причина за неалкохолна чернодробна стеатоза и повишена инсулинова резистентност [190]. Клинично тези промени се извяват с различна степен на въглехидратни нарушения – от инсулинова резистентност до изявен захарен диабет [197].

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. [31]. 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/m^2), 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 [274]. Амилиният се секретира в еквимоларни количества с инсулин. Той има ефект, подобен на калцитонин – стимулира пролиферацията на остеобласти *in vitro* и потиска остеокластната активност [153]. Панкреасните β -клетки експресират витамин D рецептор (VDR) и ензима 1- α хидроксилаза, което медира преките ефекти на витамин D [159, 163]. В резултат на понижена активност на глюкозния транспортер – 4 (GLUT-4) се повишава периферната инсулинова резистентност и нараства витамин D дефицитът [50, 221].

Доказано е, че захарният диабет протича с намалена костна маса, което е свързано с относителното намаляване на секрецията на инсулин [274]. 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 [245]. 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 [157]. От проведения 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 архитектурата на съня, характерни за ОСА, повлияват метаболизма на глюкозата [223]. 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 [39, 125]. 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 [243].

Varceló и сътр. доказват, че пациентите с ОСА имат увеличени нива на свободни мастни киселини, което води до повишен сърдечно-съдов и метаболитен риск [18, 168, 169]. ОСА се свързва с повишен риск от големи неблагоприятни сърдечни и мозъчносъдови събития (3 т. МАССЕ) при пациенти със захарен диабет (коригирана HR: 2,03, 95% CI: 1,10–3,74, $P = 0,023$) [120]. Активирането на системата ренин-

ангиотензин-алдостерон (RAAS) в резултат на интермитентната хипоксия е друг фактор, повишаващ сърдечно-съдовия риск при пациенти с ОСА [34].

Няколко колектива установяват връзка между сърдечно-съдовите заболявания и остеопорозата. Основните патофизиологични механизми са хипоксия, оксидативен стрес и нискостепенно възпаление [15, 202, 248, 249]. Други автори намират отрицателна зависимост между витамин D и нивата на триглицеридите и положителна – с нивата на HDL холестерола [76, 139].

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 ($p = 0.07$) [115].

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 СРАР, спрямо контролната група [186].

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 [192]. Хипоксията намалява синтеза на аденозин трифосфат (АТФ) и повишава продукцията на пурин и пикочна киселина [219]. Метаболитите от разграждането на АТФ се разглеждат като потенциални биомаркери на тъканна хипоксия при различни патологични състояния [53, 91]. 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 [99, 236, 270]. 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 [189,

208]. Hira и сътр. намират значителна линейна зависимост между АНІ и пикочната киселина [98]. 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 ($АНІ \geq 30$) 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 $> 26.8 \text{ kg/m}^2$. 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 SpO_2 и по-висок индекс на десатурация по време на сън [99, 110]. Други автори установяват корелация между нивата на пикочната киселина и броя дихателни събития, броя десатурации и времето на насищане с кислород под 90% [189]. 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 [71]. Освен това тя е независим предиктор за смърт при пациенти със сърдечно-съдови заболявания [105, 177]. 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 [244]. 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 Sahebjanі и сътр. и Steiropoulos и сътр., се установява нормализиране нивата на пикочната киселина след продължително лечение с СРАР [192, 214].

Braghirolі 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 СРАР [32].

Нивата на пикочната киселина при изследваните от нас лица в контролната група са между 240 до 360 $\mu\text{mol/l}$ [5]. 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 неалкохолен стеатохепатит и намаления контакт с ултравиолетовите лъчи [62, 69, 261]. Високостепенното затлъстяване протича с тежък дефицит на витамин D [121, 163, 261]. Нашите резултати потвърждават цитираните в световната литература. Нива на витамин D $< 25 \text{ nmol/l}$ установихме 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 по-ниски 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) [87].

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) [175]. Установена е обратна връзка между нивата на лептин и концентрацията на витамин D [92]. Витамин D има важна роля и в мозъчния контрол на съня [187]. Открити са витамин D рецептори в предния и задния хипоталамус, substantia nigra, сивото мозъчно вещество, nucleus reticularis pontis

[196]. Витамин D участва в процесите на заспиване и продължителността на съня. Ниските му нива при ОСА оказват влияние върху архитектурата 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 [13, 115, 235]. 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 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-Ferrati 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 nmol/l, необходими за предотвратяване на фрактури [26]. Нива на витамин D над 50 nmol/l са достатъчни за профилактика на костни заболявания и фрактури, като нива до 125 nmol/l се считат за безопасни [188].

През 2011 г. Институтът по медицина на САЩ (ИОМ) препоръча праг на витамин D от поне 50 nmol/l, за да се осигури добър костен статус при всички възрастови групи. Нива от 75-110 nmol/l са необходими за постигане на общи ползи, като намаляване на риска от рак, автоимунни заболявания, захарен диабет, сърдечно-съдови и инфекциозни заболявания [22, 86, 101].

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 [207]. Витамин D е отговорен за активното транспортиране на калций в саркоплазмения ретикулум, както и за

регулирането на мускулното съкращение [170]. Дефицитът на витамин D е свързан с проксимална миопатия, нарушена костна обмяна и повишен риск от падания [277]. Освен това дефицитът на витамин D е основен рисков фактор за развитие на остеопороза [43, 122]. Витамин D рецептор – VDR, се намира във всички клетки, изграждащи костта: хондроцити, остеобласти, остеоцити и остеокласти. Остеобластите произвеждат RANKL, който активира RANK върху остеокластите. Остеокластите притежават и VDR. Процесът на ремоделиране се регулира от 1,25(OH)2D чрез индуциране на RANKL, PTH, простагландин E2 и IL-11, които стимулират остеокластогенезата и костното разграждане [267].

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 nmol/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 [31]. 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 [199].

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 nmol/l при 21.3%) и недостатъчност (под 50 nmol/l при 75.8%) на витамин D. Стойности на витамин D над 50 nmol/l са установени при едва 24.2% от населението в България. Средните нива на витамин D в изследваната група са 37.5 nmol/l. Полът е много силен фактор, определящ възможностите за синтез на витамин D. Други фактори са стилът на живот, местоживеенето, възрастта на пациентите [2, 4]. 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 [3].

При изследваните от нас пациенти с ОСА установихме средни нива на витамин D от 19.8 ± 11.67 nmol/l спрямо 36.13 ± 21.65 nmol/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 [121].

Нивата на витамин D в контролната група са в съответствие с установените за българската популация и цитираните от Борисова и сътрудници [2, 3, 4].

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 [143].

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, $p = 0.06$) [19].

Bozkurt 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 [31].

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) [194].

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 [87].

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 [70].

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 [172].

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 [13].

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% [115].

Тоцјани 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 O_2 [235].

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 ($p > 0.05$) [48]. Витамин D има роля в патогенезата и метаболитните нарушения при ОСА [230].

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 [35].

Нивата на витамин D при изследваните от нас пациенти изходно (19.8 ± 11.67 pmol/l) са близки до тези, цитирани от други автори [19, 31, 143]. 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 [126]. 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, $p < 0.05$) [127].

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 ($p = 0.045$) [226]. 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 [126, 127, 226].

Kerley и сътр. суплементират с витамин D пациенти с ОСА (15 на лечение с СРАР и четири – без). Ежедневната доза е 4000 IU за период от 15 седмици. В групата на лечение с витамин D се отчита значително редуциране на умората. Не са установени различия в невропсихологичното състояние и в качеството на живот преди и след лечението [115].

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 UI дневно) [261]. За постигане на адекватни плазмени нива на витамин D са необходими 2.5 IU/kg за повишаване на плазменото ниво с 1 ng/ml [116].

Erden и сътр. установяват по-висок РТН и по-ниски нива на витамин D при лица с ОСА в сравнение с контроли [70]. Получените от нас резултати са сходни.

Хиповитаминозата D води до вторичен хиперпаратиреоидизъм [251]. Повишеният РТН увеличава калциевия приток в адипоцитите, повишена е липогенезата и инхибирана липолизата [141]. Вторичният хиперпаратиреоидизъм увеличава риска от развитие на компоненти на метаболитния синдром – артериална хипертония, диабет и затлъстяване [76, 182].

Витамин D и РТН участват в костния метаболизъм и калциевата хомеостаза [251]. Проучване при жени с високостепенно затлъстяване (ИТМ > 35 kg/m²) на възраст 25-71 години установява по-висока костна плътност, но пациентките с повишен РТН са с нарушена трабекуларна костна плътност [215]. В съответствие с цитираните данни при нашите пациенти с ОСА установихме положителна корелация между РТН и маркера за костно разграждане.

Varcelo и сътр. установяват, че по-високите нива на РТН 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 РТН 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 РТН и АНІ (r = 0.210, p = 0.002) и отрицателна между РТН и средната и минималната оксигенация през нощта (r = -0.378, p < 0.001 и r = -0.312, p < 0.001) [19].

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 [75]. Инсулинът стимулира диференциацията на остеобластите и секрецията на остеокалцин, което подобрява инсулиновата чувствителност [271]. При затлъстяване и инсулинова резистентност е намален синтезът на остеокалцин [16]. 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.

Vador и сътр. установяват отрицателна корелация между остеокалцин и кръвната захар и инсулиновата резистентност, измерена чрез НОМА-IR [16]. 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 [271].

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 по-рано от промяната в КМП, поради което имат важна стойност за ранната диагностика на остеопорозата [179]. 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 [232].

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 [225]. В съответствие с цитираните по-горе резултати, ние също установихме повишени стойности на маркера за костно разграждане при новодиагностицирани пациенти с ОСА [225, 232].

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 ($p < 0.012$) [232].

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 [226]. 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 PTH 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 [110]. 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 [24].

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 [232, 269].

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 [40, 45, 126, 232, 241].

Определянето на КМП е златен клиничен стандарт за диагностика на остеопорозата [151, 259]. Ограничен брой проучвания показват връзката КМП-ОСА [203, 232, 241].

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 [241].

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 [273].

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 [93].

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 АНІ и КМП [157].

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 [215].

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 [205].

Mariani и сътр. в напречно проучване сред 115 затлъстели мъже и жени с ОСА не откриват връзка между тежестта на сънна апнея и КМП [137].

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 [203].

Според Urala и сътр. лицата с ОСА имат нормална костна минерална плътност, тъй като сънната апнея при възрастни пациенти има протективна роля върху костта [239]. 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 [45, 47, 232, 239]. 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) [148].

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 [253, 254, 255, 256].

В изследваната от нас група с ОСА (съобразно стойностите на T- и Z-score) установихме остеоопения 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 остеоопения 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 остеоопения в лумбалната област при мъжете [225].

При изследване на КМП в областта на шийката на бедрената кост Martin и сътр. установяват остеоопения при 42% от изследваните пациенти, главно при жени (76% от пациентите с остеоопения). Остеопороза в тази област се установява при 9% от изследваната популация, без разлика в двата пола. В областта на лумбалния гръбнак остеоопения е намерена при 40% от пациентите, главно жени (57% от пациентите с остеоопения). Остеопороза на гръбнака се доказва при 12% от изследваните. Остеопорозата на лумбален гръбнак е установена сигнификантно по-често при жени (72% от пациентите с остеоопения на лумбален гръбнак) [138].

КМП е силен предиктор за риска от счупване. Въпреки това по-голямата част от счупванията се наблюдават при жени с КМП в остеоопеничния диапазон [209, 229].

Остеопороза на гръбнака намерихме при 21.88% от изследваните лица с ОСА, а на бедро – при 12.5%. При жени с ОСА нарушенията на КМП (остеоопения или остеоопороза) са в областта на гръбнак и бедрена шийка. При мъжете с ОСА се установява основно остеоопения в лумбалния гръбнак и бедрената шийка. Други автори съобщават за сходна честота на остеоопорозата – между 13 и 21% [131]. По анамнестични данни при нашите пациенти 51.89% от мъжете и 62.5% жени с ОСА са с данни за преживяна предшестваща фрактура. В резултат на ОСА по-често е засегната трабекуларната кост (основно в прешленни тела и бедрена шийка). Поради близостта си с костен мозък трабекуларната кост се обменя по-бързо. При

доминиране на процеса на костно разграждане това предразполага към различна степен на нарушение на костната плътност и към повишен риск от фрактури [237].

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 липсата или наличието на трайна зависимост.

Добавянето на клинични рискови фактори, които предсказват фрактура, независимо от КМП, подобрява способността за прогнозиране на риска от счупване [206].

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 установихме 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 КМП 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 [97, 150].

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 [136].

Хората, които не са преживели фрактури, не осъзнават необходимостта от измерване на КМП. Те не предполагат, че КМП 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%).

Kanis 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 [114]. В метаанализ на 11 кохортни проучвания наличието на предшестваща фрактура се асоциира с 1.9 пъти по-висок риск за настъпване на нова фрактура [113].

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 [61]. 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 [112]. 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 [111]. 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 чернодробна 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 pmol/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, фамилен анамнез за остеопороза или фрактура, наличието на ревматоиден артрит [52].

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 pmol/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 [260].

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 [46, 48].

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 [269].

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) [216].

Tian и сътр. изследват 31 769 участници на възраст 45-86 години. Те констатираат, че при по-възрастни лица с продължителност на съня > 9 часа рискът от остеопороза е повишен [227].

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 [52]. В друго проучване е установено, че рискът за развитие на остеопороза е 8 пъти по-голям при жените и при по-възрастни пациенти [257].

Други колективи докладват за повишена вероятност от вертебрални фрактури при жени с ОСА (OR 2,22; 95% CI 1,45, 3,41) [102, 103]. 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) [138].

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. [102, 103].

При мъжете с ОСА установихме средно три рискови фактора за счупване и понижена КМП, което обуславя повишен остеопорозен риск [229].

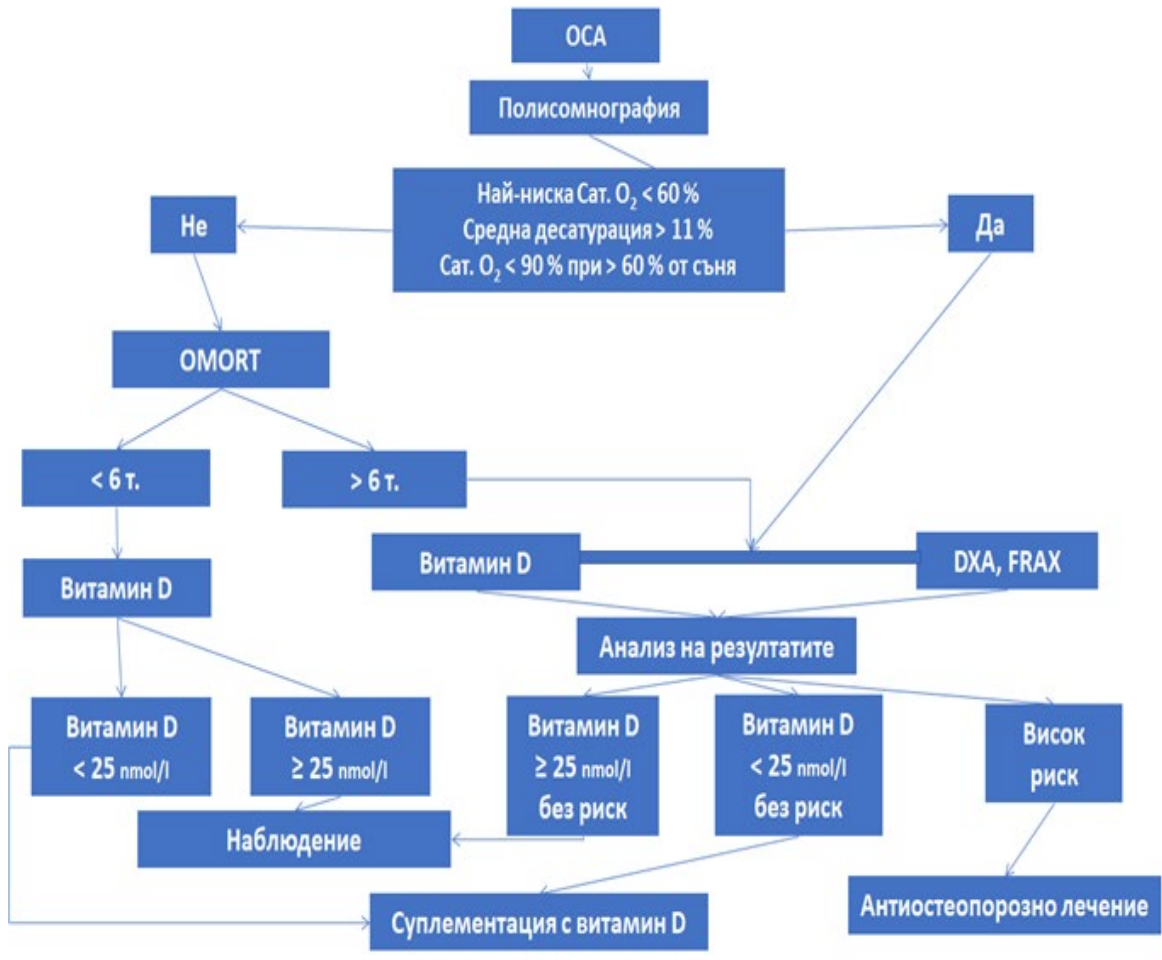
Намерихме положителна зависимост между броя рискови фактори и риска за голяма остеопорозна фрактура, както и между броя рискови фактори и риска за фрактура на бедро.

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 извява 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 счупването, 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 СРАР 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 понижение в нивата 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 CPAP в продължение на 1 година има благоприятен ефект върху нивата на витамин D и костната обмяна при пациенти с ОСА.

ПРИНОСИ

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. Красимилова 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. Красимилова 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 ИМАВ, 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 Tsankova. 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.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Билюков Р, Петрова Д, Мондешки Ц и др. Мелатонин и промяна в циркадните ритми при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. Торакална медицина, 2012, 4 (3), 41-49.
2. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й и др. Сравнителен анализ на разпространението на дефицит и недостатъчност на витамин D в различен тип населени места в България. Ендокринология, 2012, 3 (3), 143-157.
3. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й и др. Определяне на оптималното ниво на 25(ОН)D в България. Ендокринология, 2012, 3 (3), 135-142.
4. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й и др. Честота на дефицит на витамин D сред лица с наднормено тегло и затлъстяване. Ендокринология, 2012, 3 (3), 138-166.
5. Национален консенсус за диагноза и лечение на подагра на Българско дружество по ревматология, 2019 г.
6. Препоръки за добра практика по остеопороза. Българско дружество по ендокринология, 2019 г.
7. Almendros I, Martinez-Garcia MA, Farré R, Gozal D. Obesity, sleep apnea, and cancer. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Aug;44(8):1653-1667.
8. Almendros, I. et al. Potential role of adult stem cells in obstructive sleep apnea. *Front. Neurol*. 2012;3:112.
9. American academy of sleep medicine. International classification of sleep disorders; 3rd ed. Text revision, American academy of sleep medicine, 2023.
10. Amstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Melatonin and the skeleton. *Osteoporos Int*. 2013;24(12):2919-27.
11. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):2-11.
12. Aparisi Gómez MP, Ayuso Benavent C, Simoni P, et al. Fat and bone: The multiperspective analysis of a close relationship. *Quant. Imaging Med. Surg*. 2020;10:1614-1635.
13. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, et al. Vitamin D levels in middle-aged patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16:289-297.

14. Asagifi M, Takauanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone*. 2007;40:251-264.
15. Azeez TA. Osteoporosis and cardiovascular disease: a review. *Mol Biol Rep*. 2023;50:1753-1763.
16. Bador KM, Wee LD, Halim SA, et al. Serum osteocalcin in subjects with metabolic syndrome and central obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10:S42-S45.
17. Baldock P, Lin S, Zhang L, et al. Neuropeptide Y attenuates stress-induced bone loss through suppression of noradrenaline circuits. *J Bone Miner Res*. 2014;29(10):2238-49.
18. Barceló A, Esquinas C, Javier P, et al. Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Respiration*. 2013;86:295-301.
19. Barceló A, Piérola J, de la Peña M, et al. Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 2011;37(6):1418-1423.
20. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/B catenin Pathway to regulate Bone formation in the Adult Skeleton. *Endocrinology*. 2006;148:2635-43.
21. Basu S, Michaelsson K, Olofsson H, et al. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288:275-279.
22. Bertisch SM, Sillau S, de Boer IH, et al. 25-hydroxyvitamin D concentration and sleep duration and continuity: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep*. 2015;38(8):1305-1311.
23. Beydoun MA, Gamaldo AA, Canas JA, et al. Serum nutritional biomarkers and their associations with sleep among US adults in recent national surveys. *PLoS One*. 2014;9(8).
24. Bhattaraj T, Bahattacharya K, Chaudhuri P, Sengupta P. Correlation of Common Biochemical Markers for Bone Turnover, Serum Calcium, and Alkaline Phosphatase in Post-Menopausal Women. *Malays J Med Sci*. 2014 Jan; 21(1):58-61.
25. Bisaccia M, Rinonapoli G, Meccariello L, et al. Osteoporosis in male patients: Epidemiology, clinical aspects and DEXA Scan assessment. *Clin. Cases Miner. Bone Metab*. 2019;16:31-35.

26. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169:551-561.
27. Biver E, Salliot C, Combescure C, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2703-2713.
28. Bonewald LF. Transforming growth factor B. In: *Principles of Bone Biology*. Chapter 49. JP Bilezikian, LG Raisz, GA Rodan (Editors). Academic Press Publishers, 2002, 903-818.
29. Bonnick SL, Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both. *Am J Med.* 2006;119:S25-31.
30. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423:337-342.
31. Bozkurt NC, Cakal E, Sahin M, et al. The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. *Endocrine.* 2012;41:518-526.
32. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, et al. Overnight urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:173-178.
33. Bromińska B, Cyrańska-Chyrek E, Kuźnar-Kamińska B, et al. Association between bone remodeling and inflammatory markers in obstructive sleep apnea in relation to disease severity. *Pol Arch Intern Med.* 2018 Jan 31;128(1):9-14.
34. Brown J, Yazdi F, Jodari-Karimi M, et al. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: Updates to a Critical Relationship. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24:173-184.
35. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, et al. Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:164-169.
36. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res.* 2011;6:30-37.
37. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 2005;142:187-97.

38. Cardinali DP, Ladizesky MG, Boggio V, et al. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives. *J Pineal Res.* 2003;34(2):81-7.
39. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest.* 2002;122(4):1162-1167.
40. Cauley JA, Terri LP, Blackwell MA, et al. Hypoxia During Sleep and the Risk of Falls and Fractures in Older Men: The Osteoporotic Fracture in Men Sleep Study. *J Am Geriatr Soc.* 2014 October;62(10):1853-1859.
41. Cauley JA. An overview of sarcopenic obesity. *J Clin Densitom.* 2015;18:499-505.
42. Cenci S, Weitzmann M, Roggia C, et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:256-272.
43. Chakhtoura M, Nasrallah M, Chami H. Bone loss in obesity and obstructive sleep apnea: a review of literature. *J Clin Sleep Med.* 2015 Apr 15;11(5):575-80.
44. Chang SF, Hong CM, Yang RS. The performance of an online osteoporosis detection system a sensitivity and specificity analysis. *J. Clin. Nurs.* 2014;23:1803-1809.
45. Chen G, Chen L, Wen J, et al. Associations between sleep duration, daytime nap duration, and osteoporosis vary by sex, menopause, and sleep quality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2869-77.
46. Chen Q, Chen Z, Cai D, et al. Obstructive sleep apnea severity is associated with decreased bone mineral density in patients with type 2 diabetes: a retrospective study. *Research Square.* 2022.
47. Chen YL, Weng SF, Shen YC, et al. Obstructive sleep apnea and risk of osteoporosis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2441-2447.
48. Chendi, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Obstructive Sleep Apnea Disorder in Dubai, UAE. *Journal of Clinical Respiratory Diseases and Care.* 2016;2:112.
49. Chin KY, Wong SK, Ekeuku SO, Pang KL. Relationship Between Metabolic Syndrome and Bone Health—An Evaluation of Epidemiological Studies and Mechanisms Involved. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2020;13:3667-3690.

50. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79(5):820-825.
51. Choi HS, Kim KJ, Kim KM, et al. Relationship between visceral adiposity and bone mineral density in Korean adults. *Calcif Tissue Int.* 2010;87:218-225.
52. Choi SB, Lyu ILS, LEE W, Kim WD. Increased fragility fracture risk in Korean women who snore: a 10-year populationbased prospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2017;18:236.
53. Christensen EF, Jacobsen J, Anker-Moller E, et al. Increased urinary loss of uric acid in adults with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Chest.* 1992;102:556-559.
54. Ciriello J, Moreau JM, Caverson MM, Moranis R. Leptin: A Potential Link Between Obstructive Sleep Apnea and Obesity. *Front. Physiol.* 2022;12:767318.
55. Cizza G, de Jonge L, Piaggi P, et al. Neck Circumference Is a Predictor of Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea in Short-Sleeping Obese Men and Women. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 2014;12(4):231-41.
56. Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev.* 2005;208:207-227.
57. Collop NA. Obstructive sleep apnea syndromes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26:13-24.
58. Cooper BG, White JE, Ashworth LA, et al. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Sleep.* 1995;18:172-9.
59. Copinschi G, Caufriez A. Sleep and hormonal changes in aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(2):371-89.
60. Cunningham TD, Di Pace BS. Is self-reported sleep duration associated with osteoporosis? Data from a 4-year aggregated analysis from the National Health and Nutrition Survey. *JAGS.* 2015.
61. De Laet C, Kanis J, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2005;16(11):1330-1338.
62. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther.* 2010;23:48-60.

63. Dominiquez LJ, Muratore M, Quarta E, et al. Osteoporosis and diabetes. *Reumatismo*. 2004;56:235-41.
64. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell*. 2000;100(2):197-207.
65. Dy CJ, Lamont LE, Ton QV, Lane JM. Sex and gender considerations in male patients with osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469:1906-12.
66. Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K, et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(9):3258-63.
67. Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*. 2005;434:514-520.
68. Elefteriou F, Campbell P, Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. *Calcif. Tissue Int*. 2014;94(1):140-151.
69. Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:246-254.
70. Erden ES, Genc S, Motor S, et al. Investigation of serum bisphenol A, vitamin D, and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Endocrine*. 2014;45:311-318.
71. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2000;283:2404-2410.
72. Faria A, Allen AH, Fox N, et al. The public health burden of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci*. 2021 Jul-Sep;14(3):257-265.
73. Farr JN, Drake MT, Amin S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):787-795.
74. Fassio A, Idolazzi L, Rossini M, et al. The obesity paradox and osteoporosis. *Eat. Weight. Disord.-Stud. Anorex. Bulim. Obes*. 2018;23:293-302.
75. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta-cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:5266-5270.

76. Fraser A, Williams D, Lawlor DA. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors: analysis of 3 NHANES cycles (2001-2006). *PLoS One*. 2010;5:e13882.
77. Freedman N. Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Choosing the Best Positive Airway Pressure Device. *Sleep Med Clin*. 2020 Jun;15(2):205-218.
78. Frey JL, Stonko DP, Faugere M-C, Riddle RC. Hypoxia-inducible factor-1 α restricts the anabolic actions of parathyroid hormone. *Bone Res*. 2014;2:14005.
79. Fu X, Zhao X, Lu H, et al. Association between sleep duration and bone mineral density in Chinese population. *Bone*. 2011;49:1062-6.
80. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:493-8.
81. Genetos DC, Toupadakis CA, Raheja LF, et al. Hypoxia decreases sclerostin expression and increases Wnt signaling in osteoblasts. *J Cell Biochem*. 2010;110(2):457-67.
82. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, et al. Reciprocal Relations of Subcutaneous and Visceral Fat to Bone Structure and Strength - The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 September 2009;94(9):3387-3393.
83. Gilsanz V, Arfai K, Pitukcheewanont PD, et al. Bone, Muscle, and Fat: Sex-related Differences in Prepubertal Children. *Radiology*. 2002;224(2).
84. Gkastaris K, Goulis DG, Potoupnis M, et al. Obesity, osteoporosis and bone metabolism. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact*. 2020;20:372-381.
85. Gomase VG, Deshmukh P, Lekurwale VY. Obstructive Sleep Apnea and Its Management: A Narrative Review. *Cureus*. April 10, 2023;15(4):e37359.
86. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention:a quantitative meta analis. *Am J. Prev. Med*. 2007;32:210-6.
87. Goswami U, Ensrud KE, Paudel ML, et al. Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. Vitamin D Concentrations and Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter Cohort of Older Males. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 May;13(5):712-8.
88. Gower B, Casazza K. Divergent effects of obesity on bone health. *J Clin Densitom*, 2013;16:450-454.

89. Grace C, Vincent R, Aylwin SJ. High prevalence of vitamin D insufficiency in a United Kingdom urban morbidly obese population: implications for testing and treatment. *Surg Obes Relat Dis*. 2014 Mar-Apr;10(2):355-60.
90. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6:273-286.
91. Grum CM, Simon RH, Dantzker DR, Fox IH. Evidence for adenosine triphosphate degradation in critically-ill patients. *Chest*. 1985;88:763-767.
92. Hajimohammadi M, Shab-Bidar S, Neyestani TR. Vitamin D and serum leptin: a systematic review and metaanalysis of observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2017;71:1144-1153.
93. Hamada S, et al. Evaluation of bone mineral density by computed tomography in patients with obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med*. 2016;12(1):25-34.
94. Han Y, Kim YM, Kim HS, et al. Melatonin promotes osteoblast differentiation by regulating Osterix protein stability and expression. *Sci Rep*. 2017;7:5716.
95. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*. 2003;423:349-355.
96. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration*. 2003;70(6):665-671.
97. Heng Q, Zhu YX, Zhang MX, et al. Age and sex effects on the association between body composition and bone mineral density in healthy Chinese men and women. *Menopause*. 2012;19(4):448-455.
98. Hira HS, Shukla A, Kaur A, Kapoor S. Serum uric acid and lactate levels among patients with obstructive sleep apnea syndrome: which is a better marker of hypoxemia? *Ann Saudi Med*. 2012;32:37-42.
99. Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C, et al. Association Between Uric Acid Levels and Obstructive Sleep Apnea Syndrome in a Large Epidemiological Sample. *PLOS one*. June 2013; 8(6):e66891.
100. Holecki M, Wiecek A. Relationship between body fat mass and bone metabolism. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120:361-367.
101. Holik MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-281.

102. Huang T, Redline S, Gordon CM, et al. Self-reported sleep characteristics and risk for incident vertebral and hip fracture in women. *Sleep Health*. 2022 Apr;8(2):2143-2150.
103. Huang T, Tworoger SS, Redline S, et al. Obstructive Sleep Apnea and Risk for Incident Vertebral and Hip Fracture in Women. *J Bone Miner Res*. 2020 Nov;35(11):2143-2150.
104. Hukins CA. Obstructive sleep apnea – management update. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2:309-26.
105. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58: 623-630.
106. Soreca I. The role of circadian rhythms in Obstructive Sleep Apnea symptoms and novel targets for treatment. *Chronobiology International*. 2021;38(9):1274-1282.
107. Johansson J, Nordström A, Nordström P. Objectively measured physical activity is associated with parameters of bone in 70-year-old men and women. *Bone*. 2015;81:72-9.
108. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: Epworth sleepiness scale. *J Respir Crit Care Med*. 1996 mar;153(3):1080-6.
109. Kaneko Y, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 348(13):2003;1233-1241.
110. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk low utility for case finding. *Osteoporos. Int*. 2005;16(7):799-804.
111. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos. Int*. 2005;16(7):737-742.
112. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk a meta-analysis. *Osteoporos. Int*. 2005;16(2):155-162.
113. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A metaanalysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-382.
114. Kanis J, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004;35(5):1029-1037.
115. Kerley CP, Hutchinson K, Bolger K, et al. Serum vitamin D is significantly inversely associated with disease severity in caucasian adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2016;39:293-300.

116. Khalid SI, Omotosho PA, Spagnoli A, Torquati A. Association of Bariatric Surgery with Risk of Fracture in Patients with Severe Obesity. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e207419. 0.7419.
117. Kharroubi A, Saba E, Ghannam I, Darwish H. Evaluation of the validity of osteoporosis and fracture risk assessment tools (IOF One Minute Test, SCORE, and FRAX) in postmenopausal Palestinian women. *Arch. Osteoporos*. 2017;12:6.
118. Kim N, Choi HR, Kim SW, et al. Association between bone mineral density and sleep duration in the Korean elderly population. *Korean J Fam Med*. 2014;35:90-7.
119. Kobayashi D, Takahashi O, Deshpande GA, et al. Association between osteoporosis and sleep duration in healthy middle-aged and elderly adults: a large-scale, cross-sectional study in Japan. *Sleep Breath*. 2012;16:579-83.
120. Koo CY, Drager LF, Sethi R, et al. Obstructive sleep apnea and diabetes independently add to cardiovascular risk after coronary revascularization. *Diabetes Care*. 2018;41:e12-e14.
121. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res*. 2009;29:3713-3720.
122. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:124-8.
123. Lavie L. Oxidative stress – a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2009;51:303-312.
124. Lavrentaki A, Ali A, Cooper BG, Tahrani AA. MECHANISMS OF ENDOCRINOLOGY: Mechanisms of disease: the endocrinology of obstructive sleep apnoea. *Eur J Endocrinol*. 2019 Mar;180(3):R91-R125.
125. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, et al. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol*. 2007;102(2):557-563.
126. Liguori C, Izzi F, Mercuri NB, et al. Vitamin D status of male OSAS patients improved after long-term CPAP treatment mainly in obese subjects. *Sleep Med*. 2017;29:81-85.
127. Liguori C, Romigi A, Izzi F, et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Increases Serum Vitamin D Levels in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015 Jun 15;11(6):603-7.

128. Lima MG, Bergamo Francisco PMS, de Azevedo Barros MB. Sleep duration pattern and chronic diseases in Brazilian adults (ISACAMP, 2008/09). *Sleep Med.* 2012;13:139-44.
129. Lipford MC, Wahner-Roedler DL, Welsh GA, et al. Correlation of the Epworth Sleepiness Scale and sleep-disordered breathing in men and women. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(1):33-38.
130. Logan CY, Nusse R. Wnt signaling pathway in development and disease. *And rev Cell Dev Biol.* 2004;20:781-810.
131. Lookrt AC, Orwoll ES, Johnston CC, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from the Nahanes III. *J Bone Mineral Res.* 1997;12:1761-8.
132. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res.* 2005 Apr;13(4):780-6.
133. Luo XH, Guo LJ, Xie H, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1648-1656.
134. Ma XR, Wang Y, Sun YC. Imbalance of osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2019;132:25-9.
135. Maes C, Carmeliet G, Schipani E. Hypoxia-driven pathways in bone development, regeneration and disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(6):358-66.
136. Maghraoui AE, Habbassi A, Ghazi M, et al. Validation and comparative evaluation of four osteoporosis risk indexes in Moroccan menopausal women. *Arch Osteoporos.* 2006;1:1-6.
137. Mariani S, Fiore D, Varone L, et al. Obstructive sleep apnea and bone mineral density in obese patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012;5:395-401.
138. Saint Martin M, Labeix P, Garet M, et al. Does subjective sleep affect bone mineral density in older people with minimal health disorders? The PROOF cohort. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(11):1461-1469.

139. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007;167:1159-1165.
140. McCarty DE, Reddy A, Keigley Q, et al. Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(6):693-697.
141. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses.* 2003;61:535-542.
142. Mesinovic J, Jansons P, Zengin A, et al. Exercise attenuates bone mineral density loss during diet-induced weight loss in adults with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *J. Sport Health Sci.* 2021;10:550-559.
143. Mete T, Yalcin Y, Berker D, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency. *Sleep.* 1991 Dec;14(6):540-5.
144. Migliaccio S, Greco EA, Fornari R, et al. Is obesity in women protective against osteoporosis? *Diab Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2011;4:273-82.
145. Mihaicuta S, Udrescu L, Udrescu M, et al. Analyzing Neck Circumference as an Indicator of CPAP Treatment Response in Obstructive Sleep Apnea with Network Medicine. *Diagnostics.* 2021;11:86.
146. Moayyeri A, Cheung Ch-L, Tan K, et al. Metabolomic Pathways to Osteoporosis in Middle-Aged Women: A Genome-Metabolome-Wide Mendelian Randomization Study-*Journal of Bone and Mineral Research.* April 2018;33(4):643-650.
147. Molzof HE, Peterson CM, Thomas SJ, et al. Nightshift Work and Nighttime Eating Are Associated with Higher Insulin and Leptin Levels in Hospital Nurses. *Front. Endocrinol.* 2022;13:876752.
148. Monova D, Monov S, Stambolova M, et al. Sleep apnea and bone mineral density. *Bone Abstracts (2016) 5P289|.*
149. Moon SJ, Ahn IE, Jung H, et al. Temporal differential effects of proinflammatory cytokines on osteoclastogenesis. *Int J Mol Med.* 2013;31:769-777.
150. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin Borth Am.* 2003;32:36.

151. Muller D, Pulm J, Gandjour A. Cost-effectiveness of different strategies for selecting and treating individuals at increased risk of osteoporosis or osteopenia: A systematic review. *VALUE Health*. 2012;15:28.
152. Musella M, Berardi G, Vitiello A, et al. Vitamin D Deficiency in Patients with Morbid Obesity before and after Metabolic Bariatric Surgery. *Nutrients*. 2022;14:3319.
153. Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone*. 2008;43:813-818.
154. National Institutes of Health USA. Osteoporosis prevention, diagnostic and therapy, NIH, Consensus Statement 2000, Mar 27-29;17(1):1-45.
155. Nguyen AT, Baltzan MA, Small D, et al. Clinical reproducibility of the Epworth Sleepiness Scale. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2006;2(2):170-174.
156. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-795.
157. Nimitphong H, Siwasaranond N, Sritara C, et al. The differences in the relationship between obstructive sleep apnea severity and trabecular bone score in men and women with type 2 diabetes *J Clin Transl Endocrinol*. 2019 May 2;16:100193.
158. Nolle M, Wisden W, Franks NP. Sleep deprivation and stress: a reciprocal relationship. *Interface Focus*. 2020. 102019009220190092.
159. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006;147(12):5542-5548.
160. Oishi S, et al. Intermittent hypoxia influences alveolar bone proper microstructure via hypoxia-inducible factor and VEGF expression in periodontal ligaments of growing rats. *Front. Physiol*. 2016;7:416.
161. Orimo H, Hayasashi Y, Fukunaga M, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab*. 2001;19:331-7.
162. Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, et al. Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. *Osteoporos Int*. 2003;14:913-917.

163. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1196-1199.
164. Park JH, Song YM, Sung J, et al. The association between fat and lean mass and bone mineral density: the Healthy Twin Study. *Bone.* 2012;50(4):1006-1011.
165. Patrick J, Strollo J, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 1996;334:99-104.
166. Pavwoski P, Shelgikar AV. Treatment options for obstructive sleep apnea. *Neurol Clin Pract.* 2017 Feb;7(1):77-85.
167. Pazarli AC, Ekiz T, Inonu KH. Association between 25-hydroxyvitamin d and bone mineral density in people with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin DENSITOM.* 2019;22:39-46.
168. Pencheva Genova V, Manolov V, Gerogiev O, et al. Disregulation of iron metabolism and atherosclerotic changes in Obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal.* 2021;58:PA367.
169. Pencheva V, Petrova D, Georgiev O, Manov E. Sleep breathing disorders, nocturnal atrial fibrillation and nCPAP treatment. *European Respiratory Journal.* 2014;44:P2225.
170. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int.* 2002;13:187-194.
171. Picó C, Palou M, Pomar CA, et al. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23:13-30.
172. Piovezan RD, Hirotsu C, Feres MC, et al. Obstructive sleep apnea and objective short sleep duration are independently associated with the risk of serum vitamin D deficiency. *PLoS One.* 2017;12:e0180901.
173. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM. Intermittent hypoxia increase insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol.* 2003;552(1):253-264.
174. Povoroznjuk VV, Dzerovich N, Karasevskaya T. Evaluation of validity of IOF's one-minute osteoporosis risk test for postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2007;18(Suppl. 1):227.
175. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013;5:2502-252.

176. Prouteau S, Berthamou L, Courteix D. Relationships between serum leptin and bone markers during stable weight, weight reduction and weight regain in male and female judoists. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:389-395.
177. Puig JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens.* 1999;17:869-872.
178. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2009;179:235-240.
179. Qiao Y, Wang B, Yang JJ, et al. Bone Metabolic Markers in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2018 Aug 20;131(16):1898-1903.
180. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115:3318-3325.
181. Ray NE, Chan JK, Thamer M, et al. Medical expenditures for the threatement of osteoporotic fractures in the United States in 1995: Report from Natioinal Osteoporosis Fondation. *Jornal of Bone and Mineral Research,* 1997;12:(1):24-35.
182. Reis JP, von Mühlen D, Kritiz-Silverstein D, et al. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care.* 2007;30:1549-1555.
183. Ren LR, Yao RB, Wang SY, et al. MiR-27a-3p promotes the osteogenic differentiation by activating CRY2/ERK1/2 axis. *Mol Med.* 2021;27:43.
184. Rinonapoli G, Pace V, Ruggiero C, et al. Obesity and Bone: A Complex Relationship. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 20;22(24):13662.
185. Robey PG. Bone Matrix Proteoglycans and Glycoproteins. In: *Principles of Bone Biology.* Chapter 14. JP Biliezkian, LG Raisz, GA Rodan (Edirors). Academic Press Publishers, 2002; 225-238.
186. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep data from randomized controlled trials. *Thorax.* 2004;59(9):777-782.
187. Romano F, Muscogiuri G, Di Benedetto E, et al. Vitamin D and Sleep Regulation: Is there a Role for Vitamin D? *Curr Pharm Des.* 2020;26(21):2492-2496.
188. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53-58.

189. Ruiz Garcia A, Sanchez Armengol A, Luque Crespo E, et al. Blood uric acid levels in patients with sleep-disordered breathing. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:492-500.
190. Ryan S. Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Journal of Physiology.* 2017;595:2423-2430.
191. Sadaf S, Shameem M, Siddiqi SS, et al. Effect of obstructive sleep apnea on bone mineral density. *Turk Thorac J.* 2021;22:301-10.
192. Sahebani H. Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest.* 1998;113:1604-1608.
193. Saini J, Krieger J, Brandenberger G, et al. Continuous positive airway pressure treatment effects on growth hormone, insulin, and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients. *Horm Metab Res.* 1993;25:375-81.
194. Salepci B, Caglayan B, Nahid P, et al. Vitamin D deficiency in patients referred for evaluation of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2017;13: 607-612.
195. Sánchez-de-la-Torre M, Cubillos C, Veatch OJ, et al. Potential Pathophysiological Pathways in the Complex Relationships between OSA and Cancer. *Cancers.* 2023;15:1061.
196. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol.* 2005;493(1):92-8.
197. Schwartz AV, Sellmeyer DE. Diabetes, fracture, and bone fragility. *Curr Osteoporos Rep.* 2007;5(3):105-111.
198. Scott D, Chandrasekara SD, Laslett LL, et al. Associations of sarcopenic obesity and dynapenic obesity with bone mineral density and incident fractures over 5-10 years in community dwelling older adults. *Calcif Tissue Int.* 2016;99:30-42.
199. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2813-2818.
200. Seeman E. Clinical review 137: Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4576-84.

201. Sella AC, Becker KB, Slattery M, et al. Low bone mineral density is found in low weight female youth with avoidant/restrictive food intake disorder and associated with higher PYY levels. *Journal of Eating Disorders*. 2023;11:106.
202. Seo SK, Cho S, Kim HY, et al. Bone mineral density, arterial stiffness, and coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2009;16:937-943.
203. Sforza E, Thomas T, Barthélémy JC, et al. Obstructive sleep apnea is associated with preserved bone mineral density in healthy elderly subjects. *SLEEP*. 2013;36(10):1509-1515.
204. Šiarnik P, Jurík M, Hardoňová M, et al. Excessive Daytime Sleepiness in Sleep Apnea: Any Role of Testosterone or Vitamin D? *Physiol Res*. 2020 Nov 16;69(5):907-917.
205. Sies NS, Zaini AA, Bruyne JA, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) as a risk factor for secondary osteoporosis in children. *Scientific Reports*. 2021;11:319.
206. Silverman SL, Calderon AD. The Utility and Limitations of FRAX: A US Perspective. *Curr Osteoporos Rep*. 2010;8:192-7.
207. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem*. 1985;260:8882-8891.
208. Singh JA. Self-reported sleep quality and sleep disorders in people with physician-diagnosed gout: an Internet cross-sectional survey. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:36.
209. Siris ES, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*. 2001;286:2815-2822.
210. Spath-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, et al. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry*. 1991;29:575-584.
211. Specker BL, Binkley M, Vukovich M, Beare T. Volumetric bone mineral density and bone size in sleep-deprived individuals. *Osteoporos Int*. 2007;18:93-9.
212. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354(9188):1435-1439.
213. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):846-850.

214. Steiropoulos P, Kotsianidis I, Nena E, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32:537-543.
215. Sukumar D, Schlussek Y, Riedt CS, et al. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. *Osteoporos Int*. 2011;22:635-640.
216. Suzuki T, Yoshida H, Hashimoto T, et al. Case-control study of risk factors for hip fractures in the Japanese elderly by a Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) questionnaire. *Bone*. 1997;21(5):461-467.
217. Swanson CM, Kohrt WM, Buxton OM, et al. The importance of the circadian system & sleep for bone health. *Metabolism*. 2018 Jul;84:28-43.
218. Swanson CM, et al. Obstructive sleep apnea and metabolic bone disease: Insights into the relationship between bone and sleep. *J. Bone Miner. Res*. 2015;30(2):199-211.
219. Sweed RA, Bedair GMM, Shaban AY, et al. Correlation between serum uric acid and pulmonary arterial hypertension based on echo probability in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Egypt J Bronchol*. 2023;17:49.
220. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int*. 2000;11:281-294.
221. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Nutrition. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. 2008;24(3):279-285.
222. Tarasiuk A, Segev Y. Abnormal growth and feeding behavior in upper airway obstruction in rats. *Front. Endocrinol*. 2018;9:298.
223. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *PNAS*. 2008;105:1044-1049.
224. Lee-Chiong T. *Sleep medicine: essentials and review*. New York: Oxford University Press, Inc.; 2008.; pp:184.
225. Terzi R, Yilmaz Z. Bone mineral density and changes in bone metabolism in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Bone Miner Metab*. 2016;34:475-481.
226. Theorell-Haglow J, Hoyos CM, Phillips CL, et al. Changes of vitamin D levels and bone turnover markers after CPAP therapy: a randomized sham-controlled trial. *J Sleep Res*. August 2018;27(4):e12606.

227. Tian Y, Shen L, Wu J, et al. Sleep duration and timing in relation to osteoporosis in an elderly chinese population: a cross-sectional analysis in the Dongfeng-Tongji study. *Osteoporos Int.* 2015;26:2641-8.
228. Tisi L. Women and the Orthopaedic Surgeon. In: *Womens Musculoskeletal Health: Update for the New Millennium*. Ed. by Griffin L.Y., Garrick J.G. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, USA, 2000, 17-31.
229. Tng HY, Thu WPP, Logan S, et al. Sleep apnea and femoral neck BMD among Singaporean mid-life women. *Arch Osteoporos.* 2018 Mar 5;13(1):19.
230. Tobias DK, Luttmann-Gibson H, Mora S, et al. Association of Body Weight with Response to Vitamin D Supplementation and Metabolism. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2250681.
231. Tom C, Roy B, Vig R, et al. Correlations between Waist and Neck Circumferences and Obstructive Sleep Apnea Characteristics. *Sleep Vigil.* 2018 Dec;2(2):111-118.
232. Tomiyama H, Okazaki R, Inoue D, et al. Link between obstructive sleep apnea and increased bone resorption in men. *Osteoporos Int.* 2008;19:1185-92.
233. Torres M, Montserrat JM, Pavia J, et al. Chronic intermittent hypoxia preserves bone density in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(3):646.
234. Touitou Y, Coste O, Dispersyn G, Pain L. Disruption of the circadian system by environmental factors: effects of hypoxia, magnetic fields and general anesthetics agents. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(9–10):928.
235. Toujani S, Kaabachi W, Mjid M, et al. Vitamin D deficiency and interleukin-17 relationship in severe obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome. *Ann Thorac Med.* 2017.
236. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11:441-446.
237. Turcotte AF, O'Connor S, Morin SN, et al. Association between obesity and risk of fracture, bone mineral density and bone quality in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Jun 8;16(6):e0252487.
238. Ueda M, Inaba M, Okuno S, et al. Serum BAP as the clinically useful marker for predicting BMD reduction in diabetic hemodialysis patients with low PTH. *Life Sci.* 2005;77:1130-1139.

239. Upala S, Sanguankeo A, Congrete S. Obstructive sleep apnea is not associated with an increased risk of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2015;11:1069-70.
240. Utting JC, Flanagan AM, Brandao-Burch A, et al. Hypoxia stimulates osteoclast formation from human peripheral blood. *Cell Biochem Funct*. 2010;28(5):374-380.
241. Uzkeser H, Yildirim K, Aktan B, et al. Bone mineral density in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2013;17(1):339-42.
242. Varenna M, Manara M, Galli L, et al. The association between osteoporosis and hypertension: the role of low dairy intake. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:217-27.
243. Vatansever E, Surmen-Gur E, Ursavas A, Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath*. 2011;15(3):275-282.
244. Verhulst SL, Van Hoeck K, Schrauwen N, et al. Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest*. 2007;132:76-80.
245. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007;18:427-444.
246. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12:131-140.
247. Vilovic M, Dogas Z, Ticinovic Kurir T, et al. Bone metabolism parameters and inactive matrix Gla protein in patients with obstructive sleep apnea†. *Sleep*. 2020 Mar 12;43(3):zsz243.
248. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 1997;12:283-289.
249. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med*. 1999;106:273-278.
250. Walker NA, Sunderram J, Zhang P, et al. Clinical utility of the Epworth sleepiness scale. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*. 2020;24(4):1759-1765.
251. Wamberg L, Pedersen SB, Rejnmark L, Richelsen B. Causes of vitamin D deficiency and effect of vitamin D supplementation on metabolic complications in obesity: a review. *Curr Obes Rep*. 2015;4:429-440.

252. Wan C, Gilbert SR, Wang Y, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor-1alpha pathway accelerates bone regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:686-691.
253. Wang C, Zhang Z, Zheng Z, et al. Relationship between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and osteoporosis adults: A systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol*. 2022;13:1013771.
254. Wang N, Khan SA, Prabhakar NR, Nanduri J. Impairment of pancreatic beta-cell function by chronic intermittent hypoxia. *Experimental Physiology*. 2013;98:1376-1385.
255. Wang Y, Shen Q, Cheng Y, Zhang Y. A meta-analysis of association between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and low bone mass in adults. *Chin J Osteoporos*. 2021;27(02):190-7.
256. Wang YF, Luo YF, Mhalgi A, et al. Association of Self-Reported Sleep Characteristics and Hip Fracture: Observational and Mendelian Randomization Studies. *Healthcare (Basel)*. 2023 Mar 23;11(7):926.
257. Wang TY, et al. Associated bone mineral density and obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015;29(10), 231-237.
258. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos. Int*. 2016;27(7):2147-2179.
259. Williams S, Khan L, Licata AA. DXA and clinical challenges of fracture risk assessment in primary care. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(11):615-622.
260. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. In: Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843, 1994 Geneva, p 1-20.
261. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:690-693.
262. Xi Y, Chen D. Physiology. Partitioning the circadian clock. *Science*. 2014;345(6201):1122-23.
263. Xia Y, Chen S, Zeng S, et al. Melatonin in macrophage biology: Current understanding and future perspectives. *J Pineal Res*. 2019;66:e12547.
264. Xu J, Long YS, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;46:783-790.

265. Yang K, Qiu X, Cao L, Qiu S. The role of melatonin in the development of postmenopausal osteoporosis. *Front. Pharmacol.* 2022;13:975181.
266. Yang Sh, Niu Q, Gan L, et al. Effect of long-term use of unfractionated or low-molecular-weight heparin on bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *Hemodialysis International.* 2020;24:374-382375.
267. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:3597-3602.
268. Yellowley CE, Genetos DC. Hypoxia Signaling in the Skeleton: Implications for Bone Health. *Curr Osteoporos Rep.* February 2019;17(1):26-35.
269. Yen CM, Kuo CL, Lin MC, et al. Sleep disorders increase the risk of osteoporosis: a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med.* 2014;15(11):1339-44.
270. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2002;165:1217-1239.
271. Zanatta LC, Boguszewski CL, Borba VZ, Kulak CA. Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58:444-451.
272. Zhang P, Liu J, Long S, et al. Association between continuous positive airway pressure and changes in serum leptin in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2014;18(4):695-702.
273. Zhao J-M, Wang B-Y, Huang J-F, et al. Assessment of bone mineral density and bone metabolism in young men with obstructive sleep apnea: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022 Jul 16;23(1):682.
274. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2008;23:17-29.
275. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, et al. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1640-1646.
276. Zhuang Y, Yan Y, Yang X, et al. Osteoporosis in a rat model co-exposed to cigarette smoke and intermittent hypoxia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2817-2825.
277. Ziambaras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med* 1997;167:435-439.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. EPWORTH SLEEPINESS SCALE – ESS

Колко често Ви се случва да задремете или да заспите при следните ситуации:


1	Седене, четене	0	1	2	3
2	Гледане на телевизия	0	1	2	3
3	Седене на публично място	0	1	2	3
4	Едночасово пътуване в кола	0	1	2	3
5	Лягане за следобедна дрямка	0	1	2	3
6	Разговор с някого	0	1	2	3
7	Седене на тихо място след нахранване	0	1	2	3
8	В кола, докато сте спрели за няколко минути	0	1	2	3

Общо:.....

0 = никога, 1 = рядко, 2 = често, 3 = почти винаги

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. FRAX КАЛКУЛЯТОР

(<http://www.shef.ac.uk/FRAX>)

Country : **UK** Name / ID : [About the risk factors](#) 

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes


8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD
Select

BMI 

The ten year probability of fracture (%)

without BMD

<input type="checkbox"/> Major osteoporotic	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Hip fracture	<input type="text"/>

**ПРИЛОЖЕНИЕ 3. МОДИФИЦИРАН IOF ONE-MINUTE
OSTEOPOROSIS RISK TEST (OMORT)**

1. Чупили ли сте кост при незначително падане:

- а. Да – гр. стълб – 2 т.
 - бедрена шийка – 3 т.
 - предмишница – 1 т.
- б. Не – 0 т.

2. Била ли е диагностицирана при Вас остеопороза на рентгенови снимки на костите:

- а. Да – 2 т.
- б. Не – 0 т.

3. Чупили ли са кости – ръце, крака, гр. стълб, в напреднала възраст Вашите майки, сестри, лели:

- а. Да – 3 т.
- б. Не – 0 т.

4. Имате ли рязко смаяване на ръста – с 3 до 10 cm през последната година:

- а. Да – 3 т.
- б. Не – 0 т.

5. Каква е Вашата възраст:

- до 40 г. – (-1 т.)
- 40-50 г. – 0 т.
- 50-60 г. – 1 т.
- 60-75 г. – 2 т.
- над 75 г. – 3 т.

6. Налице ли е ранно спиране на менструацията – преди 45-годишна възраст:

а. Да – 2 т.

б. Не – 0 т.

7. От колко години нямате менструация:

до 10 г. – 0 т.

до 20 г. – 1 т.

над 20 г. – 2 т.

8. Какво е Вашето телесно тегло:

под 50 kg – (-2 т.)

50-60 – (-1 т.)

60-75 – 0 т.

над 75 kg – (+2 т.)

9. Пушите ли над 5 цигари дневно:

а. Да – 1 т.

б. Не – 0 т.

10. Пиете ли повече от 2 кафета дневно:

а. Да – 1 т.

б. Не – 0 т.

11. Консумирате ли ежедневно мляко, млечни продукти – сирене, кашкавал:

а. Да – (-1 т.)

б. Не – 1 т.

12. Физическа активност:

Спорт – Да – (-1 т.), ходене пеша km дневно

Не – 1 т.

13. Имате ли ревматоиден артрит, тиреотоксикоза, чернодробна цирроза, хронична бъбречна недостатъчност, болест на Кушинг:

За всяко едно заболяване по 1 т.

14. Лекувани ли сте повече от 3 мес. с кортизонови препарати – дехидрокортизон, преднизолон, урбазон или др.:

а. Да – 2 т.

б. Не – 0 т.

15. Приемали ли сте лекарства за лечение на остеопороза:

а. Да – (-1 т.)

б. Не – 1 т.