

SYNDRÓM OBŠTRUKČNÉHO SPÁNKOVÉHO APNOE A KARDIOMETABOLICKÉ RIZIKO

Obstructive sleep apnea syndrome and cardiometabolic risk

Katarína JANEČKOVÁ

I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava, Univerzita Komenského v Bratislave, prednostka doc. MUDr. S. Kiňová, PhD.

Abstrakt

Syndróm obštrukčného spánkového apnoe je ochorenie, ktoré je známe fragmentáciou spánku s následnou nadmernou spavosťou počas dňa. Z dlhodobého hľadiska je asociovaný s rozvojom kardiovaskulárnych ochorení i so vzostupom celkovej mortality. So vzostupom kardiovaskulárneho rizika sa spája aj deficit vitamínu D, ktorý podľa niektorých štúdií častejšie postihuje pacientov so syndrómom obštrukčného spánkového apnoe. Či je vzťah syndrómu obštrukčného spánkového apnoe a vitamínu D priamy, alebo je výsledkom pôsobenia spoločných rizikových faktorov, je predmetom výskumov (obr. 1, lit. 39). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: syndróm obštrukčného spánkového apnoe, kardiovaskulárne riziko, deficit vitamínu D.
Lek Obz 2024, 73 (5): 182-186

Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome is a disease known for sleep fragmentation with subsequent excessive daytime sleepiness. In the long term, it is associated with the development of cardiovascular diseases and an increase in overall mortality. An increase in cardiovascular risk is also associated with vitamin D deficiency, which, according to some studies, more often affects patients with obstructive sleep apnea syndrome. Whether the relationship between obstructive sleep apnea syndrome and vitamin D is direct or is the result of common risk factors, is the subject of research (Fig. 1, Ref. 39). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: obstructive sleep apnea syndrome, cardiovascular risk, vitamin D deficiency.
Lek Obz 2024, 73 (5): 182-186

Úvod

Syndróm obštrukčného spánkového apnoe (OSAS) je porucha dýchania počas spánku charakterizovaná opakovanými epizódami úplnej alebo čiastočnej obštrukcie horných dýchacích ciest, ktorých následkom je apnoe alebo hypopnoe. Apnoe a hypopnoe bývajú ukončené prebúdzacou reakciou alebo prebudením, čo fragmentuje spánok, narušuje jeho architektóniku a vedie k nadmernej spavosti počas dňa (1).

Podľa štúdie, ktorá ako kritérium OSAS stanovila hranicu apnoe – hypopnoe indexu (AHI) ≥ 5 epizód/hodinu spánku (hypopnoe asociované s desaturáciou kyslíka 4 %), spojené s klinickými príznakmi, sa výskyt OSAS odhadol na 14 % u mužov a 5 % u žien (2). Prevalencia sa zvyšuje s vekom, pričom s vekom narastá aj závažnosť ochorenia. So syndrómom obštrukčného spánkového apnoe sa častejšie stretávame u mužov, u žien sa riziko zvyšuje po menopauze (1, 3).

Základnými rizikovými faktormi rozvoja OSAS sú obezita, mužské pohlavie, vyšší vek, genetické faktory a kraniofaciálne deformity (3, 4). Vyššie riziko sa uvádza u fajčiarov, u osôb užívajúcich benzodiazepíny, myorelaxanciu či alkohol pred spaním. Z ochorení je častejší výskyt dokumentovaný u pacientov s akromegáliou, hypotyreózou, Downovým syndrómom a achondropláziou (1).

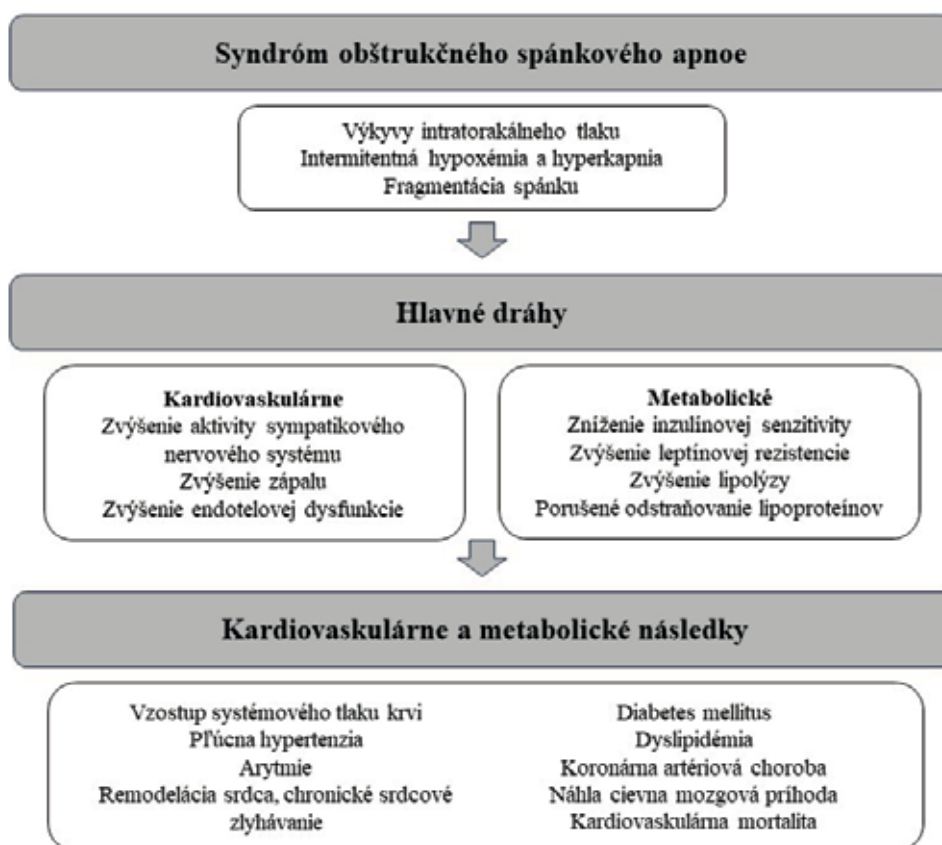
Následky syndrómu obštrukčného spánkového apnoe

Pre kardiovaskulárny systém predstavuje spánok stav fyziologického oddychu, čo však poruchy dýchania v spánku narušujú. Počas spánku dochádza za fyziologických podmienok k vzostupu tonusu parasympatikového nervového systému (PNS, parasympatikus) a zníženiu aktivity sympatikového nervového systému (SNS, sympatikus), k poklesu frekvencie akcie srdca, tlaku krvi, minútového srdcového výdaja a systémovej cievnnej rezistencie (1).

Prítomnosť OSAS má na organizmus rozsiahle následky. Spája sa so vzostupom oxidačného stresu, zápalu, s hyperkoagulačným stavom i aktiváciou sympatika (5, 6). Zvýšená aktivita sympatika býva podmienená negatívnym intratorakálnym tlakom, hypoxiou a hyperkapniou počas apnoických páуз a prebúdzacími reakciami (1) (obr. 1).

Syndróm obštrukčného spánkového apnoe je rizikovým faktorom rozvoja rôznych kardiovaskulárnych (KVS) ochorení. Častejšie sa pri ňom vyskytuje arteriálna hypertenzia, koronárna choroba srdca, spája sa s cievnou mozgovou príhodou, hypertrofickou kardiomyopatiou, srdcovým zlyhávaním či fibriláciou predsiení (7, 8, 9). Je asociovaný s kardiovaskulárnou morbiditou, mortalitou

Obrázok 1. Možné kardiovaskulárne a metabolické následky syndrómu obštrukčného spánkového apnoe (voľne podľa Drager et al., 2017).
 Figure 1. Possible cardiovascular and metabolic consequences of obstructive sleep apnea syndrome (by Drager et al., 2017).



a je aj rizikovým faktorom pre úmrtie z akejkoľvek príčiny (10). Na druhej strane pacienti s už známym KVS ochorením majú 2 – 3-násobne vyšší výskyt OSAS v porovnaní so zdravou populáciou. Či je vzťah medzi OSAS a kardiovaskulárnymi ochoreniami priamy, alebo je výsledkom pôsobenia podobných rizikových faktorov (mužské pohlavie, vek, nadváha, centrálné uloženie tuku, nedostatok telesnej aktivity, fajčenie, alkohol), je predmetom výskumov (1).

Syndróm obštrukčného spánkového apnoe patrí medzi najčastejšie príčiny sekundárnej artériovej hypertenzie, pričom medzi výškou tlaku krvi a závažnosťou OSAS je lineárny vzťah. K jej rozvoju prispieva predovšetkým aktivácia sympatika, endotelová dysfunkcia, oxidačný stres, zápal, zvýšenie hladín endotelínu a aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Štruktúrne zmeny ciev s proliferáciou hladkého svalstva a väziva vznikajúce pri neliečenom OSAS vedú k fixácii artériovej hypertenzie (1, 9).

Syndróm obštrukčného spánkového apnoe však predstavuje modifikovateľný rizikový faktor. Liečba OSAS pomocou CPAP (continuous positive airway pressure, kontinuálny pretlak v dýchacích cestách) má pozitívny vplyv na vaskulárne a metabolické funkcie, na proces aterosklerózy, vedie k zlepšeniu funkcie endotelu, k zníženiu tlaku krvi, zvyšuje inzulínovú senzitivitu. Observačné štúdie ukazujú aj jej vplyv na zníženie kardiovaskulárnych komplikácií a fatálnych kardiovaskulár-

ných príhod (5, 7, 8, 11). Liečba CPAP ukázala síce mierny, ale významný vplyv na redukciiu tlaku krvi, predovšetkým u pacientov s ťažkým stupňom OSAS, či pri rezistentnej hypertenzii (7, 8, 9, 11). Pri známom manifestnom KVS ochorení sa však nepodarilo potvrdiť zlepšenie KVS výsledkov používaním CPAP, preto sa popri CPAP odporúčajú aj komplexné nefarmakologické intervencie, ako redukcia obezity, abstinencia od alkoholu, spánková hygiena či redukcia stresu (12).

Chronická intermitentná hypoxémia je nezávisle asociovaná aj s dyslipidémiou. Jasný kauzálny vzťah medzi OSAS a dyslipidémiou ešte nie je dokázaný, predpokladá sa však, že úlohu by mohla mať stearyl-koenzým A desaturáza-1, reaktívne formy kyslíka, peroxidácia lipidov a dysfunkcia sympatikového nervového systému. Intermitentná hypoxia podporuje oxidačné a imunitno-zápalové zmeny a cytokíny môžu meniť metabolizmus LDL cholesterolu a cholesterolový metabolizmus endotelových buniek (13). Výsledky štúdií nie sú jednoznačné, no Nadeem a spol. na základe metaanalýzy 64 štúdií konštatovali, že u pacientov s OSAS je zvýšená prítomnosť dyslipidémie (vysoké hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triacylglycerolov, nízke hladiny HDL cholesterolu), pričom HDL cholesterol a triacylglyceroly korelovali so závažnosťou OSAS (AHI) a na hodnoty LDL cholesterolu a HDL cholesterolu mal významný vplyv index telesnej hmotnosti (BMI) (13). Ďalšia nedávna metaanalýza naznačuje aj vplyv OSAS na proatero-

génnu dyslipidémiu so selektívnym zvyšovaním hladín triacylglycerolov bohatých na lipoproteíny (10). Vysokú prevalenciu dyslipidémie u pacientov s novozistenou poruchou dýchania v spánku naznačuje aj výskum Šiarnika a spol. (14). Minimálna nočná saturácia krvi kyslíkom bola signifikantným prispievateľom v modeli predikujúcim triacylglyceroly (14), nezávislú asociáciu LDL cholesterolu s OSAS potvrdili aj Xu a spol. (15). Možné prepojenie medzi dysfunkciou autonómneho nervového systému a metabolickým syndrómom u hypertonikov preukazuje aj práca s redukciami baroreflexnej senzitivity pod 5 ms/mm Hg v tejto rizikovej skupine pacientov (16). Kardiometabolický syndróm a sympatiková hyperaktivita u pacientov s OSAS a zväčšeným obvodom krku sa pravdepodobne spolupodieľa aj na akcelerácii aterosklerotického procesu v extrakraniálnom tepnovom riečiisku. Redukcia baroreflexnej senzitivity ako markera dysfunkcie autonómneho nervového systému bola preukázaná aj u prehypertonikov so zvýšeným intimo-mediálnym komplexom karotickej tepny (17).

Štúdie naznačujú, že spánková fragmentácia spolu s intermitentnou hypoxémiou sa môžu podieľať aj na rozvoji inzulínovej rezistencie, glukózovej intolerancie a diabetes mellitus 2. typu. Vzťah syndrómu obštrukčného spánkového apnoe a diabetes mellitus sa však zdá obojstranný. Diabetes by mohol zvyšovať riziko a zrýchľovať progresiu obštrukčného a centrálného spánkového apnoe prostredníctvom rozvoja periférnej neuropatie a abnormalít v nervovej kontrole ventilácie a horných dýchacích ciest. Predpokladá sa, že až 60 – 80 % pacientov s diabetes mellitus má syndróm obštrukčného spánkového apnoe (18). V štúdiách sa potvrdilo, že paralelne k AHI stúpali hladiny glykémie nalačno aj po 120 min v orálnom glukózovom tolerančnom teste (19) a naopak s narastajúcou závažnosťou OSAS klesala inzulínová senzitivita (20). Ukázala sa nezávislá asociácia porúch dýchania v spánku a glukózovej intolerancie a inzulínovej rezistencie (21).

Vitamín D a syndróm obštrukčného spánkového apnoe

Vitamín D sa v organizme podieľa predovšetkým na udržiavaní homeostázy vápnika a fosforu, no má aj široké spektrum ďalších extraskeletálnych účinkov. Ovplyvňuje proliferáciu a diferenciaciu buniek, apoptózu buniek, angiogénu, imunitné procesy, tvorbu inzulínu i syntézu renínu (22, 23, 24, 25). Deficit vitamínu D je asociovaný s abnormalitami v metabolizme vápnika, fosforu a kostí, s vyšším výskytom autoimunitných a infekčných ochorení, rakoviny, obezity, diabetes mellitus 2. typu, artériovej hypertenzie, ako aj so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom i celkovou mortalitou (26, 27). Rozsiahle účinky vitamínu D, ako aj vplyv suplementácie vitamínu D sa skúmajú v súvislosti s mnohými ochoreniami, vrátane syndrómu obštrukčného spánkového apnoe.

Niektoré štúdie skúmajúce pacientov s OSAS dokumentujú nižšie hodnoty vitamínu D pri tomto syndróme v porovnaní so zdravou populáciou (28, 29, 30), pričom

niektoré pozorovali inverznú asociáciu sérovej hladiny vitamínu D so závažnosťou OSAS (19, 29, 30). Pri oboch jednotkách sa stretávame so spoločnými rizikovými faktormi a komorbiditami, ako vyšší vek, obezita, obličkové zlyhávanie či diabetes mellitus (4), no patogenéza deficitu vitamínu D pri OSAS nie je ešte úplne objasnená, nie je ani jasné, či vzťah medzi týmito poruchami je priamy a kauzálny. Ako možné mechanizmy, ktoré by mohli prispievať k rozvoju OSAS u pacientov s deficitom vitamínu D, sa uvádzajú svalová slabosť, vyššia náchylnosť na infekcie či imunitná dysregulácia (4). Na druhej strane môže byť aj OSAS rizikovým faktorom pre deficit vitamínu D, predovšetkým v dôsledku nadmernej spavosti počas dňa a obezity, čo vedie k redukcii aktivít vo vonkajšom prostredí, zníženej expozícii slnečnému žiareniu a zníženej syntéze vitamínu D (4).

Signifikantne nižšie hodnoty 25-hydroxyvitamínu D u pacientov s OSAS v porovnaní s kontrolnou skupinou potvrdila metaanalýza Li a spol., ktorá analyzovala 29 štúdií, zahŕňajúcich celkovo 6717 pacientov. Sérové hodnoty vitamínu D zároveň klesali s narastajúcou závažnosťou OSAS (30). Podobne Kerley a spol. pri skúmaní 106 pacientov, ktorí absolvovali polysomnografické vyšetrenie, potvrdili inverznú koreláciu 25-hydroxyvitamínu D a AHI. Hladiny vitamínu D negatívne korelovali aj s BMI a celkovým percentom telesného tuku (29).

Podľa Barceló a spol. by sa hypovitaminóza D a zvýšené hladiny parathormónu mohli u pacientov s OSAS podieľať aj na rozvoji metabolických a kardiovaskulárných komplikácií. Znížené hodnoty 25-hydroxyvitamínu D boli v ich štúdiu asociované s výskytom metabolického syndrómu a diabetes mellitus (31). Podobne sa aj v ďalšej štúdiu ukázalo, že pacienti so závažnejším stupňom OSAS (AHI \geq 15) mali tendenciu k nižším hodnotám vitamínu D, čo korelovalo so zvýšeným výskytom inzulínovej rezistencie, prediabetu a diabetu. Tieto zistenia naznačujú, že deficit vitamínu D môže mať podiel a/alebo zhoršovať nepriaznivé následky OSAS na glukózový metabolizmus (19). K rozvoju kardiovaskulárných ochorení u pacientov s OSAS môže nedostatok vitamínu D prispievať aj podporou proinflamačných procesov (4).

Štúdie sa však rozchádzajú vo svojich záveroch. Goswami a spol. (32) v prierezovej štúdiu na takmer 3000 starších mužoch nepotvrdili nezávislú asociáciu medzi koncentráciou vitamínu D a OSAS, no ich zistenia naznačujú, že asociácia medzi zníženými hodnotami 25-hydroxyvitamínu D a vyšším rizikom OSAS by mohla byť spôsobená vo veľkej miere vyšším BMI a obvodom krku u jedincov s nižšími koncentraciami 25-hydroxyvitamínu D. Ani ďalšie štúdie nepotvrdili signifikantné rozdiely medzi hodnotami vitamínu D u zdravých jedincov a pacientov s OSAS (19, 33, 34), či asociáciu medzi hodnotami vitamínu D a BMI u týchto pacientov (33, 34). Mete a spol. i Bozkurt a spol. však analýzou subpopulácií zistili signifikantný rozdiel v hodnotách vitamínu D medzi pacientmi s ťažkým stupňom OSAS a kontrolnou skupinou (19, 33).

Ukazuje sa, že aj liečba CPAP by mohla mať priaznivý vplyv na hladiny vitamínu D (35, 36, 37, 38). Liguori a spol. hodnotili vplyv liečby CPAP na hodnoty vitamínu D u pacientov s OSAS (AHI > 30/h). Po 7 nociach používania CPAP zistili signifikantne vyššie hladiny vitamínu D u mužov, ktorí reagovali na liečbu (priemerný reziduálny AHI < 5 h počas liečby CPAP, liečba > 4 h/noc). U žien ani u pacientov, ktorí na liečbu CPAP nereagovali, tento rozdiel nebol prítomný. Signifikantný vzostup hladiny vitamínu D v porovnaní s počiatočnými hodnotami bol pozorovaný aj po 1 roku liečby u pacientov liečených CPAP (35, 36). Podobne aj Siachpazidou a spol. pozorovali po 1 roku signifikantný vzostup hladín vitamínu D u pacientov s OSAS s dobrou adhérenciou k liečbe CPAP (37). Theorell-Haglöw a spol. porovnávali hladiny vitamínu D po 12 týždňoch používania skutočného a falošného CPAP u pacientov s OSAS, kedy nepozorovali významné rozdiely medzi sledovanými skupinami. Po následných 12 týždňoch aplikácie skutočného CPAP všetkým pacientom došlo k významnému vzostupu hladín vitamínu D u pacientov so závažným OSAS a u pacientov s nadmernou dennou spavosťou (38).

Kerley a spol. naopak hodnotili vplyv suplementácie vitamínu D na kvalitu života, neuropsychologické funkcie a kardiovaskulárne biomarkery u pacientov s OSAS. Nepotvrdili rozdiely v neuropsychologických parametroch ani v kvalite života pacientov, v skupine pacientov užívajúcich vitamín D však zistili signifikantné zlepšenie únavy, vzostup hladiny 25-hydroxyvitamínu D, pokles hladiny LDL cholesterolu a fosfolipázy A2 asociovanej s lipoproteínom (39).

Záver

Vzhľadom na vysokú prevalenciu nedostatočných hladín vitamínu D v populácii, možné zdravotné komplikácie vyplývajúce z jeho deficitu, ako aj rozsiahle kardiovaskulárne následky asociované so syndrómom obštrukčného spánkového apnoe je dôležité skúmať ich vzájomné prepojenie s cieľom včasného rozpoznania pacientov so zvýšeným rizikom nepriaznivých následkov vrátane kardiovaskulárnych komplikácií. Pre presné objasnenie vzťahu medzi vitamínom D a syndrómom obštrukčného spánkového apnoe je nevyhnutné ďalšie skúmanie.*

***Vyhlasenie o ľudských právach.** Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Konflikt záujmov: Autorka publikácie vyhlasuje, že nemá žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. NEVŠÍMALOVÁ S, ŠONKA K, et al. Poruchy spánku a bdění. 3. vyd. Galén: Praha, 2020, 318 s.
2. PEPPARD PE, YOUNG T, BARNET JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013, 177 (9): 1006 – 1014.

3. TKÁČOVÁ R. Spánkové apnoe a ochorenia kardiovaskulárneho systému. 1.vyd. Galén: Praha, 2006, 194 s.
4. ARCHONTOGEOGRIS K, NENA E, PAPANAS N, et al. The role of vitamin D in obstructive sleep apnoea syndrome. *Breathe* 2018, 14 (3): 206 – 215.
5. McEVOY RD, ANTIC NA, HEELEY E, et al. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016, 375 (10): 919 – 931.
6. SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE A, BERTRAN S, et al. Spanish Sleep Network. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020, 8 (4): 359 – 367.
7. BARBÉ F, DURÁN-CANTOLLA J, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, et al. Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012, 307 (20): 2161 – 2168.
8. DRAGER LF, MCEVOY RD, BARBE F, et al. INCOSACT Initiative (International Collaboration of Sleep Apnea Cardiovascular Trialists). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation* 2017, 136 (19): 1840 – 1850.
9. LIU L, CAO Q, GUO Z, et al. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016, 18 (2): 153 – 158.
10. BARROS D, GARCÍA-RÍO F. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: from animal models to clinical evidence. *Sleep* 2019. 42 (3): zsy236.
11. GUO J, SUN Y, XUE LJ, et al. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2016, 20 (3): 965 – 974.
12. VISSEREN FLJ, MACH F, SMULDERS YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021, 42 (34): 3227 – 3337.
13. NADEEM R, SINGH M, NIDA M, et al. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med* 2014, 10 (5): 475 – 489.
14. SIARNIK P, PENESOVA A, RADIKOVA Z, et al. Association of lipoprotein levels with sleep apnea: role of autonomic dysfunction. *Endocr Regul* 2021, 55 (1): 22 – 29.
15. XU H, GUAN J, YI H, et al. Shanghai Sleep Health Study Research Group. Elevated low-density lipoprotein cholesterol is independently associated with obstructive sleep apnea: evidence from a large-scale cross-sectional study. *Sleep Breath* 2016, 20 (2): 627 – 634.
16. CELOVSKA D, KRUZLIAK P, RODRIGO L, et al. Effect of Low Dose Atorvastatin Therapy on Baroreflex Sensitivity in Hypertensives. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016, 23 (2): 133 – 140.
17. ČELOVSKÁ D, GONSORČÍK J, GAŠPAR L, et al. Baroreflex sensitivity and carotid intima-media thickness in risk stratification of prehypertensives and hypertensives. *Int Angiol* 2017, 6 (1): 69 – 74.
18. AURORA RN, PUNJABI NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir Med* 2013, 1 (4): 329 – 338.
19. 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 (3): 518 – 525.
20. MESLIER N, GAGNADOUX F, GIRAUD P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003, 22 (1): 156 – 160.
21. PUNJABI NM, SHAHAR E, REDLINE S, et al. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004, 160 (6): 521 – 530.
22. GIUSTINA A, ADLER RA, BINKLEY N, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 2019, 104 (2): 234 – 240.
23. HOLICK MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007, 357 (3): 266 – 281.
24. VLČKOVÁ K, WAWRUCH M, ČELOVSKÁ D. Vitamin D as a marker of cardiovascular risk? *Lek obz* 2022, 71 (8): 278 – 283.
25. ŠAŠINKA M, KAJABA I, ŠAGÁT T, et al. Vitamín D a infekcie. *Lek Obz* 2017, 2: 80 – 85.
26. BOUILLON R, MARCOCCI C, CARMELIET G, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019, 40(4): 1109 – 1151.
27. KASPER DL, HAUSER SL, JAMESON JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 19. vyd. McGraw-Hill Education, 2015, s. 2465 – 2466.
28. ERDEN ES, GENÇ 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 (2): 311 – 318.
29. 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 (2): 293 – 300.
30. LI X, HE J, YUN J. The association between serum vitamin D and obstructive sleep apnea: an updated meta-analysis. *Respir Res* 2020, 21 (1): 294.
31. BARCELÓ A, ESQUINAS C, PIÉROLA J, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2013, 86 (4): 295 – 301.
32. 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, 13 (5): 712 – 718.
33. METE T, YALCIN Y, BERKER D, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency. *J Endocrinol Invest* 2013, 36 (9): 681 – 685.
34. 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 (4): 607 – 612.
35. 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.
36. 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, 11(6): 603 – 607. Erratum in: *J Clin Sleep Med* 2015, 11 (11): 1349.
37. SIACHPAZIDOU DI, KOTSIOS OS, STAVROU V, et al. Serum vitamin D levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome and level changes after continuous positive airway pressure therapy. *Sleep Breath* 2021, 25 (2): 657 – 668.
38. THEORELL-HAGLÖW 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* 2018, 27 (4): e12606.
39. KERLEY CP, HUTCHINSON K, BRAMHAM J, et al. Vitamin D Improves Selected Metabolic Parameters but Not Neuropsychological or Quality of Life Indices in OSA: A Pilot Study. *J Clin Sleep Med* 2017, 13 (1): 19 – 26.

Do redakcie došlo 2. 2. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Katarína Janečková
I. interná klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava
E-mail: janecek.katarina@gmail.com