

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL PNEUMOLOGIE**



SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN ȘI ARITMIILE CARDIACE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV.DR. MIRON ALEXANDRU BOGDAN

Student-doctorand

DEDIU GIORGIANA NICOLETA

ANUL 2018

CUPRINS

<u>ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT</u>	6
<u>LISTĂ LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE</u>	7
<u>INTRODUCERE</u>	1
<u>I. PARTEA GENERALĂ</u>	3
<u>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</u>	3
<u>1. Sindromul de apnee în somn obstructiv - Generalități</u>	3
1.1. <u>Sindromul de apnee în somn obstructiv - Definiție</u>	3
1.2. <u>Epidemiologie</u>	3
1.3. <u>Prevalența sindromului de apnee în somn obstructiv la pacienții cu patologii cardiovasculare</u>	4
1.4. <u>Factori de risc pentru sindromul de apnee în somn obstructiv</u>	5
1.5. <u>Fiziopatologia sindromului de apnee în somn obstructiv</u>	8
1.6. <u>Sindromul de apnee în somn obstructive și aritmiile cardiac – conexiuni fiziopatologice</u>	10
1.7. <u>Tabloul clinic al sindromului de apnee în somn obstructiv</u>	11
<u>2. Patologii cardio-pulmonare și metabolice asociate sindromului de apnee în somn obstructiv</u>	17
2.1. <u>Boala cardiacă ischemică și modificările structurale cardiace</u>	17
2.2. <u>Hipertensiunea arterială și SASO</u>	18
2.3. <u>Sindromul de apnee în somn și sindromul metabolic</u>	19
2.4. <u>Sindromul de overlap (SASO+BPOC)</u>	19
2.5. <u>Accidentul vascular cerebral și SASO</u>	20
2.6. <u>Aritmiile cardiace și SASO</u>	20
<u>3. Diagnosticul și tratamentul sindromului de apnee în somn obstructiv</u>	22
3.1. <u>Polisomnografia nocturnă</u>	22
3.2. <u>Poligrafia cardiorespiratorie</u>	23

3.3.	<u>Pulsoximetria nocturnă</u>	23
3.4.	<u>Definirea evenimentelor respiratorii</u>	24
3.5.	<u>Sindromul de apnee în somn și markerii inflamatori</u>	26
3.6.	<u>Criteriile de diagnostic ale sindromului de apnee în somn obstructiv</u>	26
3.7.	<u>Diagnosticul diferențial al SASO</u>	27
3.8.	<u>Tratamentul sindromului de apnee în somn obstructiv</u>	29
3.8.1.	<u>Modificarea stilului de viață și educarea pacientului</u>	29
3.8.2.	<u>Tipuri de dispozitive orale</u>	31
3.8.3.	<u>Intervențiile chirurgicale</u>	31
3.8.4.	<u>Terapia medicamentoasă a SASO</u>	32
3.8.5.	<u>Terapia cu presiune pozitivă</u>	33
3.8.6.	<u>Indicațiile și contraindicațiile utilizării dispozitivelor cu presiune pozitivă</u>	36
<u>PARTEA SPECIALĂ-CONTRIBUȚII PERSONALE</u>		38
4.	<u>Obiectivele cercetării, materiale și metode</u>	38
4.1.	<u>Obiectivele cercetării</u>	38
4.2.	<u>Materiale și metode</u>	38
4.3.	<u>Definiții utilizate în studiu</u>	42
4.4.	<u>Analiza statistică</u>	44
5.	<u>Rezultate și discuții</u>	50
5.1.	<u>T0-Includerea în studiu</u>	50
5.2.	<u>T1-3 luni de la includerea în studiu</u>	74
5.3.	<u>T2- 6 luni de la includerea în studiu</u>	90
5.3.1.	<u>Valorile IAH în funcție de raportul talie/șold</u>	100
5.3.2.	<u>Evaluare relației dintre IAH și Sindromul Metabolic</u>	101
5.3.3.	<u>Evoluția valorilor glicemiei în cele 2 grupuri</u>	102
5.3.4.	<u>Evaluarea valorilor medii ale trigliceridelor în cele 2 grupuri</u>	103

<u>5.3.5.</u>	<u>Evaluarea valorilor medii ale TAS și TAD în funcție de tipul de tratament</u>	104
<u>5.3.6.</u>	<u>Evaluarea efectului CPAP asupra valorilor VSH-ului, fibrinogenului și RDW</u>	106
<u>5.3.7.</u>	<u>Evoluția frecvenței cardiace pe parcursul studiului la pacienții cu fibrilație atrială</u>	109
<u>5.3.8.</u>	<u>Relația dintre FC și circumferința gâtului la 3 luni de la includerea în studiu</u>	111
<u>5.3.9.</u>	<u>Relația dintre TAS, vârstă și RDW la T1 și T2</u>	112
<u>5.3.10.</u>	<u>Relația între FC și RDW la 6 luni de la includerea în studiu</u>	113
<u>CONCLUZII</u>	114
<u>Bibliografie</u>	115

INTRODUCERE

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) este o patologie despre care se discută frecvent în zilele noastre, fiind cea mai frecventă tulburare respiratorie a somnului¹. În prezent este din ce în ce mai studiată implicarea sindromului de apnee în somn obstructiv în patologia cardiovasculară și metabolică. Obezitatea este actualmente o problemă majoră de sănătate publică având în vedere prevalența din ce în ce mai mare, reprezentând de asemenea unul din principalii factori de risc pentru apariția SASO² și a sindromului metabolic, precum și a complicațiilor cardiovasculare.

Principalele consecințe ale SASO sever netratat sunt accidentele rutiere, accidentele la locul de muncă (secundare somnolenței diurne legată de fragmentarea somnului) și complicațiile cardiovasculare.

Diagnosticarea SASO este o problemă de actualitate, în țara noastră existând un important deficit de bază materială și personal calificat în domeniul Somnologiei, iar medicii de familie, internștii și cardiologii nu sunt încă familiarizați cu această patologie.

Datele din literatură relevă existența unor conexiuni între sindromul de apnee în somn obstructiv și patologia cardiometabolică. Mecanismele fiziopatologice implicate sunt reprezentate de creșterea tonusului simpatic, hipoxia intermitentă și inflamația sistemică asociată SASO³.

Tulburările de ritm cardiac constituie una dintre complicațiile SASO, acestea apărând deseori la pacienți tineri cu cord indemn. Există studii recente care evidențiază recurența fibrilației atriale după ablația pe cateter la pacienții cu SASO netratat, în timp ce la bolnavii care au beneficiat de tratamentul SASO (tratament nonfarmacologic, CPAP, tratament ORL) recurența fibrilației atriale a fost mult mai redusă^{4,5}.

La ora actuală interrelația dintre sindromul de apnee în somn obstructiv și diferitele tipuri de aritmii cardiace este intens studiată, rezultatele sunt adesea controversate neexistând încă un ghid de diagnostic și tratament sau un algoritm care să dirijeze conduita optimă în cazul pacienților care asociază ambele patologii.

Obiectivul principal al acestei cercetări este acela de a studia relația între sindromul de apnee în somn obstructiv, diferitele tipuri de aritmii cardiace și de a estima efectul terapiei cu CPAP

asupra severității, recurenței și evoluției în timp a tulburărilor de ritm la pacientul cu SASO. În același timp am studiat evoluția valorilor tensionale sub terapia CPAP .

De asemenea au fost investigate mecanismele fiziopatologice implicate: inflamația sistemică evaluată prin markerul surogat- lărgimea distribuției eritrocitare, care este legat de riscul cardiovascular.

PARTEA SPECIALĂ-CONTRIBUȚII PERSONALE

OBIECTIVELE CERCETĂRII ȘI MATERIALE ȘI METODE

4.1 OBIECTIVELE CERCETĂRII

1. Evaluarea relației între existența și severitatea SASO și tipul de aritmii cardiace la pacienții diagnosticați cu aritmii și sindrom de apnee în somn obstructiv precum și efectul terapiei cu CPAP asupra severității, recurenței și evoluției în timp a tulburărilor de ritm la pacientul cu SASO:
 - Tipuri de aritmii și modificarea lor în timp în cele 2 grupuri de pacienți
 - Frecvența cardiacă medie a pacienților cu fibrilație atrială și flutter la T0, T1, T2 în lotul A și lotul B
 - Modificarea clasei Lown de severitate a extrasistolelor ventriculare la T0, T1, T2
 - Tipuri de tulburări de conducere și modificarea lor în timp în cele 2 grupuri de pacienți
2. Evaluarea efectului CPAP asupra sindromului metabolic (profil lipidic, glicemie)
3. Evaluarea efectului terapiei CPAP asupra inflamației sistemice cu ajutorul markerilor surogat RDW (lărgimea distribuției eritrocitare), VSH și fibrinogen .
4. Evaluarea efectului CPAP asupra valorilor TA la T1 și T2.

4.2.MATERIALE SI METODE

Studiu prospectiv, de tip intervențional, început în iunie 2013 în care au fost incluși 52 pacienți diagnosticați cu sindrom de apnee în somn obstructiv și aritmii cardiace. Diagnosticarea SASO

s-a făcut prin poligrafie cardio-respiratorie cu 6 canale (monitorizare flux nazal, mișcări cutie toracică, pulsoximetrie continuă, poziția corpului, monitorizarea sforăitului) realizată cu ajutorul dispozitivului Stardust II PhilipsRespironics®, iar diagnosticarea aritmiilor s-a făcut prin înregistrare Holter EKG cu aparat CardioSpy EC-2H®.

Pacienții incluși în studiu au fost împărțiți în 2 grupuri în funcție de complianță și de posibilitatea de achiziționare a CPAP:

- Grupul A: pacienții care au primit terapie farmacologică+CPAP
- Grupul B: pacienții care au primit terapie farmacologică

Tuturor pacienților li s-a explicat necesitatea utilizării CPAP precum și riscurile neutilizării tratamentului.

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

- ✓ Suspiciune ridicată de apnee în somn bazată pe prezența sforăitului, descrierea de către anturaj a apneilor nocturne
- ✓ Prezența somnolenței diurne
- ✓ Prezența obezității
- ✓ Asocierea aritmiilor cardiace: fibrilație atrială permanentă, fibrilație atrială paroxistică sau flutter atrial, prezente în momentul consultului sau documentate prin înregistrări EKG sau Holter EKG, extrasistole ventriculare, tahicardie paroxistică supraventriculară, tahicardie ventriculară, tulburări de conducere (bloc de ramură dreaptă, bloc de ramură stângă)
- ✓ Semnarea consimțământului informat

Criteriile de excludere din studiu au fost următoarele:

- ✓ Prezența malformațiilor craniofaciale
- ✓ Boli psihice
- ✓ Disfuncții tiroidiene
- ✓ Instabilitatea hemodinamică

- ✓ Consumul de sedative sau etanol
- ✓ Vârsta > 85 ani
- ✓ Lipsa consimțământului informat

Pacienții care fost incluși în studiu au fost evaluați la T0 (inclusiunea în studiu), T1 (la 3 luni de la inclusiunea în studiu) și la T2 (la 6 luni de la debutul studiului).

Fig 4.1. Evaluarea pacienților la inclusiunea în studiu



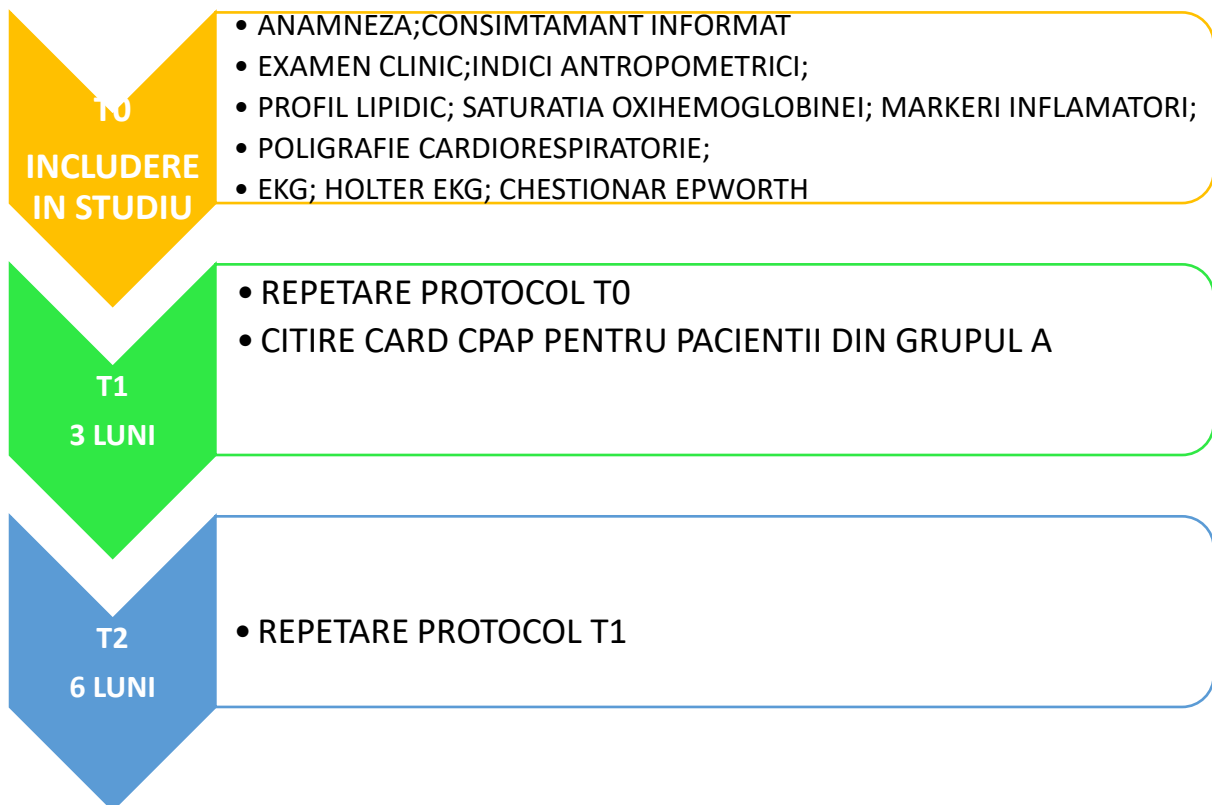
Toți pacienții supraponderali și obezi au primit recomandare de pierdere ponderală, toți pacienții au primit recomandare de consult ORL și de consult specializat în vederea utilizării dispozitivelor pentru avansare mandibulară sau a utilizării protezei dentare. Bolnavii au fost instruiți să evite consumul de alcool (în special seara, înainte de culcare), să nu utilizeze medicație sedativă sau hipnotică, să prezinte un orar de somn bine stabilit cu respectarea

ritmului circadian. În același timp tuturor pacienților li s-a făcut recomandarea de a dormi în decubit lateral și de a evita decubitul dorsal, precum și recomandarea de a dormi cu capul pe mai multe perne.

Toți pacienții cu obezitate morbidă sau acei pacienți cu o greutate mai mare de 100 kg, precum și pacienții cu obezitate de gradul II care prezentau mai mult de 2 comorbidități asociate au primit recomandarea de a fi examinați de către un specialist în chirurgia bariatrică.

Fig 4.2. Etapele studiului

ETAPELE STUDIULUI



4.4. ANALIZA STATISTICĂ

S-au utilizat softurile SPSS Statistic varianta 23 si Microsoft Excel 2016. Metodele statistice utilizate sunt au fost coeficientul de corelație al lui Pearson (r) ,regresia , testul T, testul ANOVA si teste post-hoc .

5. REZULTATE ȘI DISCUȚII

5.1.T0-INCLUDEREA ÎN STUDIU

Inițial am efectuat analiza întregului lot de pacienți, urmând ulterior să efectuez analiza țintită pe grupuri(grupul A și grupul B).

La T0 au fost incluși 52 pacienți, 2/3 dintre aceștia fiind bărbați, date concordante cu cele cunoscute conform carora SASO este mai frecvent la sexul masculin⁶, mai mult de jumătate dintre pacienții incluși au prezentat SASO sever. Indicii antropometrici analizați- indexul de masă corporală calculat după formulă greutate/înălțime², circumferința abdominală, circumferința gâtului și raportul talie/șold au fost în afara intervalelor de referință subliniind din nou faptul că obezitatea este un factor de risc foarte important pentru SASO și pentru patologiile cardiovasculare².

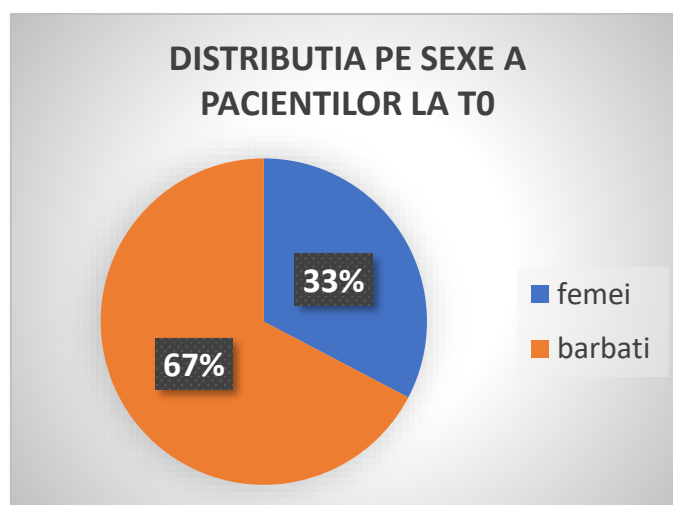


Figura 5.1. Distribuția pacienților pe sexe la T0

Tabelul V.1. Caracteristicile pacienților la includerea în studiu

	Mean	Std. Error of Mean	Median	Mode	Std. Deviation
Raport talie sold	0.978	0.018	0.960	0.900	0.123
IAH	38.308	2.581	39.000	22.0 ^b	18.610
Epworth	8.857	0.708	8.000	4.000	4.954
Glicemie	115.642	7.498	102.500	80.000	50.855
SaO2AA	95.543	0.538	97.000	97.000	3.650
Circumferinta Gatului	42.694	0.422	43.000	44.000	2.952
VSH	12.421	1.575	12.000	12.000	6.866
fibrinogen	499.880	42.278	526.000	318.000	174.317
RDW	17.140	1.450	14.100	12.100	9.790
COLESTEROL	200.770	12.785	181.000	110.000	77.770

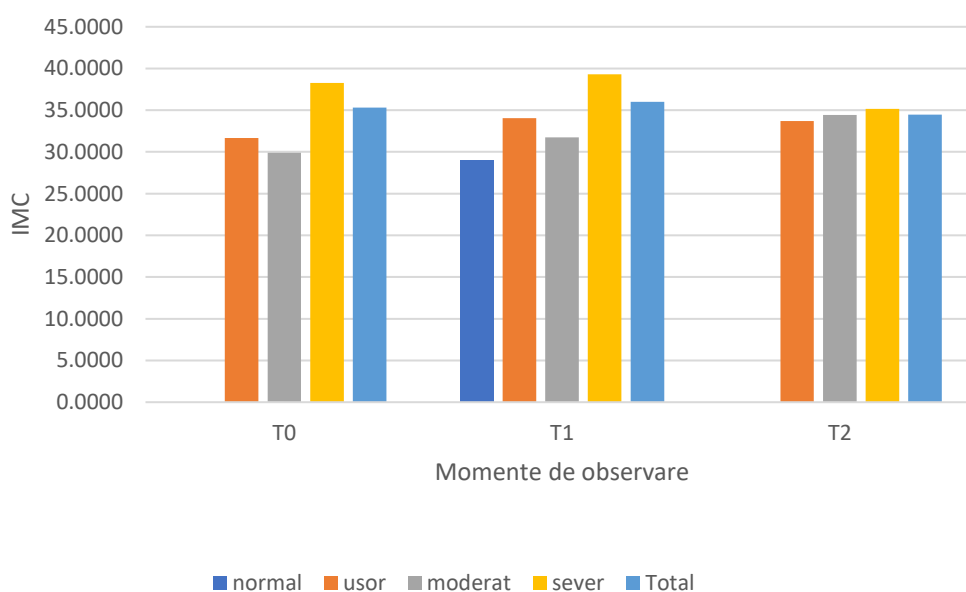


Fig 5. 6. Testarea diferențelor dintre valorile medii ale IMC și severitatea SASO

S-a utilizat testul ANOVA și conform acestuia valorile IMC influențează semnificativ severitatea SASO la începutul perioadei de observare ($F_{2,47;0,05}=6.090$, $\text{Sig.}=0.004$), deci valorile medii ale IMC pentru cele trei grupe de severitate SASO la T0 sunt semnificativ statistic diferite. Acest lucru duce la concluzia că la momentul intrării în studiu pacienții cu severitate SASO mare aveau, în general, și un indice de masă corporală crescut.

Valorile medii ale glicemiei la pacienții incluși în studiu au fost de $115,64 \pm 7.49811$ mg/dl, cu o valoare maximă de 344 mg/dl.

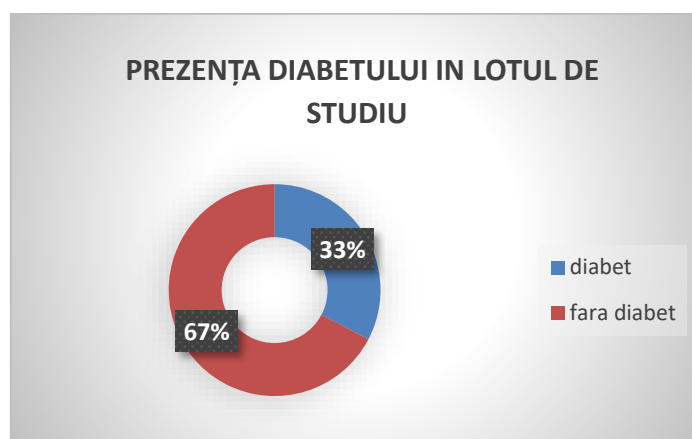


Fig 5.12. Prezența diabetului zaharat în lotul de studiu

În lotul de studiu 33 % dintre pacienți au diabet zaharat, date apropiate ca valoare de acele ale *International Diabetes Federation* care menționează că 40 % dintre pacienții cu SASO au diabet zaharat⁷, dar din păcate în grupul A utilizarea CPAP nu a dovedit că ar avea efect asupra scăderii valorilor glicemiei. Acest aspect este contradictoriu altor studii publicate care au arătat că insulino-rezistența prezentă în rândul pacienților cu SASO și sindrom metabolic ar putea fi tratată cu ajutorul CPAP⁸.

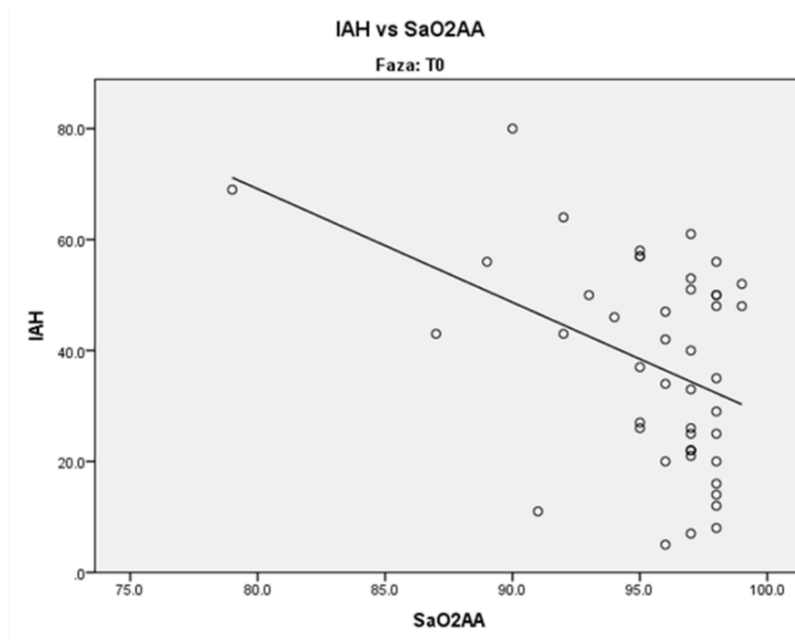


Fig 5.5. Corelație între IAH și SaO2 nocturnă

Am observat că există o corelație negativă, puternică ($r=-0.407$, $p\text{-value}>0,05$) între indexul de apnee/hipopnee și saturația oxihemoglobinei nocturne în aerul ambiant, rezultat la care ne-am fi așteptat gândindu-ne că severitatea SASO este direct proporțională cu gradul hipoxemiei nocturne, de unde posibil și un risc cardiovascular mai mare.

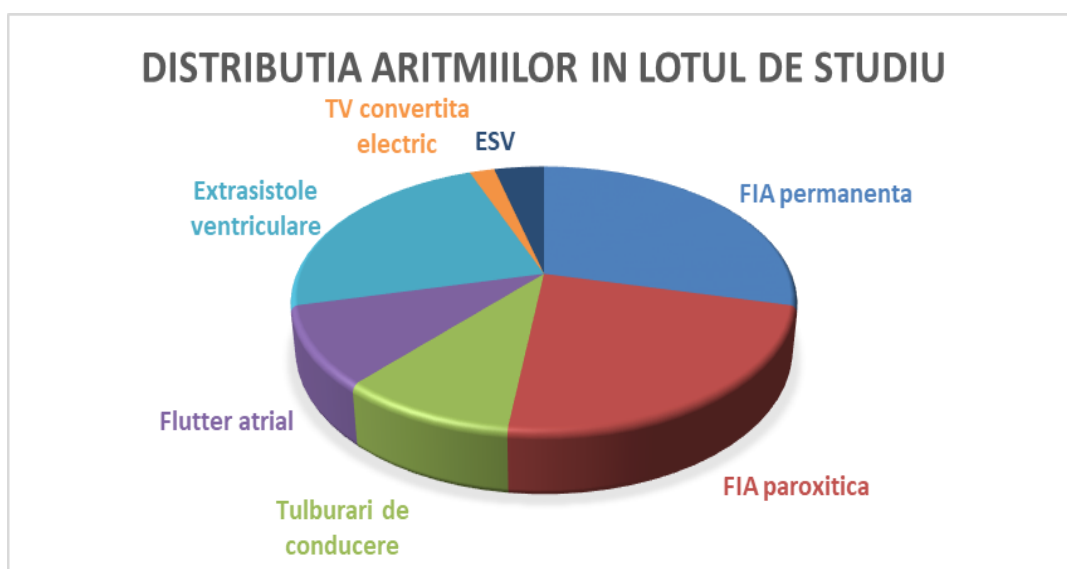


Figura 5.7. Distribuția aritmiilor în rândul pacienților incluși în studiu

Fibrilația atrială permanentă, fibrilația atrială paroxistică și extrasistolele ventriculare sunt cele mai frecvente aritmii întâlnite la pacienții cu SASO în grupul nostru, lucru evidențiat și în literatura de specialitate⁹, fiind încă în studiu ipoteza conform căreia sindromul de apnee în somn este factor de risc independent de obezitate pentru aritmiile cardiace. Doi pacienți incluși în cercetarea de față au repetat aritmiile cardiace după ablația pe cateter care s-a efectuat până la stabilirea diagnosticului de SASO, fiind în concordanță cu datele cunoscute până în prezent care susțin că recurența aritmiilor (în special a fibrilației atriale) este mai mică în rândul pacienților cu aritmii și SASO tratat¹⁰.

Tabelul V.16. Împărțirea pacienților în cele 2 grupuri de studiu

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Grup B	28	53.8	53.8	53.8
	GRUP A	24	46.2	46.2	100.0
	Total	52	100.0	100.0	

Caracteristicile celor 2 grupuri la T0 sunt prezentate în tabelul următor:

CARACTERISTICI PE GRUPURI	GRUPUL A	GRUPUL B
IAH	31.95±15.15	43.75±19.79
RAPORT TALIE/ SOLD	0.95±.091	0.99±.0.14
REZULTAT EPWORTH	8.34±4.17	9.30±5.59
GLICEMIE	108.29±40.74	122.37±58.69
SaO2 aerul ambiant	96.60±2.34	94.47±4.39
Circumferinta gatului	42.87±3.55	42.52±2.29
TGL	231.00±42.709	156.74±89.67
RDW	15.19±1.45	19.01±1.832
VSH	14.10±2.13	10.55±6.89
Fibrinogen	481.85±54.81	512.50±198.92
Colesterol	197.36±23.40	203.66±59.96

5.2 T1-3 LUNI DE LA INCLUDEREA ÎN STUDIU

La T1 s-au prezentat 25 pacienți ,17 pacienți incluși în grupul A, 8 pacienți în grupul B.

Caracteristicile pacienților din grupul A la T1:

IAH MEDIU –T3	IAH MEDIU-T0
24.412±17,67	31.958±15,5
SCOR EPWORTH 10/24 –T3	SCOR EPWORTH 10/24 –T0
6.118	8.348
TRIGLICERIDE SERICE –T3	TRIGLICERIDE SERICE –T0
171± 18, 51 mg/dl	231 ±42, 79 mg/dl
FIBRINOGEN	FIBRINOGEN
381.083±46.39 mg	481.857 ± 54.8124 mg
RDW	RDW
13.41±0,352 %	15.19 ±1.452%,
FC medie la pacientii cu fibrilatie atriala	FC medie la pacientii cu fibrilatie atriala
78.41±2.71 bătaï/minut	95.870±5.6205 bătaï/minut

Nu s-au observat modificări ale indicilor antropometrici, ale valorilor glicemice și ale VSH-ului. Se observă scăderea valorilor medii ale indexului de apnee/hipopnee, ale scorului Epworth, ale trigliceridelor serice , precum și ale markerilor inflamatori (fibrinogen și RDW). Aderența la CPAP aproximativ 4, 2ore/noapte.

În ceea ce privește evoluția aritmiilor și a tulburărilor de conducere s-au observat următoarele modificări: scăderea clasei Lown la pacienții cu clasa I și II Lown, unul din pacienții cu clasa IV Lown nu a mai prezentat extrasistolie , toți pacienții cu fibrilație atrială paroxistică s-au menținut în ritm sinusal. Nu s-au observat modificări în rândul pacienților cu fibrilație atrială permanentă.

În cazul pacienților din grupul B s-a observat creșterea ne semnificativă a valorilor medii ale indexului de apnee/hipopnee , a valorilor glicemice , a trigliceridelor serice, a VSH-ului, nu s-au înregistrat modificări ale scorului Epworth și ale indicilor antropometrici, frecvența cardiacă medie la T3 a fost de 82.50 ± 8.33 bătăi/minut, o valoare medie ușor crescută față de T1 ,scăderea valorilor fibrinogenului(418.25 ± 59.13 mg/dl) și a RDW-ului($15.71 \pm 0.575\%$).

Tabelul V.28: : Evoluția aritmiilor în grupul B de la T0-T1

T0	T1
FIA PAROXISTICA -1PACIENT	Ritm sinusal
FLUTTER ATRIAL RECURENT 1PACIENT	Flutter atrial recurent
FIBRILAȚIE ATRIALĂ PERMANENTĂ-4 PACIENȚI	Fibrilație atrială permanentă 4 pacienți
BRD 2 PACIENȚI	2 pacienți

5.3 T2-6 LUNI DE LA INCLUDEREA ÎN STUDIU

La T2 în grupul A s-au prezentat 9 pacienți complianța comparativ cu T0 fiind de 37, 5%, durata medie de utilizare a CPAP a fost de 4,4/ore/noapte. În studiul SAVE publicat recent (septembrie 2017) în *The New England Journal Of Medicine* s-a demonstrat că utilizarea CPAP 3,3/ore/noapte nu are efecte benefice în plus față de îngrijirile paleative obișnuite în prevenția evenimentelor cardiovasculare. Rezultatele diferite obținute în această lucrare au fost puse pe seama duratei de utilizare mai mari a CPAP ca urmare a discuției cu pacienții , a explicării bolii și a rolului dispozitivului CPAP în tratamentul acesteia.

Grupul A la 6 luni de la includere :

- Scăderea valorilor medii ale TGL serice, ale glicemiei, ale fibrinogenului și ale RDW-ului , scăderea frecvenței cardiace medii la pacienții cu fibrilație atrială permanentă și SASO
- VSH-ul mediu a crescut la T2 față de T1, lucru pe care am putea să îl punem pe baza numărului mic de pacienți rămași sub observație.

Grupul B la 6 luni de la includere:

- Rezultatele obținute nu pot fi extrapolate fiind valabile doar pentru acest studiu(număr mic de pacienți). Valorile medii ale VSH-ului($14 \pm 2,94$ mm/h)

și ale glucozei serice sunt mai mici decât acelea de la T1(100,5±11,93mg/dl). Valorile medii ale fibrinogenului (451 ±221mg/dl) și ale RDW (17,63±3,071) au crescut.

5.3.2 Evaluare relației dintre IAH și Sindromul Metabolic

Niciunul dintre testele t efectuate nu indică diferențe statistic semnificative între valorile medii ale IAH pentru pacienții cu Sindrom Metabolic (SM) și cei fără (p-value≥0,05).

Tabelul V.42. Testarea diferențelor dintre valorile medii ale IAH în funcție de prezența Sindromului Metabolic

Independent Samples Test										
Faza	Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2- tailed)	Mean Diff	Std. Error Diff	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
T0	Equal variances assumed	.317	.576	-1.634	50	.109	-9.3534	5.7253	-20.8531	2.1463
	Equal variances not assumed			-1.744	26.531	.093	-9.3534	5.3639	-20.3683	1.6615
T1	Equal variances assumed	5.950	.023	.386	23	.703	3.2597	8.4555	-14.2319	20.7514
	Equal variances not assumed			.404	22.612	.690	3.2597	8.0745	-13.4595	19.9789
T2	Equal variances assumed	.881	.368	-.200	11	.845	-1.8250	9.1322	-21.9249	18.2749

Equal								
variances								
not		-0.188	7.056	.856	-1.8250	9.7061	-24.7395	21.0895
assumed								

Conform literaturii de specialitate sindromul de apnee în somn poate să fie consecința sindromului metabolic care asociază obezitate, sau anomaliile metabolice pot să fie secundare hipoxemiei nocturne intermitente caracteristice SASO¹¹, fapt ce nu s-a confirmat în studiul nostru propabil din cauza numărului mic de pacienți.

5.3.3 Evoluția valorilor glicemiei în cele 2 grupuri

Niciunul dintre testele t efectuate nu indică diferențe statistice semnificative între valorile medii ale glicemiei pentru pacienții cu tratament CPAP și cei fără ($p\text{-value} \geq 0,05$). Ca atare utilizarea terapiei CPAP nu are efect în ceea ce privește scăderea valorilor glicemiei la pacienții cu SASO. Datele prezentate până acum în literatura de specialitate sunt contradictorii existând studii care au arătat că insulinorezistența prezentă în rândul pacienților cu SASO și sindrom metabolic ar putea fi tratată cu ajutorul CPAP^{8,12}, în timp ce altele nu au demonstrat efectul pozitiv al CPAP asupra valorilor glicemice susținând chiar creșterea valorilor glucozei serice la pacienții care nu au diabet zaharat¹³.

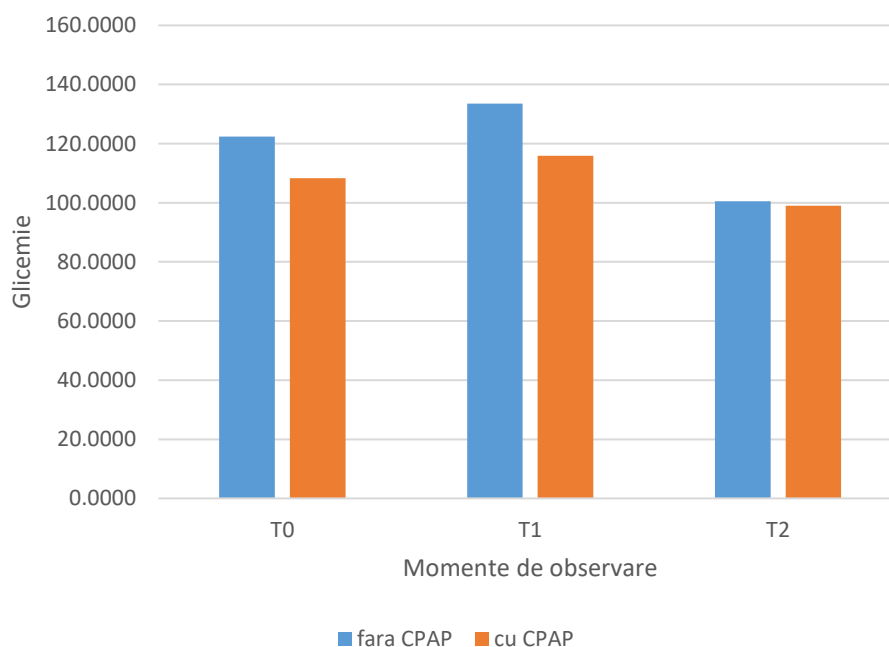


Fig 5.36. Testarea diferențelor dintre valorile medii ale glicemiei în funcție de tipul de tratament

5.3.4. Evaluarea valorilor medii ale trigliceridelor în cele 2 grupuri

Tratamentul cu CPAP are un impact pozitiv asupra nivelului mediu al trigliceridelor la T2 ($t_{10;0,04}=5,46$, Sig.<0.001), indicând o contribuție importantă a acestuia în ameliorarea anomaliilor metabolice asociate SASO.

Se observă că valoarea medie a trigliceridelor serice în grupul A a fost de $231 \pm 42,7$ mg/dl la T0, ajungând la T2 la $111,67 \pm 7,35$ mg/dl, o valoare înjumătățită față de valoarea inițială. În rândul pacienților incluși în grupul B observăm o creștere a valorilor TGL de la T0 la T2, subliniind ideea că lipsa tratamentului SASO agravează anomaliile metabolice. Menționăm că toți pacienții care au avut nevoie au primit tratament hipolipemiant.

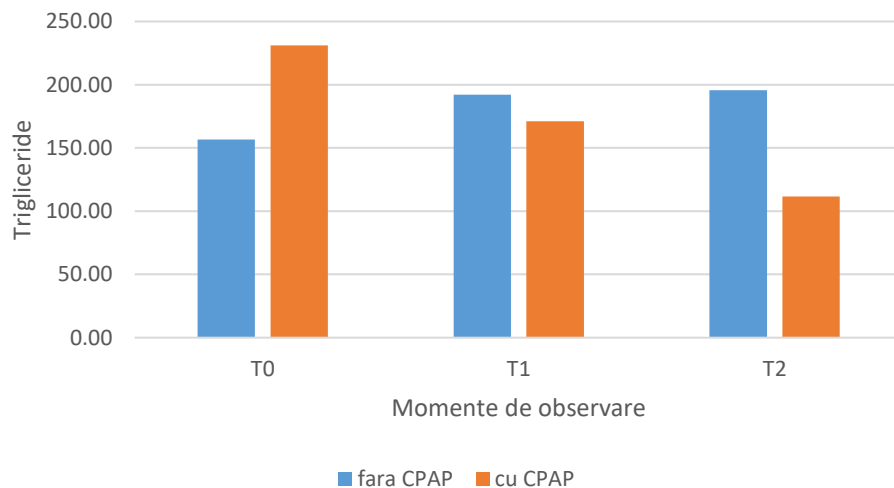


Fig5.47 Testarea diferențelor dintre valorile medii ale glicemiei în funcție de tipul de tratament

Lucrarea de față a arătat o scădere importantă a valorilor trigliceridelor serice la pacienții din grupul A după 6 luni de tratament, date aflate în contradicție cu alte date publicate până în prezent, care arată doar scăderea colesterolului total, fără modificarea celorlalte componente ale profilului lipidic¹⁴. Efectul CPAP asupra profilului lipidic al pacienților rămâne în continuare în studiu.

5.3.5 Evaluarea valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice(TAS) și diastolice (TAD) în funcție de tipul de tratament

Se observă scăderea valorilor TAS la 6 luni în rândul pacienților cu SASO și CPAP(p -value<0,05).

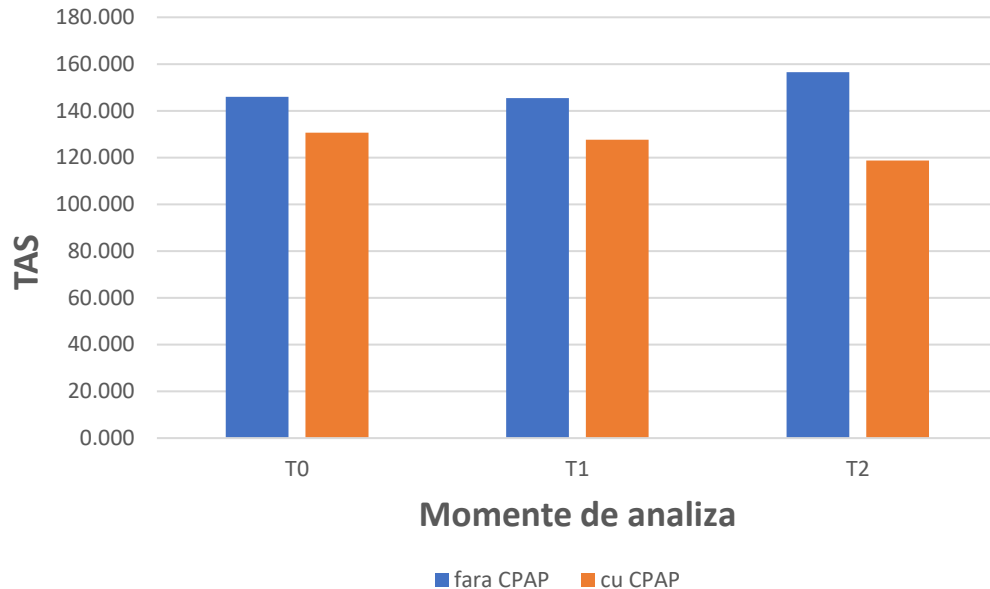


Figura 5.48. Testarea diferențelor dintre valorile medii ale TAS (Tensiunea Arteriala Sistolica) în funcție de tipul de tratament

Un alt obiectiv principal al acestei lucrări a fost reprezentat de evaluarea efectului CPAP asupra tensiunii arteriale la pacienții cu SASO și am observat că la pacienții din grupul A valorile TAS au fost în scădere pe durata celor 6 luni, spre deosebire de valorile medii ale TAS din grupul B care au crescut cu aproximativ 10 mm Hg pe durata perioadei de studiu. În studiul prezentat nu au fost pacienți care să prezinte hipertensiune arterială rezistentă la tratamentul medicamentos, însă am observat că valorile TAS în grupul A scad inclusiv la pacienții care au atins valori tensionale acceptabile sub tratament medicamentos. În literatura de specialitate au fost prezentate studii în concordanță cu datele obținute în lucrarea de față, conform cărora CPAP reduce pe lângă hipertensiunea arterială rezistentă la terapia farmacologică și hipertensiunea arterială cronică. Trialul HIPARCO susține că utilizarea CPAP pe o durată de 12 săptămâni duce la scăderea hipertensiunii arteriale rezistente la pacienții cu SASO¹⁵.

5.3.6 Evaluarea efectului CPAP asupra valorilor VSH-ului, fibrinogenului și RDW

Sindromul de apnee în somn obstructiv este asociat cu inflamație sistemică, și prin urmare am evaluat efectul CPAP asupra VSH-ului, fibrinogenului și a RDW-marker inflamator considerat un predictor al mortalității cardiovasculare și un indicator al severității SASO.

Valorie de cut-off pentru VSH au fost de 10 mm/h, pentru fibrinogen 550 mg/dl și pentru RDW 12%.

Testele statistice au arătat că nu există diferențe între grupuri în ceea ce privește valorile VSH-ului pe durata celor 6 luni pe parcursul cărora pacienții au fost monitorizați ($p > 0,05$), ceea ce a fost evidențiat și în alte studii¹⁶, alte date susțin că VSH-ul plasmatic crescut se asociază cu SASO moderat și sever și că utilizarea CPAP duce la scăderea VSH-ului¹⁷. Conform rezultatelor obținute în studiul aflat în discuție VSH-ul nu poate fi utilizat pentru monitorizarea efectului CPAP sau pentru evaluarea prognosticului la acești pacienți. Aceleași rezultate lipsite de semnificație statistică se mențin și în ceea ce privește fibrinogenul ($p = 0,68$).

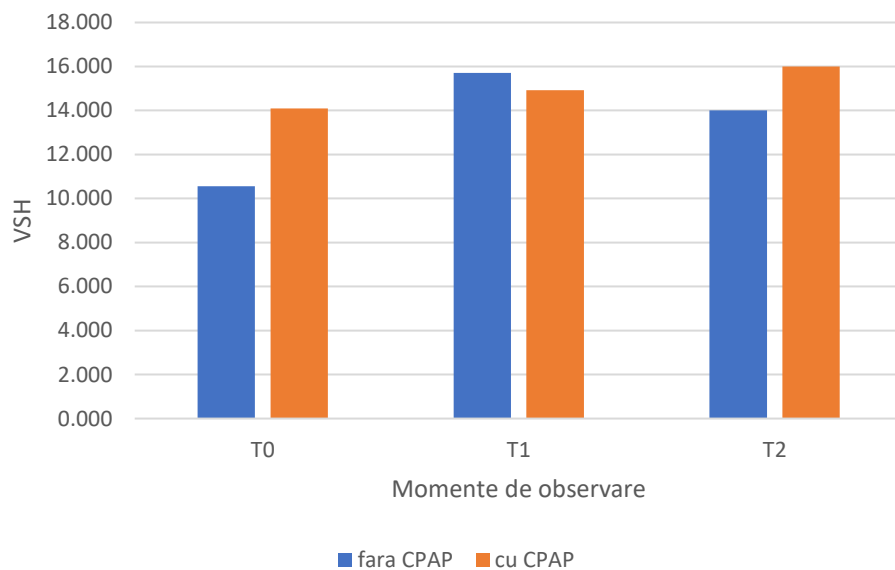


Fig 5.39. Testarea diferențelor dintre valorile medii ale VSH în funcție de tipul de tratament

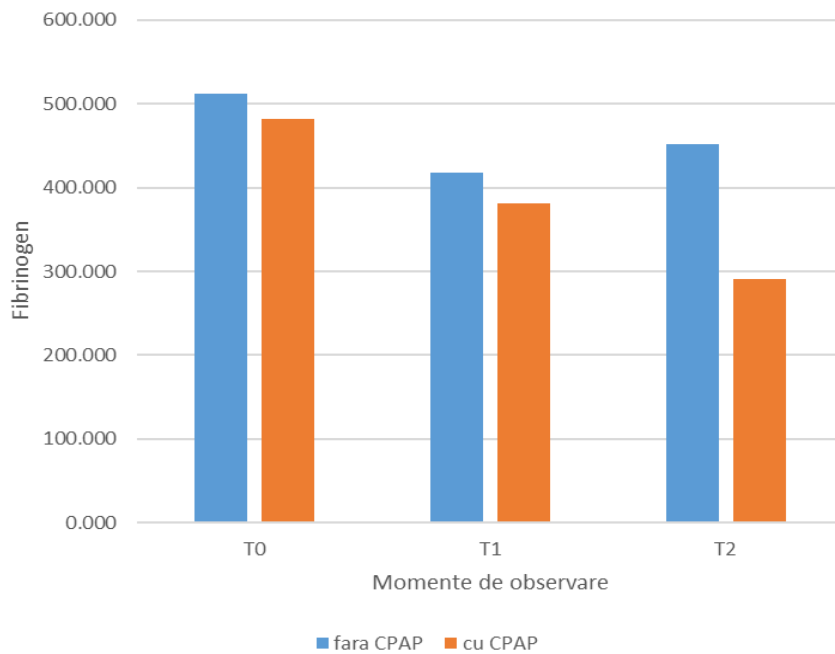


Fig 5.40. Evaluarea efectului CPAP asupra valorile medii ale fibrinogenului

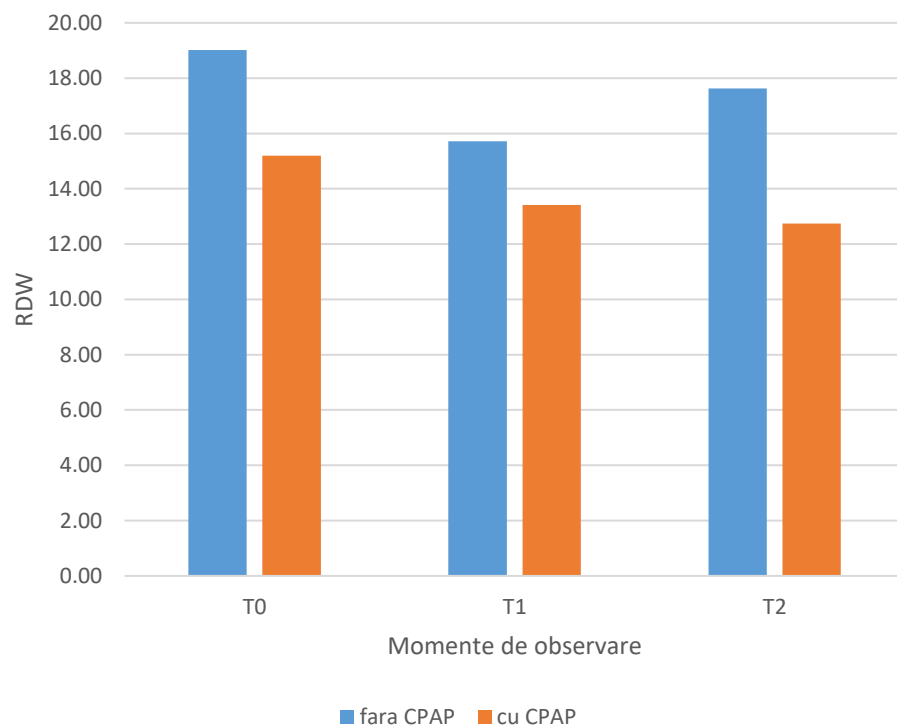


Fig 5.44. Testarea diferențelor dintre valorile medii ale RDW-ului în funcție de tipul de tratament

În lucrarea de față valorile RDW-ului au scăzut semnificativ ($p\text{-value}<0,05$) la pacienții din grupul A, ceea ce ne indică că putem utiliza acest parametru pentru monitorizarea efectului CPAP, rămând în studiu valoarea cut-off a RDW-ului de la care putem considera eficient tratamentul CPAP. Meritul lucrării este acela de a demonstra rolul CPAP în reducerea inflamației sistemice și respectiv diminuarea riscului cardiovascular global la pacienții cu SASO și aritmii cardiace.

5.3.7 Evoluția frecvenței cardiace pe parcursul studiului la pacienții cu fibrilație atrială

În grupul A la T0 au fost înrolați 10 pacienți cu fibrilație atrială (au fost incluse toate tipurile de fibrilație atrială și flutterul atrial), frecvența cardiacă medie fiind de 101,2 bătăi/minut, iar în grupul B au fost incluși 14 pacienți cu fibrilație atrială cu o frecvență cardiacă medie de 89,57 bătăi/minut. La T1 în grupul A au mai avut fibrilație atrială doar 6 pacienți, cu o frecvență medie de 78,33/min, în grupul B au rămas 4 pacienți cu o FC medie de 77/min. La T2 în grupul A FC medie este de 82/min, iar în grupul B FC medie este de 95/min, rezultate care ar putea susține ideea că FC scade la pacienții cu fibrilație atrială și SASO care au utilizat CPAP, însă numărul mic de pacienți ne împiedică să extrapolăm această afirmație.

Tabelul V.45 Evoluția frecvenței cardiace pe parcursul studiului la pacienții cu fibrilație atrială

Statistics					
FC					
T0	grup A	Fibrilatie atriala	N	Valid	10
				Missing	0
			Mean	101.200	
	grup B	Fibrilatie atriala	N	Valid	14
				Missing	2
			Mean	89.571	
T1	grup A	Fibrilatie atriala	N	Valid	6
				Missing	0
			Mean	78.333	
	grup B	Fibrilatie atriala	N	Valid	4
				Missing	0

			Mean	77.000	
T2	grup A	Fibrilatie atriala	N	Valid	3
				Missing	0
			Mean	82.000	
	grup B	Fibrilatie atriala	N	Valid	2
				Missing	0
			Mean	95.000	

5.3.8 Relația dintre frecvența cardiacă (FC) și circumferința gâtului

S-a constatat că există o relație direct proporțională între FC și circumferința gâtului în sensul că o creștere de 1 cm a circumferinței gâtului peste valorile de cut-off pentru cele 2 sexe se reflectă într-o creștere cu 2,897 bătăi/minut a frecvenței cardiace. Acest lucru evidențiază din nou rolul obezității în tabloul SASO și al patologiilor cardiovasculare.

Acest fapt a fost demonstrat cu ajutorul regresiei liniare, modelul explicând 16,5% din variația frecvenței cardiace (R Square=0,165) și este valid din punct de vedere statistic (F1;22=4,363, sig.=0,49) pentru un prag de semnificație $\alpha=0,05$. Cele 16,5 procente explicate se datorează în totalitate influenței circumferinței gâtului (t=2,089, sig.=0,49).

Tabelul V.46. FC în funcție de circumferința gâtului

Model Summary						
Faza	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate		
T1	.407	.165	.128	14.9282		
ANOVA						
Faza		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
T1	Regression	972.226	1	972.226	4.363	.049
	Residual	4902.732	22	222.851		
	Total	5874.958	23			

Faza		Unstandardized		Standardized	t	Sig.	95.0% Confidence	
		Coefficients		Coefficients			Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
T1	(Constant)	-42.146	58.220		-.724	.477	-162.887	78.595
	Circumferinta Gatului	2.897	1.387	.407	2.089	.049	.021	5.774

5.3.9 Relatia dintre Tensiunea Arteriala Sistolica (TAS), vârstă și RDW

Pentru pacienții rămași în studiu la T1, cei mai importanți determinanți ai TAS statistic semnificativi sunt vârsta și nivelul RDW. Cu ajutorul lor, modelul explică 40,2% din variația variabilei dependente. Validitatea modelului s-a verificat folosind ANOVA, testul oferind suficiente dovezi pentru a considera valid modelul obținut ($F_{2;19}=6,393$, sig.=0,008). Ambii factori au o legătură directă cu TAS, această din urmă crescând odată cu creșterea vârstei, respectiv 1,088 mm Hg pentru fiecare an în plus ($t=3,139$ sig.=0,005) și cu 6,258 mm Hg pentru creșterea cu 1 procent a RDW ($t=2,465$, sig.=0,020).

Tabelul V.47. TAS în funcție de vârstă și RDW la T1

Faza	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
T1	.634	.402	.339	18.7102

ANOVA

Faza		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
T1	Regression	4475.990	2	2237.995	6.393	.008
	Residual	6651.328	19	350.070		
	Total	11127.318	21			

Coefficients

Faza	Unstandardized		Standardized	t	Sig.	95.0% Confidence	
	Coefficients		Coefficients			Interval for B	
	B	Std.	Beta			Lower	Upper

			Error				Bound	Bound
T1	(Constant)	-21.720	46.118		-.471	.643	-118.246	74.806
	Varsta	1.088	.347	.576	3.139	.005	.363	1.814
	RDW	6.258	2.539	.453	2.465	.020	.945	11.572

5.3.10 Relația între frecvența cardiacă și RDW la 6 luni de la includerea în studiu

Modelul este semnificativ statistic ($F_{1;9}=9,488$, $\text{sig.}=0,013$), indicând că la creșterea cu 1 procent a RDW, frecvența cardiacă crește cu 4,247 u.m ($t=3,080$, $\text{sig.}=0,013$). Constanta este semnificativă statistic și arată că frecvența cardiacă minimă pentru pacienții analizați este de 71,095 batai/minut.

Limitele studiului-numarul mic de pacienti.

Tabelul V.48 Relația între FC și RDW la 6 luni de la includerea în studiu

Model Summary								
Faza	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate				
T2	.716	.513	.459	18.8578				
ANOVA								
Faza		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.		
T2	Regression	3374.009	1	3374.009	9.488	.013		
	Residual	3200.536	9	355.615				
	Total	6574.545	10					
Coefficients								
Faza		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
T2	(Constant)	71.095	20.688		3.437	.007	24.296	117.894
	RDW	4.247	1.379	.716	3.080	.013	1.128	7.366

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Tipurile de aritmii asociate cel mai frecvent cu Sindromul de Apnee în Somn de tip Obstructiv în lotul studiat au fost: fibrilația atrială urmată de extrasistolia ventriculară (cel mai frecvent clasa I Lown).
2. Aderența la terapia CPAP în lotul de pacienți studiați a fost mai mare (~ 4,2 ore de utilizare pe noapte) comparativ cu cea descrisă în studii mari observaționale, posibilele explicații constând în: timpul alocat educației terapeutice, “autoselecției” pacienților aderenți dispuși să vină la controalele impuse și faptului că toți pacienții incluși au fost simptomatici (sommolență diurnă, tulburări de ritm cardiac). Această aderență bună la terapia CPAP, explică și rezultatele obținute vis-a vis de principalele obiective ale cercetării.
3. CPAP-ul a avut un efect benefic asupra recurenței tulburărilor de ritm (în special la cei cu boală extrasistolică ventriculară clasele I și II Lown), asupra controlului valorilor tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace la pacienții cu fibrilație atrială.
4. Meritul lucrării este acela de a demonstra ca terapia cu CPAP reduce inflamația sistemică asociată SASO, evaluată în această lucrare prin analiză coeficientului de variație al dimensiunii eritrocitare (RDW: lărgimea distribuției eritrocitare), ducând astfel la diminuarea riscului cardiovascular global.
5. Utilizarea CPAP are un impact pozitiv asupra profilului lipidic (scăderea valorilor trigliceridelor) indicând o contribuție importantă a acestei terapii în ameliorarea anomaliilor metabolice asociate SASO, până în prezent în literatură de specialitate fiind menționată doar scăderea valorilor colesterolului total în rândul acestor pacienți.

Bibliografie

1. Johan Verbraecken. Obstructive sleep apnoea:epidemiology and risk factors. ERS Sleep Handbook 2013:25-28
2. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults.JAMA. 2004;291(16):2013
3. Friedman O, Logan AG.The price of obstructive sleep apnea-hypopnea: hypertension and other ill effects. Am J Hypertens. 2009 May;22(5):474-83.
4. Chee Yuan Ng, Tong Liu, Michael Shehata et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. Am J Cardiol 2011;108:47–51.
5. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. Am Coll Cardiol. 2013;62(4):300-5.
6. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. American journal of respiratory and critical care medicine 160.4 (1999): 1101-1106.
7. <http://www.idf.org/sleep-apnoea-and-type-2-diabetes> (vizitat in ianuarie 2017)
8. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T.. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. Archives of internal medicine 165.4 (2005): 447-452.
9. Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. Annals of Thoracic Medicine. 2010;5(1):10-17
10. <http://www.acc.org/about-acc/press-releases/2015/04/20/14/53/atrial-fibrillation-recurrence-lower-with-sleep-apnea-treatment>
11. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P. Metabolic syndrome and sleep apnea. Hippokratia. 2008;12(2):81-86.
12. Camelia Diaconu, Giorgiana Dediu. Sleep apnea syndrome and cardiovascular risk. Archives of the Balkan Medical Union, iunie 2016, vol. 51, nr. 2:205-208.
13. Czupryniak L, Loba J, Pawlowski M, Nowak D, Bialasiewicz P. Treatment with continuous positive airway pressure may affect blood glucose levels in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep. 2005 May;28(5):601-3.

14. Xu H, Yi H, Guan J2, Yin S. Effect of continuous positive airway pressure on lipid profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014 Jun;234(2):446-53
15. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, Bradley TD. "Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex." *European Respiratory Journal* 21.2 (2003): 241-247
16. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçüker F, Ayyıldız SN, Çankaya S. Evaluation of the Association of Sleep Apnea-Related Systemic Inflammation with CRP, ESR, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2015;21:477-481.
17. Baessler A, Nadeem R. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis *J Inflamm (Lond)*. 2013 Mar 22;10:13.

LISTĂ LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

Lista cu articole, lucrări publicate la congrese naționale și internaționale , cursuri creditate EMC , capitole de carte pe tema tezei de doctorat și participări la diferite manifestări științifice pe această tema

ARTICOLE, LUCRĂRI PUBLICATE LA CONGRESE NAȚIONALE ȘI INTERNĂȚIONALE ȘI CAPITOLE DE CARTE

1. **Giorgiana Dediu**, Ștefan-Dumitrache Rujinski, Răzvan Lungu, Sabina Frunză, Camelia Diaconu, Daniela Bartoș, Miron Alexandru Bogdan. Positive pressure therapy în patients with cardiac arrhythmias and obstructive sleep apnea. *Pneumologia (The Journal of the Romanian Society of Pneumology)* 2015, vol. 64, no 1:18-22. ISSN 2067-2993
2. **Giorgiana Dediu**, Patricia Dragomir, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Camelia Diaconu ,Alice Bălăceanu, Ion Dina, Miron Bogdan.The effect of continuous positive airway pressure on blood pressure în patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Archives of the Balkan Medical Union.* vol. 52, no. 4, pp. 430-433 December 2017.ISSN 1584-9244.
3. **Giorgiana Dediu**, Alice Bălăceanu, Camelia Diaconu, Gh. Aron, Ion Dina, Ștefan Dumitrache-Rujinski, Miron Bogdan. Recurența fibrilației atriale tratate prin ablație pe cateter la pacienții cu sindrom de apnee în somn obstructiv. *Medicină Interna* 2016, Vol. XIII, nr 2:17-21. ISSN 1220-5818
4. **GN Dediu**, A Bălăceanu, MĂ Iancu, G Aron, S Rujinski, M Bogdan, I Dina, C Diaconu. Continuous positive airway pressure (CPAP) effect on blood pressure în patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *European Journal of Heart Failure* 2017, vol. 19, Supplement 1, P 1069. ISSN 1567-4215 (print), ISSN 1878-1314 (online). Factor de impact 4,512.
5. **G.N. Dediu**, A Bălăceanu, C. Diaconu et all. Is the severity of nocturnal hypoxemia în patients with OSAS involved în increasing blood pressure? *Journal of Hypertension* 35:e320 · September 2017
6. **Dediu G.N.**, Bălăceanu A., Iancu M.A., Diaconu C.C. Benefits of obstructive sleep apnea treatment în patients with heart failure. The 21th Session of the Balkan Medical

Days, 06-08 October 2017, Sofia, Bulgaria. Archives of the Balkan Medical Union, volume 52, supplement 1, October 2017. ISSN 1584-9244.

7. Camelia Diaconu, **Giorgiana Dediu**. Sleep apnea syndrome and cardiovascular risk. Archives of the Balkan Medical Union, iunie 2016, vol. 51, nr. 2:205-208. ISSN 0041-6940
8. Camelia Diaconu, **Giorgiana Dediu**, Mădălina Ilie, Mihaela Adela Iancu. Hipertensiunea arterială rezistentă și sindromul de apnee în somn. Revista Medicală Română, 2015, vol. LXII, nr. 4:381-384. ISSN 1220-5478, 2069-606X(e)
9. C Diaconu, D Berceanu, D Bucur, **GN Dediu**, MA Iancu. Atrial fibrillation în patients with heart failure. European Journal of Heart Failure 2017, vol. 19, Supplement 1, P 1052. ISSN 1567-4215 (print), ISSN 1878-1314 (online). Factor de impact 4,512. Heart Failure Congress organized by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC), 4th World Congress on Acute Heart Failure, 29 aprilie – 2 mai 2017, Paris, Franța.
10. C Diaconu, D Berceanu, D Bucur, D Belciu, **GN Dediu**, MĂ Iancu, AR Zaki. Sleep apnea syndrome în patients with heart failure. European Journal of Heart Failure 2017, vol. 19, Supplement 1, P 1815. ISSN 1567-4215 (print), ISSN 1878-1314 (online). Factor de impact 4,512. Heart Failure Congress organized by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC), 4th World Congress on Acute Heart Failure, 29 aprilie – 2 mai 2017, Paris, Franța.
11. Alice Bălăceanu, Mihaela Fronea, Camelia Diaconu, Claudia Despan, Adriana Diaconu, Gheorghiiță Aron, Ion Dina, **Giorgiana Dediu**. Clinical characteristics of hospitalized male patients with acute decompensated heart failure and obstructive sleep apnea syndrome. 14th Internațional Symposium „Acad. Tasho Tashev”, Nutrition and Obesity, 4-6 septembrie 2015, Albena, Bulgaria.
12. **Giorgiana Dediu**, Camelia Diaconu. Capitolul „Metode diagnostice pentru sindromul de apnee în somn”. În „EXPLORĂRI FUNCȚIONALE ÎN MEDICINĂ INTERNĂ”, coordonator Camelia Diaconu. Editura ALL, București, 2016. ISBN 978-606-587-417-6

3 citări pt articolul: Giorgiana Dediu, Ștefan-Dumitrache Rujinski, Răzvan Lungu, Sabina Frunză, Camelia Diaconu, Daniela Bartoș, Miron Alexandru Bogdan. Positive pressure

therapy în patients with cardiac arrhythmias and obstructive sleep apnea. *Pneumologia* (The Journal of the Romanian Society of Pneumology) 2015, vol. 64, no 1:18-22. ISSN 2067-2993

1. Christos A. Goudis et all. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implication. *International Journal of Cardiology*(230) 2017 293-300
2. Arthur R. Menezes , Carl J.Lavie et all. Lifestyle modification în the prevention and treatment of atrial fibrillation. Valabil online pe www.sciencedirect.com
3. Azfar B. Sheikh , Jamie R. Felzer et all. Evaluating the benefits of home -based management of atrial fibrillation: current perspective.Pragmatic and observațional research 2016:7 41-53

Manifestări științifice și cursuri pe tema tezei de doctorat

1. Cursul ”Polygraphy Advanced Scoring” ,13-14 noiembrie 2014, București.
 2. Conferință Națională de Somnologie, Ediția a VI-a, 11-13 iunie 2015, Brașov.
 3. Curs de Medicină a Somnului” De la diagnostic la Tratament în Sindromul de Apnee în Somn Obstructiv”-Ediția I ,14 Decembrie 2015, București
 4. Cursul “Obezitate- Sindrom de apnee în somn-boli cardiovasculare: o triada cu risc vital”, 6 iunie, 2016, Amară
 5. Competența de Somnologie-modulul I(2017)
-
1. Cursul “Sindromul de apnee în somn”-curs online creditat cu 18 credite EMC ,finalizat în 22 februarie 2017
 2. Apnee în somn și comorbidități-cazuri clinice comentate, 16 martie 2017

Lector invitat la cursuri cu credite EMC:

1. “Sindromul de apnee în somn și comorbiditățile sale”, mai 2016, Rosiorii de Vede
2. “Sindromul de apnee în somn și bolile cardiologie: o asociere nefastă”,Zilele medicale ale Spitalului Municipal de Urgență Moinești, ediția XI-a, 7-9 iulie 2016