

## IMPACTUL COMORBIDITĂȚILOR ASUPRA SEVERITĂȚII SINDROMULUI DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN

Victoria Sîrcu – doctorand

Disciplina de pneumologie și alergologie,  
Departamentul Medicină Internă,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 69365905, sircu.victoria@yahoo.com

### Rezumat

În ultimii ani sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) a fost definit, de asemenea, ca o tulburare cardio-metabolică. Acesta se consideră a fi un factor de risc important pentru multe boli sistemice, cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, accident vascular cerebral, insuficiența cardiacă, astmul bronșic, BPOC etc. Întrădeavăr, hipoxia intermitentă și deprivarea de somn sau fragmentarea somnului tipice pentru SASO pe termen lung sunt elementele fiziopatologice principale, care induc declanșarea acestor maladii. Scopul acestui studiu a fost de a evalua relația dintre comorbidități și severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn. *Metodele.* 180 de pacienți consecutivi cu suspiciune de apnee obstructivă în somn au fost înrolați în studiu. Au fost analizate: vârsta, sexul, datele antropometrice, datele obținute în urma monitorizării cardio-respiratorii pe parcursul nopții și comorbiditățile. *Rezultatele.* Vârsta medie a pacienților a fost  $52.6 \pm 12.2$  ani, din ei 65% bărbați și 35% femei. Media IMC a fost  $36.2 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>. Au fost 110 pacienți cu obezitate, 68 pacienți cu hipertensiune, 43 pacienți cu diabet zaharat și 43 pacienți cu boala coronariană ischemică. Analiza corelațională Pearson a demonstrat o corelație semnificativ pozitivă între boala coronariană ischemică și indicele de apnee hipopnee ( $r=0.44, p<0.05$ ), indicele de desaturare ( $r=0.43, p<0.05$ ). Obezitatea și hipertensiunea arterială au corelat mai slab cu acești indici. Analiza de regresie multivariată a demonstrat că hipertensiunea arterială și boala coronariană ischemică sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee obstructivă în somn care explică 28% din indicele de apnee hipopnee. *Concluzie.* Hipertensiunea arterială și boala coronariană ischemică la pacienții cu apnee obstructivă în somn sunt factori de risc independenți pentru severitatea sindromului de apnee în somn tip obstructiv.

**Cuvinte-cheie:** sindrom de apnee obstructivă în somn, comorbidități

### Summary. Impact of comorbidities on severity of obstructive sleep apnoea syndrome

In recent years, obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) has been defined, also as a cardio-metabolic disorder. It is considered to be an important risk factor for many systemic diseases like hypertension, obesity, diabetes, stroke, heart failure, asthma, COPD, etc. Indeed, intermittent hypoxia and sleep deprivation or defragmentation typical of OSAS, in the long term, can entail pathophysiological pathways that induce the onset of these diseases. The aim of this study was to evaluate the relationship between comorbidities and severity of obstructive sleep apnoea syndrome. *Methods.* 180 consecutive patients with obstructive sleep apnea syndrome were enrolled into the study. Age, gender, anthropometric, overnight cardio-respiratory monitoring data and comorbidities were analysed. *Results.* The mean age of the subjects was  $52.6 \pm 12.2$  years, 65% males and 35% females. The mean BMI was  $36.2 \pm 6$  kg/m<sup>2</sup>. There were 110 patients with obesity, 68 patients with hypertension, 43 with diabetes, and 43 with coronary heart disease. Spearman correlation coefficient analysis demonstrates a significant positive correlation between the coronary heart disease and the apnea hypopnea index ( $r=0.44$ ,  $p<0.05$ ), the desaturation index ( $r=0.43$ ,  $p<0.05$ ). Obesity and hypertension correlated statistically significant weaker with these indexes. The forward stepwise regression analysis shows that the hypertension and coronary heart disease are important predictors of severity of obstructive sleep apnea which explains 28% of the apnea hypopnea index. *Conclusion.* The hypertension and coronary heart disease in patients with obstructive sleep apnea are independent risk factors for severity of obstructive sleep apnea.

**Key words:** obstructive sleep apnea syndrome, comorbidities

### Резюме. Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна

В последние годы было показано, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) приводит к кардиометаболическим нарушениям. СОАС является фактором риска для развития таких системных заболеваний как: гипертония, ожирение, диабет, инсульт, сердечная недостаточность, астма, хроническая обструктивная болезнь легких и др. Действительно, периодическая гипоксия, отсутствие или дефрагментация сна, которые являются типичными симптомами СОАС, могут запустить патофизиологические процессы и привести к этим системным заболеваниям. Целью данного исследования было оценить отношения между сопутствующими заболеваниями и тяжестью СОАС. Методы. В исследование были включены 180 пациентов с СОАС, у которых были проанализированы влияние возраста, пола, антропометрических показателей, а также данные кардио-респираторного мониторинга во сне и сопутствующие заболевания. Результаты. Средний возраст пациентов был  $52.6 \pm 12.2$  года, 65% были мужчины и 35% – женщины. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) был  $36.2 \pm 6$  кг/м<sup>2</sup>. У 110 пациентов имелось ожирение, у 68-ми – гипертония, 43 пациента имели сахарный диабет, и у 43-х наблюдалась ишемическая болезнь сердца. Корреляционный анализ по методу Спирмана показал значимую положительную корреляцию между ишемической болезнью сердца и индексом апноэ-гипопноэ ( $r=0.44$ ,  $p<0.05$ ), с индексом десатурации ( $r=0.43$ ,  $p<0.05$ ). Ожирение и гипертония коррелировали значительно слабее с этими индексами. Используя метод регрессионного анализа с пошаговым включением данных, было показано, что гипертония и ишемическая болезнь сердца – важные факторы, влияющие на тяжесть СОАС, которые могут объяснить 28% вариабельности индекса гипеопноэ. Выводы. Гипертония и ишемическая болезнь сердца у пациентов с СОАС являются независимыми факторами риска, влияющими на тяжесть СОАС.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, сопутствующие заболевания

**Introducere.** Sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) se caracterizează prin somnolență excesivă diurnă, neexplicată de alți factori, două sau mai multe simptome (sforăit puternic, apnei semnificate de anturaj, microtreziri nocturne recurente datorate “gasping-ului” în timpul somnului sau senzației de inecare, somn neodihnit, oboseală diurnă, lipsa de concentrare) și prezența a cel puțin 5 apnei/hipopnei sau microtreziri legate de efortul respirator pe oră de somn la o monitorizare nocturnă a somnului [1]. De asemenea, prezența a mai mult de 15 evenimente obstructive pe ora de somn, stabilește diagnosticul de SAOS, în absența simptomatologiei clinice sugestive, ținând cont de riscul cardiovascular crescut direct proportional cu severitatea SAOS.

Desi apneea obstructivă în somn și afecțiunile cardiovasculare au factori de risc comuni, studiile epidemiologice arată ca apneea în somn crește riscul

de boli cardiovasculare, independent de caracteristicile demografice (de exemplu: vârstă, sex și rasă) sau markerii de risc (de exemplu: fumatul, alcoolul, obezitatea, diabetul, dislipidemia, fibrilația atrială și hipertensiunea) [2, 3]. S-a demonstrat că indicii de masă corporală și distribuția țesutului adipos sunt puternic corelate cu indicii de apnee-hipopnee (AHI), iar femelele obeze au un risc mai mare de SAOS decât bărbații obezi.

Pacienții cu SAOS prezintă un risc crescut de a dezvolta o gamă largă de afecțiuni cardio-vasculare (hipertensiune arterială, hipertensiune pulmonară, boală coronariană, aritmii cardiace, insuficiență cardiacă, accidente vasculare cerebrale) și comorbidități metabolice (rezistența la insulină, diabet, și sindrom metabolic) [4, 5]. Cu toate acestea, prevalența, factorii de risc, comorbiditățile, distribuția în funcție de vârstă în raport cu SAOS nu sunt bine studiate [6].

Scopul acestui studiu a fost de a evalua relația dintre comorbidități și severitatea sindromului de apnee obstructivă în somn.

**Material și metode.** În studiu au fost înrolați 180 de pacienți cu apnee obstructivă în somn. Criterii de includere au fost: pacienții la care în urma efectuării poligrafiei cardio-respiratorii s-au evidențiat tulburări respiratorii în timpul somnului; pacienții la care s-a putut efectua: anamneza, chestionare de somnolență, examenul fizic; vârsta peste 18 ani; acordul informat al pacientului pentru includerea în studiu; pacienți la care calitatea semnalului înregistrărilor poligrafice sau polisomnografice au prezentat o calitate înaltă.

Au fost analizate: vârsta, sexul, datele antropometrice, datele obținute în urma monitorizării cardio-respiratorii pe parcursul nopții.

Toți pacienții au fost supuși unei înregistrări poligrafice, cu înregistrarea continuă, pe durata unei nopți a următorilor parametri:

- *Flux oronazal:* s-a utilizat canula nazală, prin intermediul căreia s-a înregistrat și sforăitul

- *Efortul respirator toracic și abdominal* (util pentru diferențierea apneei centrale, mixte sau obstructive) a fost înregistrat cu ajutorul unor centuri prevăzute cu senzori de întindere

- *Poziția corpului* a fost înregistrată printr-un senzor atașat în dispozitiv

- *Saturația în oxigen a sângelui arterial periferic* a fost înregistrată cu ajutorul unui pulsoximetru încorporat în sistemul de înregistrare

- *Frecvența cardiacă* s-a înregistrat prin intermediul aceluiași dispozitiv (pulsoximetru)

A fost utilizat un soft tip SOMNOLab version V2.19, Weinmann, Germany pentru poligrafie. Indicele de apnee-hipopnee (AHI) reprezintă numărul mediu de apnee și hipopnee înregistrat pe ora de somn și este un criteriu de diagnostic și de apreciere a severității bolii. Se calculează ca raportul dintre numărul total de apnee și hipopnee raportat la durata somnului (exprimată în ore). În funcție de AHI sunt:

- forma ușoară 5-15 episoade/oră;
- forma moderată 15-30 episoade/oră;
- forma severă mai mult de 30 episoade/oră.

**Analiza statistică.** Analiza datelor a fost realizată utilizând programele Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Analiza de regresie s-a efectuat în Statistica 6.0 utilizând modulul pentru regresii multiliniare.

Analiza statistică - corelația parametrilor a fost determinată prin aprecierea coeficientului de corelație Spearman (R). Datele sunt prezentate sub formă: valoarea medie ± devierea standard sau n (%). Valoarea

$p < 0,05$  a fost considerată statistic semnificativă.

**Aspecte etice.** Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 39/44 din 28.05.2015).

**Rezultate.** Studiul a fost realizat pe 180 de pacienți cu SAOS cu diferit grad de severitate. Cei 180 pacienți bolnavi cu SAOS dintre care 118 (65%) bărbați și 62 (35%) femei, cu vârsta cuprinsă între 22 și 78, vârsta medie fiind  $52,7 \pm 12,2$  ani.

Tabelul 1

**Caracteristicile pacienților cu sindromul de apnee obstructivă în somn**

	Media	Minimum	Maximum	SD
Vârsta (ani)	52,7	22	78	12,2
Epworth (puncte)	13,4	2	20	5,4
AHI (episoade/oră)	36,7	7	70	7,7
Indice de desaturare (desaturări/oră)	30,2	6	80	27,4
Circumferința gâtului (cm)	43,5	39	51	6,6
Circumferința abdomenului (cm)	124,5	85	150,5	24,6
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	36,2	20,7	50,1	10,1

AHI - Indicele de apnee-hipopnee  
IMC - indicele de masă corporală

La pacienții cu SAOS comorbiditățile au fost înregistrate frecvent. Patologiile asociate cele mai frecvente au fost obezitatea - 110/180 (61%) pacienți, hipertensiunea arterială - 68/180 (38%), diabetul zaharat - 43/180 (24%) și cardiopatia ischemică 43/180 (24%).

Analizând asocierea între comorbidități și unele variabile, s-a constatat că din punct de vedere statistic există o corelație liniară moderată pozitivă între CPI și AHI ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ); la fel o corelație modestă, există între CPI și indice de desaturare ( $r=0,43$   $p < 0,05$ ).

Corelație în sens pozitiv slabă este între diabet zaharat, obezitatea și HTA și AHI, respectiv ( $r=0,44$ ,  $p < 0,05$ ,  $r=0,35$ ,  $p < 0,05$ ,  $r=0,31$ ,  $p < 0,05$ ).

Scopul regresiei multiple este de a evidenția relația dintre o variabilă dependentă și o mulțime de variabile independente. Pentru severitatea SAOS, evaluată cu AHI modelul statistic multivariat de regresie logistică a selectat că factorii de risc independenți sunt HTA și CPI. Coeficientul de determinare  $R^2$  este 0,28 ceea ce înseamnă că 28% din testul AHI este determinată prin prezenta HTA și CPI.

Tabelul 2

## Corelațiile între comorbidități și unele variabile

	Epworth	AHI	ID	CA	IMC	DZ	HTA	CPI	Obezitatea
Epworth	1,00	0,86	0,85	0,52	0,46	0,50	0,29	0,43	0,42
AHI	0,86	1,00	0,95	0,48	0,41	0,44	0,31	0,44	0,35
ID	0,85	0,95	1,00	0,61	0,57	0,39	0,31	0,43	0,45
CA	0,52	0,48	0,61	1,00	0,85	-0,4	0,03	-0,2	0,70
IMC	0,46	0,41	0,57	0,85	1,00	0,03	0,27	0,02	0,78
DZ	0,50	0,44	0,39	-0,35	0,03	1,00	0,73	1,00	0,00
HTA	0,29	0,31	0,31	0,03	0,27	0,73	1,00	0,72	0,21
CPI	0,43	0,44	0,43	-0,19	0,02	1,00	0,72	1,00	0,00
Obezitatea	0,42	0,35	0,45	0,70	0,78	0,00	0,21	0,00	1,00

AHI - indicele de apnee-hipopnee

ID - indice de desaturare

CA - circumferinta abdominala

IMC - indice de masă corporală

DZ - diabet zaharat

HTA - hipertensiunea arterială

CPI - cardiopatie ischemica

Tabelul 3

## Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor severității SAOS

	Beta	Std. Err.	B	Std. Err.	t(37)	p-level
Intercept			37,8	8,243	4,59	0,000
HTA	-10,1	4,494	-16,2	7,215	-2,24	0,031
CPI	10,4	4,494	16,6	7,185	2,32	0,026
Obezitatea	0,2	0,139	15,5	8,696	1,78	0,084

Notă: R2=0,28

**Discuții.** Studiul nostru arată dovezi pentru o corelație între SAOS și IMC, diabetul zaharat, hipertensiune arterială, dislipidemie, sindrom metabolic și, prin urmare, între SAOS și bolile cardiovasculare.

Fussetti et al. a demonstrat că hipertensiunea arterială și dislipidemia sunt mai asociate cu SAOS la femei decât la bărbați. În schimb, SS Epworth, diabetul zaharat și sindromul metabolic par să fie mai asociate cu SAOS la bărbați decât la femei [4].

Studiul nostru susține dovezi recente pentru un impact major al SAOS asupra sănătății publice. Cu toate acestea, mecanismul fiziopatologic prin care SAOS contribuie în mod independent la patologii cardiovasculare și metabolice rămâne neclar.

Epizodele recurente de obstrucție la nivelul căilor respiratorii superioare produc alterarea arhitecturii somnului și superficializarea acestuia, determinând numeroase microtreziri și declanșarea unei cascade de evenimente fiziopatologice: activarea sistemului nervos vegetativ simpatic (cu creșterea nivelului de catecolamine), activarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenal, creșterea secreției de cortizol.

Pacienții cu SAOS sunt întotdeauna expuși hipo-

xemiei intermitente urmate de reoxigenare care rezultă din ciclurile apnee / microtrezire. Studii recente sugerează că epizodele repetate de hipoxie-reoxigenare reprezintă stimulul major pentru declanșarea stresului oxidativ, activarea unor mecanisme celulare și moleculare care duc la apariția unei inflamații sistemice, cu creșteri ale activității antioxidante și producerea de citokine proinflamatorii, inclusiv a factorului de necroză tumorală  $\alpha$  și a interleukinelor, care scad după tratamentul cu CPAP [7, 8].

Astfel de modificări participă la producerea disfuncției endoteliale și pot contribui la activarea plachetelor sanguine, niveluri crescute ale fibrinogenului plasmatic și capacitatea fibrinolitică redusă, ceea ce duce la hipercoagulabilitatea sângelui, ateroscleroza, cu riscul crescut al accidentelor și bolilor cardiovasculare la pacienții cu SAOS [9].

Într-un studiu de cohort pe 709 pacienți, publicat de Peppard [10] subiecții cu SAOS au avut probabilitate mai mare de a dezvolta HTA în intervalul de urmărire, comparativ cu subiecții fără SAOS. Severitatea SAOS a fost în relație cu probabilitatea existenței respective a riscului de apariție a HTA. La pacienții cu SAOS și HTA, nivelul valorilor TA se corelează cu AHI [10].

Multiple studii au demonstrat, ca tratamentul SAOS cu CPAP determină o îmbunătățire obiectivă a simptomelor și a funcției cardiace, scade riscul cardiovascular, îmbunătățește sensibilitatea la insulină și normalizează biomarkeri.

### Concluzii

Hipertensiunea arterială și CPI la pacienții cu apnee obstructivă în somn sunt factori de risc independenți pentru severitatea sindromului de apnee în somn tip obstructiv.

**Bibliografie**

1. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep M., *Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2009; 5(3):263-276.
2. Jean-Louis G., et al., *Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Role of the Metabolic Syndrome and Its Components*. Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine, 2008; 4(3):261-272.
3. Fava C., et al., *Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiovascular Diseases*. Semin Thromb Hemost, 2011; 37(03):280-297.
4. Fusetti M., et al., *Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with obstructive sleep apnoea syndrome*. Acta Otorhinolaryngologica Italica, 2012; 32(5):320-325.
5. Corlateanu A., *Current Management of Sleep Apnea and Comorbidities*. Current Respiratory Medicine Reviews, 2015; 11(4):258-259.
6. Pinto J.A., et al., *Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: a Retrospective Study*. International Archives of Otorhinolaryngology, 2016; 20(2):145-150.
7. Smith M.L., et al., *Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation*. Journal of the Autonomic Nervous System, 1996; 56(3):184-190.
8. Zamarrón C., L. Valdés Cuadrado, and R. Álvarez-Sala, *Pathophysiologic Mechanisms of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. Pulmonary Medicine, 2013:521087.
9. Lavie L. and P. Lavie, *Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link*. European Respiratory Journal, 2009; 33(6):1467-1484.
10. Peppard P.E., *Is Obstructive Sleep Apnea a Risk Factor for Hypertension?—Differences between the Wisconsin Sleep Cohort and the Sleep Heart Health Study*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2009; 5(5):404-405.