

A légsínterápia jótékony hatásai obstruktív alvási apnoében

Magyar Mária Tünde dr.

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Debrecen

Az obstruktív alvási apnoe szindróma evidenciákon alapuló kezelése a légsínterápia. A hatékony kezelés során csökkenhet a sympathicotonia, ezáltal csökkenhet a vérnyomás, javulhatnak a gyulladásos vagy metabolikus paraméterek, csökkenhet a cardiovascularis kockázat. A szerző obstruktív alvási apnoében a légsínterápia egyes cardiovascularis kockázati tényezőkre gyakorolt jótékony hatásait foglalja össze *Orv. Hetil.*, 2014, 155(47), 1855–1859.

Kulcsszavak: légsínterápia, obstruktív alvási apnoe szindróma, cardiovascularis kockázat

Beneficial effect of continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome

Continuous positive airway pressure therapy is an evidence based therapy of obstructive sleep apnea syndrome. The effective treatment of obstructive sleep apnea can decrease sympathicotonia and, consequently, blood pressure. Furthermore, it can improve inflammatory and metabolic parameters resulting in a decreased cardiovascular risk. This article summarizes the positive effects of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome.

Keywords: continuous positive airway pressure therapy, obstructive sleep apnea, cardiovascular risk

Magyar, M. T.: [Beneficial effect of continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(47), 1855–1859.

(Beérkezett: 2014. szeptember 18.; elfogadva: 2014. október 9.)

Rövidítések

ACC = arteria carotis communis; AHI = apnoe-hypopnoe index; BIPAP = bilevel positive airway pressure; BMI = (body mass index) testtömegindex; CI = konfidenciaintervallum, megbízhatósági tartomány; CPAP = continuous positive airway pressure; CRP = C-reaktív protein; HDL-C = high density lipoprotein; HR = (hazard ratio) kockázati arány; IL-6 = interleukin-6; IL-8 = interleukin-8; IMT = intima-media vastagság; OSAS = obstruktív alvási apnoe szindróma; PSG = polyszomnográfia; TNF- α = tumornekrózis-faktor-alfa

Korábbi vizsgálatok szerint az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) prevalenciája 2–4% a középkorú felnőtt lakosság körében [1]. Újabb vizsgálatok szerint a férfiak 13%-át, a nők 6%-át érinti [2]. Obstruktív alvási apnoe esetében az alvás közben kialakuló izomrelaxáció a felső légutak összeesését, elzáródását okozza. Az obstrukció légzésszünetet, apnoét okoz, következményes

hypoxiával és hypercapniával. A hypoxia és hypercapnia reflexes folyamatokat indít el a szervezetben, amelyek végső következménye az ébredési reakció: a beteg kapkodva vesz levegőt, felhorkant alvás közben és javul vagy helyreáll a vér oxigéntelítettsége. Ezek a periódusok súlyos esetben több százszor is ismétlődhetnek egy éjszaka folyamán. A repetitív hypoxia és hypercapnia sympathicotoniát okoz, szabad gyököket szabadít fel, gyulladásos, metabolikus és thromboticus folyamatokat indít el a szervezetben, amelynek végső következménye lehet a cardiovascularis betegségek rizikójának fokozódása [3].

A beteg vagy a hálótársa horkolásról, kapkodó légzéstől, többszöri megébredésről, nycturiáról, éjszakai izzadásról panaszkodik, ugyanakkor a nem pihentető alvás miatt nappal fáradt, aluszékony, hangulatzavara van, gyomorsavassággal vagy reggeli fejfájással ébred [4].

Az OSAS diagnózisa alváslaboratóriumokban, polyszomnografiával (PSG) történik [5], súlyosságát az ap-

noe-hypopnoe indexszel (AHI) jellemezzük, ami az alvászóránként bekövetkező apnoék, hypopnoék számát jelenti [6]. Normális esetben az AHI alvászóránként 5 alatt van, míg súlyos esetben 30 fölött. Ez azt jelenti, hogy súlyos esetben 6 óra alvásidő alatt több mint 180 légzéskimaradása, hypoxiás periódusa van a betegnek.

Az OSAS evidenciákon alapuló kezelése a légszinterápia [7]. Az alváslaboratóriumokban a diagnózis felállítása után, egy második éjszaka a légszinterápia (CPAP/BIPAP készülékek) nyomásbeállítása történik. A pozitív nyomást biztosító CPAP/BIPAP készülékek feladata az egyébként alvás közben repetitív módon kollabáló felső légutak széttartása. Ilyen módon a CPAP/BIPAP készülékek szabad utat biztosítanak a beteg saját, normális légzésének, megelőzve a légzéskimaradások, a hypoxiás periódusok és az alvásfragmentáció kialakulását [8]. A jól beállított CPAP/BIPAP kezelés obstruktív alvási apnoéban csökkenti az AHI-t, csökkenti a nappali aluszékony-ságot és javítja a betegek életminőségét [7]. A sympati-cotonia megszűnése megelőzi a szabad gyökök felszabadulását, a gyulladást, metabolikus és thromboticus folyamatok elindulását, ilyen módon hozzájárulhat a cardiovascularis betegségek rizikójának csökkenéséhez. A közelmúltban több összefoglaló közlemény jelent meg az OSAS és társbetegségeivel, elsősorban a cardiovascularis betegségekkel és azok rizikófaktoraival kapcsolatban [9, 10, 11].

Jelen munkámban elsősorban metaanalízisek eredményeit felhasználva összefoglalom a légszinterápiás kezelés jótékony hatásait néhány, a patofiziológia szempontjából fontosnak vélt cardiovascularis rizikófaktor vonatkozásában obstruktív alvási apnoés betegeken. A jelenleg ismert irodalmi adatok alapján összefoglalom a CPAP-kezelés hatását is a cardiovascularis betegségek rizikójának csökkentésére.

Légszinterápia és hipertónia

Az OSAS-betegek 30–70%-a hipertóniás és a hipertóniás betegek 30%-ának van OSAS-a [12, 13]. Az apnoék, hypoxiás periódusok következtében kialakuló szimpatikus aktiváció magasabb éjszakai vérnyomásértékeket eredményez [14]. Így logikusnak tűnik, hogy azokban a hipertóniásokban, akiknél hiányzik az éjszaka normálisan meglévő vérnyomáscsökkenés – úgynevezett nondipper hipertóniások –, gyakori az OSAS [9, 15]. OSAS-ban az emelkedett vérnyomáshoz a szimpatikus aktiváción kívül az oxidatív stressz, az endotheldiszfunkció és a szisztémás gyulladás is hozzájárul [16]. *Young és munkatársai* lineáris kapcsolatot találtak az AHI és a 24 órás vérnyomás között, függetlenül az egyéb befolyásoló faktoroktól [17].

Az effektív légszinterápiás kezelés csökkenti vagy megszünteti az éjszakai szimpatikus aktivációt, így csökkenhet a vérnyomás [9]. Hat követéses vizsgálat metaanalízise szerint súlyos OSAS-ban megfelelő CPAP-kezelés a szisztolés vérnyomást 3 Hgmm-rel, a diasztolés vérnyo-

mást 2 Hgmm-rel csökkentette [18]. Tizenhat vizsgálat, 1166 beteg adatainak metaanalízise során CPAP-kezelés mellett a nappali szisztolés vérnyomás 3,2 Hgmm-rel, a nappali diasztolés vérnyomás 2,8 Hgmm-rel, az éjszakai szisztolés vérnyomás 4,9 Hgmm-rel, az éjszakai diasztolés érték pedig 2,8 Hgmm-rel csökkent [19]. Két prospektív vizsgálat szerint is terápiarezisztens hipertónia és OSAS komorbiditása esetén a hatékony légszinterápiás kezelés szignifikánsan csökkentette a vérnyomást [20, 21].

A jelenleg rendelkezésre álló vizsgálatok alapján elmondhatjuk, hogy a légszinterápiás kezelés jótékony hatással van elsősorban az éjszakai vérnyomáscsökkentésre. Nondipper hipertóniások vagy terápiarezisztens hipertóniások esetében gondoljunk esetleges OSAS komorbiditás lehetőségére!

Metabolikus faktorok

Az OSAS egyik legfontosabb rizikófaktor a obesitas [22]. A nyakon a kötőszövetek arányának növekedésével a felső légutak szűkülnek, könnyebben kialakul alvás közben a felső légúti obstrukció. A has térfogatának növekedésével a mellkasi térfogat csökken, ami hozzájárul az éjszakai hypoxiás periódusok kialakulásához [16]. Az obes és a metabolikus szindrómában szenvedő lakosság 50-60%-ának van OSAS-a [23, 24]. Ugyanakkor OSAS-ban a hypoxiás periódusok emelkedett katecholaminszinthez, metabolikus diszregulációhoz, a pancreas béta-sejtjeinek diszfunkciójához és csökkent inzulinrezisztenciához vezetnek. A jelenségre már 1998-ban *Wilcox és munkatársai* is felhívták a figyelmet, amikor a metabolikus „X”-szindróma és az OSAS együttesét metabolikus „Z”-szindrómának nevezték [25].

Kevés randomizált vizsgálat volt a metabolikus paraméterek légszinterápiás kezelés vonatkozásában [26]. Egy nem randomizált vizsgálatban nyolc héten át tartó, éjszakánként legalább 4 órás CPAP-használat után javultak a metabolikus paraméterek, mint a vérnyomás-, vércukor- és trigliceridszint [27]. Egy másik, önkontrollos vizsgálatban 3 hónapos CPAP-kezelés után csökkent a szisztolés, a diasztolés vérnyomásérték, az összkoleszterinszint, az LDL-koleszterin-szint, a trigliceridszint és a glikált hemoglobinérték. A metabolikus szindróma prevalenciája 13%-ról 1%-ra csökkent a vizsgált betegcsoportban. A BMI is csökkent a légszinterápiás kezelés során [28]. A BMI és légszinterápiás kezelés vonatkozásában azonban vannak ellentmondó eredmények is [16, 29]. Egy 2013-ban megjelent metaanalízis alapján a légszinterápiás kezelés javította az inzulinrezisztenciát [29], míg a testtömegindex (BMI) nem változott.

Vizonylag kevés a metaanalízisre alkalmas randomizált vizsgálat a metabolikus paraméterek és a CPAP-kezelés vonatkozásában, további vizsgálatokra van szükség. Az önkontrollos vizsgálatok általában kedvező hatást mutattak a metabolikus paraméterekre.

Gyulladásos paraméterek

A szisztémás gyulladást számos inflammatorikus marker emelkedése jelzi a vérplazmában (CPR, IL-6, IL-8, TNF- α). Ismert, hogy OSAS-ban emelkedett a fenti szisztémás gyulladásos faktorok szintje, ami elsősorban a repetitív hypoxia, illetve a töredezett alvás következménye [30, 31]. Ugyanakkor a szisztémás gyulladás korai atherosclerosisához vezet, a CRP, IL-6, IL-8 és a TNF- α emelkedése fokozza a cardiovascularis betegségek rizikóját [32, 33].

Tíz vizsgálat metaanalízise alapján a CPAP-kezelés 17,8%-kal csökkentette a CRP-szintet [34]. Egy másik vizsgálatban, ahol 14 study eredményeit dolgozták fel, a 3 hónapnál rövidebb ideig tartó légszinterápiás kezelés nem csökkentette szignifikánsan a CRP-szintet, de a 3 hónapnál hosszabb ideig tartó CPAP-kezelés szignifikáns javulást hozott. Tovább csökkent a CRP 6 hónapnál hosszabb légszinterápiás kezelés után [35]. Másik két összefoglaló közlemény alapján a légszinterápiás kezelés nemcsak a CRP, hanem az IL-6-, IL-8- és a TNF- α -szintet is csökkentette [36, 37].

A gyulladásos paraméterek szempontjából elsősorban a hosszú távú légszinterápiás kezelésnek van jelentősége. A tartós légszinterápiás kezelés a gyulladásos paraméterek csökkentésével a korai atherosclerosis kialakulását/progresszióját csökkentheti.

Korai atherosclerosis

A nagyerek szintjén az arteria carotis communis (ACC) intima-media vastagságának (IMT) növekedése az atherosclerosis elindulását jelenti. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy az ACC-IMT növekedése független cardiovascularis rizikófaktor, az egész érrendszer állapotát jelzi, és a rizikóállapot kezelésével az IMT növekedésének progressziója csökkenthető. B-módú ultrahanggal, az ACC-IMT mérésével, az atherogenesis elindulása, az intima-media hyperplasia könnyen mérhető [38]. Korábbi vizsgálatunkban az ACC-IMT emelkedése összefüggést mutatott a gyulladásos paraméterek szintjével [39]. Obstruktív alvási apnoében emelkedett IMT-t és gyulladásos paramétereket találtak [40]. Tizenhat vizsgálat, 1415 beteg adatainak szintézise során az ACC-IMT-t emelkedettnek találták OSAS-ban [41]. Az IMT-t befolyásoló faktorok voltak a kor, a férfi nem, az AHI és a HDL-C.

Legalább négy, illetve hat hónapos effektív CPAP-kezelés az IMT-t csökkentette [42, 43], tehát jó hatással lehet a korai atherosclerosisra.

A légszinterápiás és a cardiovascularis rizikó

Szisztémás összefoglalók szerint az OSAS jelenléte a cardiovascularis betegségek relatív rizikóját 2,48-szorosára, a cardiovascularis halálozás esélyének arányát 2,09-szorosára, a stroke relatív rizikóját 2,24-szorosára, esélyét

2,02-szorosára emeli [44, 45]. A stroke elsődleges prevenciójára vonatkozó amerikai ajánlás szerint az OSAS a stroke kevésbé jól dokumentált, potenciálisan befolyásolható rizikófaktora [33]. Kevésbé jól dokumentált, mert csak néhány szisztémás összefoglaló született a témában, és potenciálisan befolyásolható, mert létezik az OSAS bizonyítékokon alapuló kezelése, a légszinterápiás [7].

Kevés vizsgálat volt a CPAP-kezelés és cardiovascularis betegségek rizikójának vonatkozásában. Egy 10 éves követéses vizsgálat szerint, CPAP-val kezelt súlyos obstruktív alvási apnoés betegek esetében a cardiovascularis betegségek incidenciája hasonló volt az egészséges személyekéhez [46]. Egy másik, hét és fél éves követéses vizsgálat alapján az összes cardiovascularis esemény gyakoribb volt a kezeletlen, közepesen súlyos-súlyos obstruktív alvási apnoés csoportban, mint a CPAP-val kezelt csoportban (31% versus 18%, $p < 0,05$) [47]. Hat prospektív vizsgálat, összesen 5228 beteg adatainak metaanalízise alapján, közepesen súlyos-súlyos OSAS esetében a cardiovascularis mortalitás kockázata 2,21-szoros volt. A hat vizsgálatból három volt alkalmas a CPAP-kezelés hatásosságának vizsgálatára. Ez alapján obstruktív alvási apnoés betegek esetében CPAP-kezelés mellett a cardiovascularis mortalitás ugyanolyan volt, mint az egészséges személyek esetében (HR: 0,82, CI: 0,5–1,33, $p = 414$) [48].

A kevés, metaanalízisre alkalmas követéses vizsgálat alapján elmondhatjuk, hogy a megfelelő légszinterápiás kezelés csökkenti a cardiovascularis mortalitást. További, prospektív vizsgálatokra van szükség a légszinterápiás és a cardiovascularis rizikó vonatkozásában.

Anyagi támogatás: A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosítószámú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergenciaprogram című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Young, T., Palta, M., Dempsey, J., et al.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328(17), 1230–1235.
- [2] Peppard, P. E., Young, T., Barnett, J. H., et al.: Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.*, 2013, 177(9), 1006–1014.
- [3] Magyar, M. T.: What pathomechanisms can lead to stroke in obstructive sleep apnea? [Milyen patomechanizmusok vezethetnek stroke-hoz obstruktív alvási apnoében?] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(16), 615–619. [Hungarian]

- [4] *Torzsa, P., Novák, M., Mucsi, I., et al.*: The role of family physicians in the recognition and screening of obstructive sleep apnea. [A családorvos szerepe az obstruktív alvási apnoe szűrésében, felismerésében.] *Orv. Hetil.*, 2008, *149*(48), 2283–2290. [Hungarian]
- [5] *Epstein, L. J., Kristo, D., Strollo, P. J. Jr., et al.*: Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J. Clin. Sleep. Med.*, 2009, *5*(3), 263–276.
- [6] *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force.* *Sleep*, 1999, *22*(5), 667–689.
- [7] *Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B. H., et al.*: Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006, *3*, CD001106.
- [8] *Gay, P., Weaver, T., Loube, D., et al.*: Positive Airway Pressure Task Force; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*, 2006, *29*(3), 381–401.
- [9] *Somers, V. K., White, D. P., Amin, R., 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. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*, 2008, *118*(10), 1080–1111.
- [10] *Torzsa, P., Kalabay, L., Ádám, A., et al.*: Obstructive sleep apnea – its clinical significance, and the role of general practitioners in its treatment and care. [Az obstruktív alvási apnoe klinikai jelentősége, a családorvos szerepe a betegek kezelésében, valamint gondozásában.] *Orv. Hetil.*, 2010, *151*(42), 1725–1733. [Hungarian]
- [11] *Monahan, K., Redline, S.*: Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2011, *26*(6), 541–547.
- [12] *Fletcher, E. C., DeBehnke, R. D., Lovo, M. S., et al.*: Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 1985, *103*(2), 190–195.
- [13] *Williams, A. J., Houston, D., Finberg, S., et al.*: Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 1985, *55*(8), 1019–1022.
- [14] *Mohsenin, V.*: Obstructive sleep apnea and hypertension: a critical review. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2014, *16*(10), 482.
- [15] *Portaluppi, F., Provini, F., Cortelli, P., et al.*: Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J. Hypertens.*, 1997, *15*(11), 1227–1233.
- [16] *Drager, L. F., Togeiro, S. M., Polotsky, V. Y., et al.*: Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, *62*(7), 569–576.
- [17] *Young, T., Peppard, P., Palta, M., et al.*: Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 1997, *157*(15), 1746–1752.
- [18] *Alajmi, M., Mulgrew, A. T., Fox, J., et al.*: Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*, 2007, *185*(2), 67–72.
- [19] *Schein, A. S., Kerkhoff, A. C., Coronel, C. C., et al.*: Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J. Hypertens.*, 2014, *32*(9), 1762–1773.
- [20] *Marcus, J. A., Potthini, A., Marcus, C. Z., et al.*: The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2014, *16*(1), 411.
- [21] *Martínez-García, M. A., Capote, F., Campos-Rodríguez, F., et al.*: Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*, 2013, *310*(22), 2407–2415.
- [22] *Simonyi, G., Kollár, R.*: Obesity and hypertension. [Elhízás és hypertonia.] *Orv. Hetil.*, 2013, *154*(44), 1736–1742. [Hungarian]
- [23] *Resta, O., Foschino-Barbaro, M. P., Legari, G., et al.*: Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001, *25*(5), 669–675.
- [24] *Drager, L. F., Lopes, H. F., Maki-Nunes, C., et al.*: The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*, 2010, *5*(8), e12065.
- [25] *Wilcox, I., McNamara, S. G., Collins, F. L., et al.*: „Syndrome Z”: the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*, 1998, *53*(Suppl3), S25–S28.
- [26] *Surani, S., Subramanian, S.*: Effect of continuous positive airway pressure therapy on glucose control. *World J. Diabetes*, 2012, *3*(4), 65–70.
- [27] *Dorkova, Z., Petrasova, D., Molcanyiova, A., et al.*: Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*, 2008, *134*(4), 686–692.
- [28] *Sharma, S. K., Agrawal, S., Damodaran, D., et al.*: CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med.*, 2011, *365*(24), 2277–2286.
- [29] *Yang, D., Liu, Z., Yang, H., et al.*: Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.*, 2013, *17*(1), 33–38.
- [30] *Montesi, S. B., Bajwa, E. K., Malhotra, A.*: Biomarkers of sleep apnea. *Chest*, 2012, *142*(1), 239–245.
- [31] *Nadeem, R., Molnar, J., Madbouly, E. M., et al.*: Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.*, 2013, *9*(10), 1003–1012.
- [32] *Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E., et al.*: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 2000, *342*(12), 836–843.
- [33] *Goldstein, L. B., Bushnell, C. D., Adams, R. J., et al.*: Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, *42*(2), 517–584.
- [34] *Friedman, M., Samuelson, C. G., Hamilton, C., et al.*: Effect of continuous positive airway pressure on C-reactive protein levels in sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2012, *147*(3), 423–433.
- [35] *Guo, Y., Pan, L., Ren, D., et al.*: Impact of continuous positive airway pressure on C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.*, 2013, *17*(2), 495–503.
- [36] *Xie, X., Pan, L., Ren, D., et al.*: Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med.*, 2013, *14*(11), 1139–1150.
- [37] *Baessler, A., Nadeem, R., Harvey, M., et al.*: Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers – a meta-analysis. *J. Inflamm. (Lond)*, 2013, *10*(1), 13.
- [38] *Touboul, P. J., Hennerici, M. G., Meairs, S., et al.*: Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany,

- 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc. Dis.*, 2012, 34(4), 290–296.
- [39] Magyar, M. T., Szikszai, Z., Balla, J., *et al.*: Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke*, 2003, 34(1), 58–63.
- [40] Minoguchi, K., Yokoe, T., Tazaki, T., *et al.*: Increased intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 172(5), 625–630.
- [41] Nadeem, R., Harvey, M., Singh, M., *et al.*: Patients with obstructive sleep apnea display increased carotid intima media: A meta-analysis. *Int. J. Vasc. Med.*, 2013, 2013, 839582.
- [42] Hui, D. S., Shang, Q., Ko, F. W., *et al.*: A prospective cohort study of the long-term effects of CPAP on carotid artery intima-media thickness in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir. Res.*, 2012, 13, 22.
- [43] Drager, L. F., Bortolotto, L. A., Figueiredo, A. C., *et al.*: Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, 176(7), 706–712.
- [44] Loke, Y. K., Brown, J. W., Kwok, C. S., *et al.*: Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2012, 5(5), 720–728.
- [45] Dong, J. Y., Zhang, Y. H., Qin, L. Q.: Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2), 489–495.
- [46] Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., *et al.*: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 2005, 365(9464), 1046–1053.
- [47] Doherty, L. S., Kiely, J. L., Swan, V., *et al.*: Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*, 2005, 127(6), 2076–2084.
- [48] Ge, X., Han, F., Huang, Y., *et al.*: Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PLoS One*, 2013, 8(7), e69432.

(Magyar Mária Tünde dr.,
 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22, 4032
 e-mail: magyarmtunde@gmail.com)