

阻塞性睡眠呼吸暂停与肾功能障碍的研究进展

刘苗苗¹, 王 慧¹, 李南方^{2*}

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院高血压科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月6日; 发布日期: 2023年11月13日

摘 要

当越来越多的证据指向阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发生及进展的独立危险因素时, 一项前瞻性队列研究的结果却再次动摇了二者明确的因果关系。同时, 越来越多的研究表明OSA与CKD之间存在双向关系。因此本文旨在通过综述目前OSA与CKD在流行病学、病理生理学以及治疗策略的最新进展, 以期深刻认识两者之间的关系, 增进对这一领域的理解。

关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停, 慢性肾脏病

Progress in the Study of Obstructive Sleep Apnoea and Renal Dysfunction

Miaomiao Liu¹, Hui Wang¹, Nanfang Li^{2*}

¹Institute for Post Graduate, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Hypertension Department, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Oct. 11th, 2023; accepted: Nov. 6th, 2023; published: Nov. 13th, 2023

Abstract

While a growing body of evidence points to obstructive sleep apnea (OSA) as an independent risk factor for the development and progression of chronic kidney disease (CKD), the results of a prospective cohort study have once again shaken the unequivocal causal relationship between the two. At the same time, more and more studies have suggested a bidirectional relationship between

*通讯作者。

OSA and CKD. Therefore, the aim of this article is to review the recent advances in the epidemiology, pathophysiology, and therapeutic strategies of OSA and CKD, with the aim of gaining insights into the relationship between the two and improving the understanding of this field.

Keywords

Obstructive Sleep Apnoea, Chronic Kidney Disease

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据估计, 到 2040 年, 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)将跃居全球第五大死亡原因, 是所有主要死亡原因中预计上升幅度最大的疾病[1], 其所带来的社会疾病经济负担愈来愈重, 鉴于此, 确定其进展的危险因素很重要。目前, 除了已明确的 CKD 危险因素如高血压、糖尿病、血脂异常等, 阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)或是一项被低估的风险因素。由于使用的 AHI 定义标准不同, 慢性肾脏病患者中 OSA 的患病率从 25%到 70%不等。OSA 是睡眠呼吸障碍疾病最常见的类型, 其特点为在睡眠状态下伴或不伴打鼾, 反复出现上气道阻塞、塌陷, 而引起夜间反复低氧血症、高碳酸血症和睡眠结构紊乱为主要表现和特征的慢性疾病。而这一疾病在患有慢性肾脏疾病人群中具有较高的患病率, 由此引发人们对二者关系的探讨。

2. OSA 与 CKD 的流行病学现状

长期以来, 关于 OSA 对心血管疾病的发生、发展及转归一直是热点研究。但随着研究的深入, OSA 对非心血管并发症的影响也日益受到重视。OSA 和慢性肾病的关系最早可追溯到上世纪 80 年代末, Sklar 学者等人首次发现 OSA 可能与肾损害相关, 随后越来越多的学者开展对该领域的探索。在流行病学研究中, 关于 OSA 疾病的定义标准较为广泛, 一是可通过 STOP-Bang 量表和/或阻塞性睡眠呼吸暂停筛查评分表(Neck circumference, Obesity, Snoring, Age, Sex, NoSAS)发现 OSA 高危人群; 二是通过多导睡眠监测获得的客观的睡眠参数定义或反映 OSA 的特征, 如呼吸暂停-低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)、氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)、呼吸紊乱指数(respiratory disturbance index, RDI)以及衍生的新指标——睡眠过程中血氧饱和浓度 < 90%的时间占总监测时间的百分比(T90)和睡眠呼吸暂停相关的缺氧负担(sleep apnoea specific hypoxic burden, SASHB); 三是依赖数据库中 OSA 的国际疾病分类(international classification of diseases, ICD)编码诊断名称。而关于慢性肾病的定义, 最严格且最准确的定义是: 为各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍, 包括肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)正常和不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常, 及影像学检查异常, 或不明原因 GFR 下降(<60 ml/min·1.73m²)超过 3 个月。但当前绝大多数研究, 尤其是横断面研究, 无法按照这一标准严格定义 CKD, 通常诊断标准为尿蛋白阳性合并肾小球滤过率下降, 或单一的肾小球滤过率下降, 或单一的尿蛋白阳性, 以及通过 ICD 编码明确诊断的 CKD。在计算肾小球滤过率方面, 几乎所有研究使用的是估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)这一替代指标, 临床上常用于计算 eGFR 主要有四类公式, 主要包括 Schwartz、MDRD、CKD-EPI、Cockcroft-Gault 等公式, 而目前随着对公式的进一步使用和评

价,提出了更客观准确的公式,即CKD-EPI 2021肌酐和肌酐-胱抑素C方程[2]。鉴于二者疾病定义的复杂性与多样性,以及已知或未知的混杂因素干扰下,在探究其因果关系时研究结果存在不一致性、矛盾性构成了当前领域的研究背景。

2.1. 横断面研究

最新一项基于人群的研究指出,以STOP-Bang量表定义的高风险OSA组,在对混杂变量(包括年龄、性别、吸烟/饮酒状态、高血压以及心血管疾病等)进行充分校正后,OSA高风险组患白蛋白尿和慢性肾脏病的风险是低风险组的1.52和1.47倍。该研究还进一步探讨了这一结果的性别差异,以低风险组作为参照,发现男性中OSA高风险组出现白蛋白尿和慢性肾脏病的优势比(odds ratio, OR)分别为1.72和1.67,而在女性中未见统计学差异[3]。一篇探究以AHI定义的OSA与CKD关系的文章结果显示,OSA与CKD(1~3期)之间存在显著的独立横断面关联,但并未发现随着OSA严重程度增加,伴随患CKD的风险同样升高这一趋势[4]。但随后,由美国国家心肺和血液研究所发起的动脉粥样硬化多种族研究(multi-ethnic study of atherosclerosis, MESA)的基线数据显示,并非AHI这一OSA经典指标,SASHB增加与慢性肾脏病有关。值得注意的是,SASHB(以五分位数的形式递进)与慢性肾脏病的患病率之间存在剂量反应关系[5]。而在以ODI定义的OSA与CKD的研究显示,与无/轻度OSA患者相比,在对CKD风险因素进行调整后,中度OSA患者发生CKD的风险是其2.63倍,重度OSA患者则高达2.96倍[6]。除此之外,在OSA合并高血压或代谢综合征的患者群体中,其肾损害发生的风险比起非OSA患者均显著升高[7][8][9]。据报道,在糖尿病肾病人群中,其eGFR随着OSA严重程度的增加而下降(48 ± 23 vs. 59 ± 21 vs. 73 ± 19 ml/min per 1.73 m^2 , $p < 0.001$),或提示OSA对CKD高危人群的持续性肾损害进展中发挥了额外效应。

由此可见,通过大量的横断面研究,可以肯定的是OSA与CKD之间存在不容忽视的相关性,但考虑到横断面设计的局限性以及不同研究中OSA的定义标准不同、人群特点不同,尚需要广泛开展前瞻性队列研究或随机临床试验进一步阐明二者之间的相互关系。

2.2. 队列研究

目前已开展了许多队列研究以明确二者之间的因果关系。在疾病状态人群中,如高血压人群,一项最新发表的研究结果显示,在中位随访时间3.42年期间,与非OSA组相比,OSA和严重OSA组的CKD风险分别为1.21和1.27倍,认为OSA与高血压人群功能性和结构性肾损伤的较高风险独立相关[10]。在临床人群中,Pochetti等人开展的一项单中心、回顾性、队列研究发现,OSA患者的肾功能呈持续性下降趋势[11]。除此之外,OSA与终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的关系同样值得关注。一项基于人群的全国性回顾性队列研究,旨在评估OSA是否是ESRD的独立风险因素,纳入了2009年至2014年期间从韩国国民健康保险服务数据库中获得的67,359名OSA患者和336,795名非OSA患者人群,经年龄、性别、吸烟、饮酒、体重指数、糖尿病、高血压、血脂异常等混杂因素调整后,得出OSA与较高的ESRD发病风险相关这一结论[12]。在一般人群中,来自台湾大型医疗保险数据库的数据显示,在排除合并有高血压和糖尿病的OSA患者后,与非OSA患者相比,OSA发生慢性肾脏病的风险增加了1.37倍[13]。但这一结果遭到了一位名为Kawada学者的质疑,他认为该文章的统计学分析不合理以及基线数据资料不全面,无法真实反应二者间的因果关系[14]。紧接着开展的一项随访时间为13.9年的前瞻性队列研究更是指出,在健康的中年人群中,与没有睡眠呼吸暂停的人相比,睡眠呼吸暂停不会加速肾功能的衰退[15]。无独有偶,近期发表的同样为前瞻性队列研究的文章认为,虽然OSA与CKD风险升高之间存在联系,尤其是重度OSA(AHI > 30次/h)可使发生CKD的发生风险增加51%,但在校正肥胖和与CKD相关风险因素后,这种联系不再显著[16]。

总的来说,关于 OSA 与 CKD 之间是否存在因果关系仍然存疑,具体表现为以下三点:一是 OSA 本身并不能引起肾损害;二是 OSA 引起肾损害的效应被其他混杂因素所掩盖;三是考虑到研究分析的局限性:尽管前瞻性队列研究探讨了二者之间的关系,但由于研究人群无法代表广泛的一般人群,这一结果无法外推;更是由于随访时间过长,或存在“生存偏移”进而使得结果趋向中性。结合近年来发表的系统性综述文章来看,不少学者提出 OSA 与 CKD 之间存在双向关系这一说法,即 OSA 和 CKD 互为因果[17][18][19],但最新一项关于肾移植对终末期肾病患者 OSA 进展影响的系统回顾和荟萃分析中发现,肾移植前后,AHI 指标变化不具有统计学意义[20]。因此,未来仍然需要大样本、基于一般人群、严谨设计的前瞻性队列研究提供更多证据。

3. OSA 与 CKD 的病理生理学联系

在 OSA 引起的各类复杂病理生理过程中,OSA 与慢性肾脏病之间的关联机制尚不完全清楚。现有的研究提出,OSA 患者在睡眠期间由于气道塌陷而导致低通气,甚至呼吸暂停,进而演变成夜间反复低氧血症、高碳酸血症和与反复发生的阻塞性事件有关的唤醒反应。这些表现一方面可使得交感神经张力的上升和肾素-血管紧张素系统的激活,导致血压升高和肾血管收缩,从而进一步加剧肾脏损伤[21];另一方面,间歇性缺氧可导致活性氧物质形成,随后导致氧化应激、炎症和全身性内皮功能障碍,这些病理过程可对肾脏造成结构和功能损害,从而导致慢性肾病。氧化应激的作用类似于缺血再灌注损伤,引起炎症细胞因子(白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子、C 反应蛋白等)上调和血管活性物质释放,导致血管收缩和内皮功能障碍。除此之外,缺氧还会导致肾小管细胞发生上皮细胞向间质细胞的转化,并激活成纤维细胞,导致间质纤维化和肾小管周围毛细血管受损,甚至慢性缺氧还会导致肾小管线粒体功能缺陷,随后激活凋亡[22]。这些病理改变都会导致肾小管退化。而肾小管间质损伤是慢性肾功能衰竭的前兆。同时,OSA 还会导致动脉壁僵硬增加,进而造成微血管损伤和肾组织缺血,从而损害肾脏[18]。

OSA 引起慢性肾脏病的另一关键机制则是肾小球高滤过,OSA 已被证明与肾小球高滤过率独立相关。根据“超滤理论”,肾小球压力高负荷和高滤过是进行性肾损害的常见机制。除了 OSA 对肾脏产生直接危害作用外,其也可通过造成确定的 CKD 危险因素(如高血压、2 型糖尿病和肥胖症)而间接影响肾功能。

4. 治疗策略

关于 OSA 的防治策略,需结合 OSA 严重程度做到精准化治疗。对于轻度 OSA 患者,首先倡导通过生活方式干预,如控制体重,加强锻炼,戒烟、戒酒、慎用镇静催眠药物。许多 OSA 是体位依赖性的,侧卧位睡眠和适当抬高床头可在一定程度上降低 AHI。对于中至重度 OSA 患者,目前标准的一线治疗方法是持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗。口腔矫治器一般适用于单纯鼾症及轻中度的 OSA 患者,特别是有下颌后缩者。而外科治疗仅适合于手术确实可解除上气道阻塞的患者,必须严格掌握手术适应。至于药物治疗,目前尚无疗效确切的药物可以使用。目前关于 CPAP 治疗 OSA 对肾功能的影响的研究结论尚不统一。

在一项回顾性研究中,Puckrin 等人[23]报告称,对 CPAP 治疗依存性较好的受试者,其 eGFR 下降率中位数为 $-0.07 \text{ ml/min}\cdot 1.73\text{m}^2$,而 CPAP 治疗依存性较差的受试者,其 eGFR 下降率中位数为 $-3.15 \text{ ml/min}\cdot 1.73\text{m}^2$,且组间差异明显($p = 0.027$)。最新发表的一项单中心回顾性队列研究指出[24],在疑似 OSA 患者中,其尿 N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶与肌酐比值(urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase creatinine ratio, UNCR)会随其 ODI 的增加而升高,而 OSA 患者在接受 CPAP 治疗后,升高的 UNCR 会降低,强调 CPAP 治疗可减轻 OSA 患者肾小管损伤。尽管这些报告表明 CPAP 治疗对 OSA 患者延缓肾功能下降发挥了一

定作用, 但这一结果受到参与者人数偏少, 随访时间较短以及回顾性研究设计中未有效控制的混杂因素的限制, 因此需要前瞻性随机对照试验提供更加坚实的证据。

在 2017 年, Loffler 等人针对 OSA 合并心血管疾病患者开展了一项中位随访时间为 4.4 年的临床随机试验, 在研究结束时, 发现 CPAP 治疗组与对照组的尿白蛋白与肌酐比值(albumin creatine ratio, ACR)或严重肾脏或泌尿系统不良事件的发生率没有组间差异[25]。另一项开展了为期 12 个月的随机临床试验结果表明, 虽然 CPAP 治疗对慢性肾功能衰竭进展风险较低的患者 eGFR 有所改善, 但未达到统计学意义, 认为有必要进行更大规模的临床试验, 探索 CPAP 治疗对肾功能的影响[26]。最新发表的一篇纳入了 13 项研究, 共计 519 名患者的荟萃分析研究指出, 使用 CPAP 前后, OSA 患者的 eGFR 水平无明显变化, 然而, 亚组分析结果显示, 使用 CPAP 时间大于 6 个月的 OSA 患者在 CPAP 治疗后 eGFR 水平明显下降[27]。不难发现, 对 CPAP 治疗的依存性一定程度上影响着临床试验结果, 明确 CPAP 治疗在逆转肾损害, 延缓肾衰竭中发挥的作用仍然需要规模更大、时间更长, 设计更加严格的临床试验研究。

5. 总结

阻塞性睡眠呼吸暂停与肾功能改变之间存在密切的关联, 其影响机制涉及多个方面, 包括低氧血症、交感神经活性增加等。这一领域的研究进展为我们深入理解阻塞性睡眠呼吸暂停对肾功能的影响提供了重要的依据。进一步的研究将有助于发展更有效的预防和治疗策略, 以减少阻塞性睡眠呼吸暂停对肾功能的不良影响, 提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] Brandenburg, V.M. and Saritas, T. (2023) Chronic Kidney Disease-State of either “Too Much” or “Too Little”. *Nutrients*, **15**, Article No. 1587. <https://doi.org/10.3390/nu15071587>
- [2] Inker, L.A., Eneanya, N.D., Coresh, J., Tighiouart, H., Wang, D., Sang, Y., *et al.* (2021) New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1737-1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>
- [3] Jung, S.-M. and Lee, M.-R. (2023) Association between Obstructive Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease According to Sex, Long Working Hours: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2019-2020). *Life*, **13**, Article No. 1625. <https://doi.org/10.3390/life13081625>
- [4] Adams, R.J., Appleton, S.L., Vakulin, A., Hanly, P.J., McDonald, S.P., Martin, S.A., Lang, C.J., Taylor, A.W., McEvoy, R.D., Antic, N.A., Catchside, P.G., Vincent, A.D. and Wittert, G.A. (2017) Chronic Kidney Disease and Sleep Apnea Association of Kidney Disease with Obstructive Sleep Apnea in a Population Study of Men. *Sleep*, **40**, 10.
- [5] Jackson, C.L., Umesi, C., Gaston, S.A., Azarbarzin, A., Lunyera, J., McGrath, J.A., Jackson II, W.B., *et al.* (2021) objectively Measured Sleep Dimensions Including Hypoxic Burden and Chronic Kidney Disease: Findings from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax*, **76**, 704-713. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214713>
- [6] Beaudin, A.E., Raneri, J.K., Ahmed, S.B., Hirsch Allen, A., Nocon, A., Gomes, T., *et al.* (2022) Risk of Chronic Kidney Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, **45**, zsab267. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab267>
- [7] Liu, T., Zhan, Y., Wang, Y., Li, Q. and Mao, H. (2021) Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Risk of Renal Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Sleep and Breathing*, **25**, 17-27. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02090-5>
- [8] Zamarrón, E., Jaureguizar, A., García-Sánchez, A., Díaz-Cambriles, T., Alonso-Fernández, A., Lores, V., Mediano, O., Rodríguez-Rodríguez, P., Cabello-Pelegrín, S., Morales-Ruiz, E., Ramírez-Prieto, M.T., Valiente-Díaz, M.I., Gómez-García, T. and García-Río, F. (2021) Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Impaired Renal Function in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 5675. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85023-w>
- [9] Hui, M., Li, Y., Ye, J., Zhuang, Z. and Wang, W. (2020) Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS) Comorbid with Diabetes Rather than OSAHS Alone Serves an Independent Risk Factor for Chronic Kidney Disease (CKD). *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 858-869. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.03.21>
- [10] Liu, M., Heizhati, M., Li, N., Lin, M., Gan, L., Zhu, Q., *et al.* (2023) The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Risk of Renal Impairment in Patients with Hypertension, a Longitudinal Study. *Sleep Medicine*, **109**, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.05.020>

- [11] Pochetti, P., Azzolina, D., Ragnoli, B., Tillio, P.A., Cantaluppi, V. and Malerba, M. (2020) Interrelationship among Obstructive Sleep Apnea, Renal Function and Survival: A Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article No. 4922. <https://doi.org/10.3390/ijerph17144922>
- [12] Choi, H.S., Kim, H.Y., Han, K.-D., Jung, J.-H., Kim, C.S., Bae, E.H., Ma, S.K. and Kim, S.W. (2019) Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Incident End Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study from Korea. *Clinical and Experimental Nephrology*, **23**, 1391-1397. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01779-6>
- [13] Lin, Y.-S., Liu, P.-H., Lin, S.-W., Chuang, L.-P., Ho, W.-J., Chou, Y.-T., et al. (2017) Simple Obstructive Sleep Apnea Patients without Hypertension or Diabetes Accelerate Kidney Dysfunction: A Population Follow-Up Cohort Study from Taiwan. *Sleep and Breathing*, **21**, 85-91. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1376-2>
- [14] Kawada, T. (2018) Obstructive Sleep Apnea Patients without Hypertension or Diabetes and Subsequent Incidence of Chronic Kidney Disease. *Sleep and Breathing*, **22**, 837-838. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1584-4>
- [15] Canales, M.T., Hagen, E.W., Barnet, J.H., Peppard, P.E. and Derose, S.F. (2018) Sleep Apnea and Kidney Function Trajectory: Results from a 20-Year Longitudinal Study of Healthy Middle-Aged Adults. *Sleep*, **41**, zsx181. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx181>
- [16] Full, K.M., Jackson, C.L., Rebholz, C.M., Matsushita, K. and Lutsey, P.L. (2020) Obstructive Sleep Apnea, Other Sleep Characteristics, and Risk of CKD in the Atherosclerosis Risk in Communities Sleep Heart Health Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **31**, 1859-1869. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020010024>
- [17] Hansrivijit, P., Puthenpura, M.M., Ghahramani, N., Thongprayoon, C. and Cheungpasitporn, W. (2021) Bidirectional Association between Chronic Kidney Disease and Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Urology and Nephrology*, **53**, 1209-1222. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02699-1>
- [18] Lin, C.-H., Lurie, R.C. and Lyons, O.D. (2020) Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease A State-of-the-Art Review. *Chest*, **157**, 673-685. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.004>
- [19] Umbro, I., Fabiani, V., Fabiani, M., Angelico, F. and Del Ben, M. (2020) A Systematic Review on the Association between Obstructive Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease. *Sleep Medicine Reviews*, **53**, Article ID: 101337. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101337>
- [20] Kanbay, M., Ureche, C., Copur, S., Covic, A.M., Tanriover, C., Esen, B.H., Sekmen, M., Kanbay, A. and Covic, A. (2023) Kidney Transplantation: A Possible Solution to Obstructive Sleep Apnea in Patients with End-Stage Kidney Disease. *Sleep and Breathing*, **27**, 1667-1675. <https://doi.org/10.1007/s11325-023-02803-6>
- [21] Cistulli, P.A., Malhotra, A., Cole, K.V., Malik, A.S., Pépin, J.L., Sert Kuniyoshi, F.H., Benjafield, A.V. and Somers, V.K. (2023) Positive Airway Pressure Therapy Adherence and Health Care Resource Use in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, **12**, e028733. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028733>
- [22] Gembillo, G., Calimeri, S., Tranchida, V., Silipigni, S., Vella, D., Ferrara, D., Spinella, C., Santoro, D. and Visconti, L. (2023) Lung Dysfunction and Chronic Kidney Disease: A Complex Network of Multiple Interactions. *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article No. 286. <https://doi.org/10.3390/jpm13020286>
- [23] Puckrin, R., Iqbal, S., Zidulka, A., Vasilevsky, M. and Barre, P. (2015) Renoprotective Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Chronic Kidney Disease Patients with Sleep Apnea. *International Urology and Nephrology*, **47**, 1839-1845. <https://doi.org/10.1007/s11255-015-1113-y>
- [24] Moriya, R., Hokari, S., Ohshima, Y., Suzuki, R., Nagai, A., Fujito, N., Takahashi, A., et al. (2023) Continuous Positive Airway Pressure Treatment Reduces Renal Tubular Damage in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Sleep Medicine*, **106**, 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.03.028>
- [25] Loffler, K.A., Heeley, E., Freed, R., Anderson, C.S., Brockway, B., Corbett, A., Chang, C.L., et al. (2017) Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Renal Function in Patients with Cardiovascular Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **196**, 1456-1462. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0603OC>
- [26] Rimke, A.N., Ahmed, S.B., Turin, T.C., Pendharkar, S.R., Raneri, J.K., Lynch, E.J. and Hanly, P.J. (2021) Effect of CPAP Therapy on Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Chest*, **159**, 2008-2019. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.052>
- [27] Fu, Y., Lin, J., Chen, L., Chen, X. and Chen, Q. (2023) Meta-Analysis of the Effects of CPAP Therapy on Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep and Breathing*. <https://doi.org/10.1007/s11325-023-02811-6>