

## **Opstruktivna apneja u snu i kardiometabolički rizik**

**Jelena Vekić<sup>\*</sup>, Zorana Jelić-Ivanović, Aleksandra Zeljković,  
Aleksandra Stefanović, Vesna Spasojević-Kalimanovska**

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,  
Vojvode Stepe 450, 11 221 Beograd, Srbija

\* Autor za korespondenciju: Jelena Vekić, Tel. + 381 11 3951 266,  
e-mail: jelena.vekcic@pharmacy.bg.ac.rs

---

### **Kratak sadržaj**

Opstruktivna apneja u snu (OSA) je hronično progresivno oboljenje sa visokom prevalencom u populaciji koje, bez pravovremene dijagnoze i terapije, može dovesti do značajnih posledica po kvalitet života pacijenata. OSA je čest komorbiditet kod pacijenata sa metaboličkim sindromom (MS) i kardiovaskularnim bolestima (KVB) i predstavlja važan faktor rizika za nastanak ovih oboljenja, a prisustvo nelečenog, teškog oblika OSA povezano je sa porastom ukupnog i mortaliteta usled koronarnih događaja. Brojne studije su ukazale na vezu između MS i OSA, te je ovaj fenomen opisan kao poseban poremećaj - sindrom Z. Istraživanje uzročno-posledične veze između OSA i KVB je u velikoj meri otežano kompleksnom prirodom samog oboljenja. Smatra se da je kardiometabolički rizik u OSA udružen sa arterijskom hipertenzijom, insulinskom rezistencijom, endotelnom disfunkcijom, inflamacijom, dislipidemijom i oksidativnim stresom. Lečenje OSA se danas najefikasnije sprovodi neinvazivnom ventilacijom, pomoću uređaja koji obezbeđuje pozitivan pritisak u gornjim disajnim putevima (eng. *continuous positive airway pressure*, CPAP) i na taj način sprečava pojavu apneja tokom spavanja. Rezultati kliničkih studija su pokazali da CPAP terapija značajno poboljšava hemodinamske parametre, reguliše hipertenziju, povećava osetljivost na insulin i koriguje dislipidemiju. Buduća istraživanja bi trebalo da rasvetle da li je apneja u snu faktor rizika za KVB *per se* ili je ta veza posledica šireg patofiziološkog procesa, čiji je deo i OSA.

**Ključne reči:** intermitentna hipoksija, gojaznost; dislipidemija; metabolički sindrom

---

## Uvod

Pod pojmom poremećaja disanja tokom spavanja podrazumevaju se kompleksna patofiziološka stanja koja se manifestuju intermitentnom hipoksijom (IH), povećanim respiratornim naporom i fragmentacijom sna. Ovi poremećaji se mogu javiti samostalno, ili mogu biti povezani sa drugim respiratornim, neurološkim, kardiovaskularnim ili endokrinim oboljenjima. Jedan od oblika poremećaja disanja tokom spavanja je i opstruktivna apneja u snu (OSA) za koju su karakteristične rekurentne epizode potpunog ili parcijalnog kolapsa gornjih respiratornih puteva tokom sna, što se manifestuje apnejom ili hipopnejom i učestalim buđenjima (1). Učestalost epizoda apneje kod pacijenata sa OSA može dostići i do sto ponavljanja u toku jednog sata, a razvoj respiratornog kolapsa pokreće aktivaciju simpatičkog nervnog sistema i sledstvenu vazokonstrikciju, što omogućava razvoj hipertenzije i poremećaja srčanog rada. Osim toga, loš kvalitet sna uzrokuje pospanost i umor u toku dana, što slabi psihomotorne sposobnosti (1). Prema savremenim procenama, oko 25% muškaraca i 10% žena u srednjem životnom dobu razvije neki od oblika poremećaja disanja u snu. Populaciona istraživanja pokazuju da je učestalost OSA kod žena 2%, a kod muškaraca 4% (2), dok je petogodišnja incidenca OSA 7,5% za tešku, odnosno 16% za blagu do umerenu formu bolesti (3). Međutim, realna učestalost ove bolesti u velikoj meri prevazilazi procenjenu, budući da se OSA često javlja udružena sa oboljenjima kao što su hipertenzija, dijabetes ili kongestivna srčana insuficijencija, te usled fokusa na ostala patofiziološka stanja, sama OSA u većini slučajeva ( $\geq 85\%$ ) ostaje neprepoznata (1). Za razliku od situacije u razvijenim zemljama zapadne Evrope i SAD u kojima je ovaj zdravstveni problem prepoznat pre više od dve decenije, dijagnostika i lečenje OSA je relativna novina u našoj zemlji. Raspoloživi podaci govore da se u Srbiji od OSA leči oko 800 pacijenata, dok se broj obolelih procenjuje na više od 350 000 (4).

Iako je povezanost OSA sa rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB) prvi put uočena pre više od trideset godina, njeni mehanizmi još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni (5). Poznato je da je učestalost OSA veća kod osoba sa metaboličkim i kardiovaskularnim poremećajima, te da OSA predstavlja važan faktor rizika za nastanak ovih oboljenja (6, 7). Osim toga, utvrđeno je i da je prisustvo teške, nelečene forme OSA povezano sa porastom ukupnog, kao i mortaliteta usled koronarnih događaja (8). Konačno, Američko udruženje kardiologa (eng. *American College of Cardiology*, ACC) i Američko udruženje za srce (eng. *American Heart Association*, AHA) prepoznali su važnost OSA u nastanku i progresiji KVB, te dali smernice za smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa OSA (7).

## Gojaznost i OSA

Iako bi se moglo očekivati da anatomske abnormalnosti gornjih disajnih puteva igraju ulogu u nastanku respiratornog kolapsa u patogenezi OSA, opsežna istraživanja

sprovedena u tom pravcu dala su oprečne rezultate. Naime, kod najvećeg broja pacijenata nisu uočene nikakve karakteristične anatomske promene koje bi se mogle dovesti u vezu sa razvojem respiratornog kolapsa (9). Nasuprot tome, raspoloživi podaci su čvrsto i konzistentno upućivali na vezu između obima vrata, indeksa telesne mase (ITM) i obima struka s jedne strane, i stepena težine OSA s druge (9), sugerišući na taj način značajnu ulogu gojaznosti u nastanku ove bolesti. U prilog ovoj tvrdnji govore i rezultati ispitivanja u grupi gojaznih muškaraca (ITM=30 kg/m<sup>2</sup>, bez drugih komorbiditeta) koji su demonstrirali da je kod 60% ispitanika prisutan neki od vidova poremećaja disanja u snu, dok su kriterijumi za dijagnozu OSA bili ispunjeni kod 27% učesnika u ovoj studiji (10). Raspoloživi podaci pokazuju da je čak 60-90% pacijenata sa OSA gojazno. Takođe, utvrđeno je da se rizik za nastanak OSA povećava 6 puta ukoliko se telesna težina poveća za 10% (11). Imajući u vidu dobro poznatu ulogu gojaznosti u razvoju KVB i OSA, postavljena je hipoteza da je nastanak oba oboljenja posredovan zajedničkim metaboličkim procesima, koji su inicirani prisustvom visceralne gojaznosti. Naime, smatra se da gojaznost kod pacijenata sa OSA dodatno dovodi do razvoja rezistencije na leptin (adipocitokin koji kontroliše apetit i utrošak energije, pa time reguliše telesnu masu), usled čega pacijent ulazi u začarani krug daljeg povećanja telesne mase (11), progresije OSA i povećanja rizika za razvoj KVB (12).

Još su najranija istraživanja ukazivala na složenu prirodu odnosa između OSA i KVB, ali je tek pre deset godina po prvi put utvrđeno da je metabolički sindrom (MS) poremećaj koji je zajednički za oba oboljenja. Kao što je poznato, MS obuhvata niz međusobno povezanih patofizioloških činilaca koji, dejstvujući udruženo, u velikoj meri povećavaju verovatnoću nastanka dijabetesa i KVB. Osim karakterističnih poremećaja metabolizma, koji uključuju smanjenu toleranciju na glukozu, prisustvo abdominalne gojaznosti i dislipidemiju, pacijenti sa MS se istovremeno nalaze i u prokoagulantnom i proinflamatornom stanju, što dodatno uvećava rizik za nastanak komplikacija (13). Prethodne studije su jasno ukazale na povezanost pojedinačnih komponenti MS i OSA, zbog čega je istovremeno prisustvo oba stanja okarakterisano kao poseban poremećaj koji se naziva sindrom Z. Prisustvo ovog sindroma podrazumeva karakteristike MS (gojaznost centralnog tipa, hipertenzija, dijabetes i dislipidemija) udružene se apnejom u snu, a u medicini spavanja se povezuje sa povišenim rizikom za razvoj KVB (14).

### **Biohemijska osnova povišenog kardiometaboličkog rizika u OSA**

Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazali su da je rizik za nastanak i progresiju ateroskleroze kod pacijenata sa OSA udružen sa prisustvom arterijske hipertenzije (15), metaboličkog sindroma (MS) (16), endotelne disfunkcije, dislipidemije, inflamacije i oksidativnog stresa (17) (Slika 1). Predloženi mehanizmi podrazumevaju niz međusobno povezanih procesa, čiji uzajamni odnosi još uvek nisu u potpunosti jasni.



**Slika 1. Faktori rizika za razvoj ateroskleroze u OSA**  
**Figure 1. Risk factors for the development of atherosclerosis in OSA**

Endogeni činioci koji povezuju OSA sa razvojem ateroskleroze obuhvataju aktivaciju simpatikusa, IH, oksidativni stres i vaskularnu inflamaciju, koji nastaju kao posledica ponavljajućih ciklusa hipoksije i reoksigenacije (12). Aktivacija simpatikusa nastaje kao rezultat rekurentnih epizoda apneje/hipopneje, usled kojih dolazi do sniženja nivoa oksigenacije i razvoja hiperkapnije, a ovakvo učestalo pokretanje adrenalinskog odgovora dugoročno uslovljava pojavu hipertenzije. Poznato je da je oko 40% OSA pacijenata hipertenzivno, ali i da 30% hipertenzivnih osoba ima neprepoznatu OSA (12). Nadalje je utvrđeno da je OSA nezavisan faktor rizika za razvoj hipertenzije (18), dok je s druge strane hipertenzija važan prediktor neželjenih kardiopulmonarnih komplikacija kod pacijenata sa OSA (19). Značaj IH kao posledice rekurentnih apneja detaljno je ispitivan u studijama na animalnim modelima, dok je znatno manje podataka dobijeno u kliničkim istraživanjima. Rezultati dobijeni u studijama na eksperimentalnim životinjama pokazali su da su efekti IH na vaskulaturu u velikoj meri pojačani ukoliko

su prisutni i drugi faktora rizika za razvoj ateroskleroze, što se najčešće i dešava u realnim kliničkim situacijama (20).

Rezultati dobijeni analizom biomarkera oksidativnog stresa u serumu (21) i izdahnutom vazduhu (22) pacijenata sa OSA uticali su na generisanje novije hipoteze o ulozi oksidativnog stresa u nastanku kardiovaskularnih komplikacija u OSA. Istraživanja su pokazala da IH indukuje produkciju slobodnih radikala, koji zatim aktiviraju hipoksijom-inducibilne transkripcione faktore (HIF-1), što je naročito izraženo u fazi reoksigenacije (23). Ovim mehanizmom se reaktivna jedinjenja kiseonika uključuju u regulaciju aktivacije esencijalnih transkripcionih faktora, što rezultuje povećanjem ekspresije gena koji kodiraju proteine značajne za adaptaciju na uslove hipoksije (24). Sledeća značajna posledica hipoksijom posredovanog oksidativnog stresa u OSA je lipidna peroksidacija (25). Ovaj proces omogućava formiranje oksidovanih čestica lipoproteina niske gustine (LDL), koje su osnovni supstrat u procesu aterogeneze (5). U korist ove hipoteze govore rezultati *in vitro* studija koje su pokazale da IH povećava brzinu akumulacije lipida u makrofagama (26). Prisustvo viših koncentracija serumskih biomarkera lipidne peroksidacije i oksidovanih LDL čestica je potvrđeno i u kliničkim istraživanjima kod pacijenata sa OSA (27). Na kraju, pokazano je da su IH i slobodni kiseonični radikali u stanju da aktiviraju transkripcioni faktor NF- $\kappa$ B (28), koji reguliše ekspresiju proinflamatornih gena povezanih sa razvojem ateroskleroze (29). Proinflamatorni stimulusi aktiviraju endotelne ćelije, leukocite i trombocite koji ekspimiraju adhezione molekule i povećavaju produkciju citokina, a sve ovo zajedno dalje vodi ka oštećenju i disfunkciji endotela (5). Podaci kliničkih studija koji pokazuju da pacijenti sa OSA imaju značajno više koncentracije cirkulišućeg TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 i C-reaktivnog proteina (CRP) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (30, 31) potvrđuju eksperimentalne rezultate *in vitro* istraživanja. Nadalje, pokazano je da su serumske koncentracije intercelularnih i vaskularnih adhezivnih molekula (ICAM-1 i VCAM-1), te selektina L, E i P povišene kod pacijenata sa OSA (32). Pod uticajem svih prethodno navedenih činilaca, a uz sadejstvo vazokonstrikcije i prokoagulantnih faktora (12) razvija se oštećenje i sledstvena disfunkcija endotela, na šta ukazuju povišene koncentracija endotelina-1, a sniženi nivoi NO kod pacijenata sa OSA (33). Opisana kaskada događaja smatra se jednim od ključnih argumenata u prilog hipoteze da aterogeneza počinje istovremeno kad i OSA (24).

Brojna istraživanja su pokazala da su kod pacijenata sa OSA prisutne povišena koncentracija glukoze i rezistencija na insulin (34). Ponuđeno je nekoliko mogućih objašnjenja za uočeni razvoj insulinske rezistencije i smanjene sekrecije insulina usled IH u OSA. Najpre, rekurentne epizode apneje/hipopneje u OSA dovode, kao što je već objašnjeno, do aktivacije simpatikusa što snažno stimuliše lipolizu. Pretpostavlja se da slobodne masne kiseline posreduju u nastanku postreptorskog poremećaja prenosa

signala, što se manifestuje smanjenim preuzimanjem glukoze u ćelije skeletnih mišića i posledičnim razvojem insulinske rezistencije u OSA (35). Dodatno, kateholamini direktno stimulišu glikogenolizu u mišićima, kao i sekreciju glukagona, uz istovremenu supresiju sekrecije insulina (36). Osim toga, IH aktivira osovinu hipotalamus-hipofizakora nadbubrega, čime se povećava produkcija kortikosteroida, čiji efekti uključuju pojačan intenzitet lipolize, inhibiciju translokacije GLUT4 transportera na površinu mišićnih ćelija, supresiju sinteze glikogena i stimulaciju glukoneogeneze (36), što posreduje u nastanku insulinske rezistencije. Na kraju, IH uzrokuje promene u nivou adipocitokina, pre svega hiperleptinemiju, kao i sniženje koncentracije adiponektina (37).

Naredna značajna karika koja povezuje OSA i KVB odnosi se na patofiziološke promene u metabolizmu lipoproteina. Ako se ima u vidu da je najveći deo dokaza o prisustvu dislipidemije u OSA dobijen iz retrospektivnih opservacionih studija, teško je govoriti o direktnoj uzročno-posledičnoj vezi između promena u metabolizmu lipida i razvoja OSA. Većina pacijenata sa OSA ima povišene koncentracije ukupnog holesterola, LDL-holesterola i triglicerida (TG), a snižene koncentracije HDL-holesterola, iako neka istraživanja nisu pokazala prisustvo dislipidemije (36). Kao mogući uzrok ovako nekonzistentnih rezultata uzima se okolnost da ispitivanje lipidnog statusa nije bio specifičan cilj dosadašnjih istraživanja, tako da ove studije nisu bile adekvatno kontrolisane u smislu uticaja gojaznosti, načina ishrane i stepena fizičke aktivnosti ispitanika. Međutim, nasuprot kliničkim studijama, istraživanja na eksperimentalnim životinjama nedvosmisleno su pokazala da IH može direktno dovesti do razvoja dislipidemije. Sem toga, pokazano je da je stepen dislipidemije proporcionalan stepenu hipoksije (36).

Značajan faktor u razvoju dislipidemije kod eksperimentalno indukovane IH je pojačana sinteza i sekrecija lipoproteina vrlo niske gustine (VLDL) (5). Naime, pokazano je da pod dejstvom IH dolazi do aktivacije transkripcionog faktora SREBP-1c, te posledične aktivacije stearyl-CoA-desaturaze-1 ( $\Delta^9$  desaturaza) i konverzije zasićenih u mononezasićene masne kiseline, što će kasnije stimulisati esterifikaciju holesterola i TG, te formiranje VLDL čestica (38). Smatra se da je aktivnost desaturaze dodatno pojačana pod uticajem HIF-1 (23). Međutim, iako je utvrđeno da IH stimuliše sintezu VLDL čestica, dosadašnja istraživanja nisu dokazala da ishemija indukuje *de novo* sintezu masnih kiselina u jetri. Ranije je spomenuto da se pod uticajem IH aktivira simpatički nervni sistem, što može da uzrokuje stimulaciju lipolize u masnom tkivu (35). Pojačan priliv masnih kiselina, uz paralelnu inhibiciju  $\beta$ -oksidacije, dovodi do akumulacije lipida u jetri i posledične steatoze (36). Naredni mehanizam kojim se objašnjava nastanak dislipidemije u OSA je vezan za snižen klirens hilomikrona i VLDL čestica, koji nastaje kao rezultat inhibicije sinteze i aktivnosti enzima lipoproteinske lipaze (LPL) u uslovima IH (39). U ovako indukovanoj

hipertrigliceridemiji pojačana je razmena TG i estara holesterola između VLDL, LDL i HDL čestica, pod uticajem holesterol-estar transfernog proteina (CETP), te kao rezultat nastaju LDL i HDL čestice obogaćene TG. One su supstrat za hepaticnu lipazu (HL), što dovodi do pojačanog formiranja malih, gustih LDL (40), odnosno malih, disfunkcionalnih HDL čestica (41).

U ovom kontekstu važno je napomenuti da su male, guste LDL čestice jedna od ključnih komponenti MS. Iako prema nekim istraživačima OSA podstiče razvoj aterogenog lipoproteinskog fenotipa nezavisno od MS, studije sprovedene u tom pravcu nisu dale konzistentne rezultate. U istraživanju Sopkove i saradnika (42) utvrđeno je da je prisustvo MS jedini značajan faktor uticaja na veličinu i raspodelu LDL subfrakcija. Nasuprot tome, studija Luyster-a i saradnika (43) je demonstrirala da je stepen težine OSA značajna determinanta proaterogenog LDL fenotipa. Pored toga, rezultati naše nedavne studije su pokazali da i genotip apolipoproteina E značajno utiče na veličinu i raspodelu LDL subfrakcija kod pacijenata sa OSA (44). Kada su u pitanju HDL čestice, plazmatski profil HDL subfrakcija i njihov funkcionalni kapacitet u OSA još uvek nisu dovoljno ispitani. Ipak, preliminarna istraživanja koje su objavili Tan i saradnici (45) ukazuju na kompromitovan antioksidativni kapacitet HDL čestica kod pacijenata sa OSA. Pretpostavlja se da je ovakva smanjena funkcionalnost HDL subfrakcija u OSA rezultat izmenjene strukture HDL čestica, koja se ogleda u smanjenom sadržaju antioksidanasa, kao i posledica inhibicije antioksidativnih enzima usled hipoksijom-indukovanog oksidativnog stresa (45). Važno je napomenuti da je do danas publikovana samo jedna studija koja je pokazala da preraspodela HDL subfrakcija ka manjim česticama u OSA nastaje kao rezultat prisustva insulinske rezistencije, a ne stepena hipoksije i težine oboljenja (46). Rezultati našeg nedavnog istraživanja su pokazali da veličina i raspodela HDL subfrakcija kod pacijenata sa OSA ne zavise od stepena težine bolesti, kao ni od genotipa apolipoproteina E (44).

### **Efekat terapije OSA na kardiometaboličke faktore rizika**

Analiza povezanosti OSA i KVB u svakom slučaju treba da obuhvati i omogućiti efekat terapije ovog poremećaja na sve pomenute metaboličke faktore rizika. Savremeni tretman OSA se zasniva na neinvazivnoj ventilaciji pomoću uređaja koji obezbeđuje pozitivan pritisak u gornjim respiratornim putevima (eng. *continuous positive airway pressure*, CPAP), čime se sprečava apneja tokom spavanja. Dosadašnja istraživanja upućuju na zaključak da kod primene CPAP terapije treba imati u vidu i dugoročnu kardiovaskularnu prevenciju. Klinička ispitivanja efekata CPAP terapije su ukazala na značajno poboljšanje hemodinamskih parametara, bolju regulaciju hipertenzije, poboljšanje osetljivosti na insulin i korekciju dislipidemije (5, 12). Naime, redovna primena CPAP terapije sprečava kolaps gornjih disajnih puteva tokom sna i posledično dovodi do smanjenja učestalosti epizoda apneja i aktivacije simpatičkog nervnog

sistema, što se manifestuje smanjenjem krvnog pritiska i povećanjem osetljivosti na insulin. Takođe, manja učestalost aneja se povoljno odražava na stepen hipoksije, čime se smanjuje nivo oksidativnog stresa, a posledično i stepen inflamacije. Konačno, poboljšana osetljivost na insulin ostvaruje i pozitivan učinak na lipidni profil (16). Međutim, prijavljeni su i sporadični slučajevi neadekvatnog odgovora na terapiju, najverovatnije usled nedovoljne komplijanse, ili usled uticaja male veličine uzorka na primenjene metode statističke analize.

### **Zaključak**

OSA je hronično progresivno oboljenje čija stvarna prevalenca u populaciji prevazilazi postojeće projekcije. Ukoliko se pravovremeno ne prepozna i ne leči, OSA može dovesti do značajnih zdravstvenih komplikacija i smanjenja kvaliteta života. Ipak, OSA još uvek nije adekvatno tretirana kao važan zdravstveni problem. Do sada akumulirano znanje, dobijeno kako u kliničkim, tako i u epidemiološkim istraživanjima, upućuje na to da bi skrining OSA trebalo sprovesti među gojaznim osobama, kao i pacijentima sa hipertenzijom, dislipidemijom i dijabetesom. Budući da je jedan od glavnih ciljeva preventivne medicine prepoznavanje pacijenata sa visokim rizikom za razvoj ateroskleroze, očigledno je da pravovremena identifikacija pacijenata sa OSA, nije važna samo u kontekstu ove bolesti, već i ukupnog metaboličkog i kardiovaskularnog zdravlja. Međutim, iako je izvesno da pacijenti sa OSA imaju povišen rizik za KVB, procena veličine i značaja uticaja izolovane bolesti na razvoj ateroskleroze otežana je zbog prisutnih komorbiditeta. Buduća istraživanja trebalo bi da razjasne da li je sama OSA faktor rizika za KVB, ili se njen uticaj ostvaruje posredstvom istovremeno prisutnog MS. Na kraju, buduće prospektivne studije trebalo bi da odgovore na pitanje da li terapija OSA ostvaruje efekat na progresiju ateroskleroze, te da li se na taj način može uticati na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kod ovih pacijenata.

### **Zahvalnica**

Autori su finansijski podržani sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat br. 175035).



## Literatura

1. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007; 132: 325-37.
2. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Rev Respir Med* 2008; 2: 349-64.
3. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003; 289: 2230-37.
4. Popević M, Milovanović A. Sindrom opstruktivne apneje u spavanju – uticaj na prekomernu pospanost u vožnji i saobraćajni traumatizam. *Engrami* 2014; 36: 77-90.
5. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011; 140: 534-42.
6. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 703-15.
7. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008; 118: 1080-111.
8. Kendzerska T, Gershon A, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PloS Med* 2014; 11: e1001599.
9. Vgontzas A, Bixler E, Chrousos G. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9: 211-24.
10. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677-82.
11. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-21.
12. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 261-72.
13. Grundy SM. Metabolic syndrome scientific statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2243-4.
14. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. Syndrome Z: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53: S25-8.
15. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.

16. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007; 29: 720-7.
17. Lavie L. Oxidative stress – a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51:303-12.
18. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52.
19. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-82.
20. Jun J, Reinke C, Bedja D, Berkowitz D, Bevans-Fonti S, et al. Effect of intermittent hypoxia on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2010; 209: 381-6.
21. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, Vila M, Pérez G, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006; 27: 756–60.
22. Petrosyan M, Perraki E, Simoes D, Koutsourelakis I, Vagiakis E, et al. Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2008; 12: 207-15.
23. Semenza GL, Prabhakar NR. HIF-1-dependent respiratory, cardiovascular, and redox responses to chronic intermittent hypoxia. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1391-6.
24. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
25. Jun J, Savransky V, Nanayakkara A, Bevans S, Li J, Smith PL, Polotsky VY. Intermittent hypoxia has organ-specific effects on oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: R1274-81.
26. Lattimore JD, Wilcox I, Nakhla S, Langenfeld M, Jessup W, Celermajer DS. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages - a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis* 2005; 179: 255-9.
27. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27: 123-8.
28. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-7.
29. de Winther MP, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 904-14.
30. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One* 2010; 5: e12065.
31. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
32. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecule expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-9.

33. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-71.
34. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1998-2007.
35. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 142-8.
36. Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 843-51.
37. Magalang UJ, Cruff JP, Rajappan R, Hunter MG, Patel T, et al. Intermittent hypoxia suppresses adiponectin secretion by adipocytes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 129-34.
38. Ntambi JM, Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Prog Lipid Res* 2004; 43: 91-104.
39. Drager LF, Li J, Shin MK, Reinke C, Aggarwal NR. Intermittent hypoxia inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins and inactivates adipose lipoprotein lipase in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Heart J* 2012; 33: 783-90.
40. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002 ;43: 1363-179.
41. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med* 2011; 17: 594-603.
42. Sopkova Z, Berneis K, Rizzo M, Spinaz GA, Dorkova Z, et al. Size and subclasses of low-density lipoproteins in patients with obstructive sleep apnea. *Angiology* 2012; 63: 617-21.
43. Luyster FS, Kip KE, Drumheller OJ, Rice TB, Edmundowicz D, et al. Sleep apnea is related to the atherogenic phenotype, lipoprotein subclass B. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 155-61.
44. Vekic J, Joppa P, Habalova V, Tisko R, Zeljkovic A, Pobeha P, et al. Relationship between the apolipoprotein E genotype and LDL particle size in patients with obstructive sleep apnea. *Angiology* 2016; 67: 937-44.
45. Tan KC, Chow WS, Lam JC, Lam B, Wong W, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006; 184: 377-82.
46. Liu A, Cardell J, Ariel D, Lamendola C, Abbasi F, et al. Abnormalities of lipoprotein concentrations in obstructive sleep apnea are related to insulin resistance. *Sleep* 2015; 38: 793-9.

# **Obstructive sleep apnea and cardiometabolic risk**

**Jelena Vekić<sup>\*</sup>, Zorana Jelić-Ivanović, Aleksandra Zeljković,  
Aleksandra Stefanović, Vesna Spasojević-Kalimanovska**

University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry,  
Belgrade, Serbia

\* Corresponding author: Jelena Vekić, Tel. + 381 11 3951 266,  
e-mail: jelena.vekic@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Summary**

Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic, progressive disorder with a high prevalence in the population. Without timely diagnosis and therapy OSA can significantly affect the quality of life of the patients. OSA is a common co-morbidity in patients with metabolic syndrome (MS) and cardiovascular disease (CVD) and is an important risk factor for their development. The presence of untreated, severe OSA is associated with an increase in total and cardiovascular mortality. Numerous studies have pointed to the relationship between MS and OSA, and this phenomenon was described as syndrome Z. Investigation of the causal relationship between OSA and CVD has been greatly confounded by the complex nature of the disease itself. Cardiometabolic risk in OSA is associated with arterial hypertension, insulin resistance, endothelial dysfunction, inflammation, dyslipidemia, and oxidative stress. The treatment of OSA is now most effectively performed by continuous positive airway pressure (CPAP), a type of non-invasive ventilation which prevents the onset of sleep apnea. The results of clinical studies have shown that CPAP therapy significantly improves haemodynamic parameters, regulates hypertension, increases insulin sensitivity, and corrects dyslipidemia. Future investigations should clarify whether sleep apnea is a risk factor for CVD *per se* or is a consequence of a broader pathophysiological process, of which OSA is part.

**Keywords:** intermittent hypoxia, obesity; dyslipidemia; metabolic syndrome.

---