

**UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE
DR CAROL DAVILA**

TEZĂ DE DOCTORAT – REZUMAT

**CONTRIBUȚIA SINDROMULUI DE APNEE ÎN SOMN
LA DEZVOLTAREA SINDROMULUI METABOLIC**

Conducător științific

Prof. Dr. Constantin Bâră

Doctorand

Dr. Roșulescu Răzvan

CUPRINS

1. INTRODUCERE ÎN TEMATICĂ.....	3
2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	4
3. STATISTICĂ.....	10
4. REZULTATELE STUDIULUI.....	11
5. CONCLUZII.....	25
6. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	27
7. LISTĂ DE ABREVIERI.....	28

1. INTRODUCERE ÎN TEMATICĂ

Sindromul metabolic a fost introdus în literatura medicală de către medicul suedez Eskil Kylin (1889-1975) ce a descris un grup de condiții patologice incluzând nivele crescute ale glicemiei, valori tensionale crescute, obezitate și valori crescute ale acidului uric seric ce pot determina artropatie gutoasă. [1]

Sindromul metabolic este asociat cu creșterea riscului unor patologii precum boala coronariană ischemică cu toate formele clinice de exprimare a acesteia de la angina pectorală stabilă până la infarctul miocardic cu supradenivelare persistentă de segment ST, diabetul zaharat tip 2, boala cerebrovasculară predominant accidentul ischemic tranzitoriu și accidentul vascular cerebral ischemic, steatoza hepatică alcoolică și non-alcoolică, sindromul ovarului polichistic și sindromul de apnee în somn. [1]

În teza “The Role of Insulin Resistance in Human Disease” a lui Reaven în 1988, a evidențiat o corelație cu semnificație statistică între hipertensiunea arterială esențială, alterarea profilului lipidic cu HDL-colesterol scăzut și trigliceride crescute, rezistență crescută la insulină.

Această asociere a fost denumită de către autor sindrom X. [1]

În România prevalența sindromului metabolic este de circa 44% în rândul bărbaților și 45% în rândul femeilor. [2]

Din punct de vedere al epidemiologiei bolilor netransmisibile analiza statistică evidențiază o dublare a morbi-mortalității cardiovasculare, o creștere de peste 5 ori de dezvoltare a diabet zaharat tip 2. [2]

De asemenea în populația României există o creștere a prevalenței elementelor constitutive ale sindromului metabolic precum obezitatea abdominală a cărei prevalență este de 20%, a hipertensiunii arteriale esențiale de 49% conform studiului SEPHAR III, a hipercolesterolemiei de 47%. [3]

Sindromul de apnee în somn este o condiție patologică caracterizată prin episoade de reducere intermitentă a fluxului respirator în timpul somnului rezultând perioade de hipoxie și hipoxemie ce pot conduce la complicații cardiovasculare, cardiometabolice și neurocognitive. [4]

Incidența și prevalența acestui sindrom este în strânsă conexiune cu excesul ponderal coexistând cu patologii ce fac parte din sfera sindromului metabolic. În aproximativ 20% dintre cazuri există o asociere între sindromul metabolic și sindromul de apnee în somn. [5]

În literatura internațională de specialitate majoritatea studiilor longitudinale conduse evidențiază o interrelație patogenică între cele două sindroame relevând o posibilă potențare a riscului de morbiditate cardiovasculară prin asocierea dintre cele două. [6]

Nivelul de interrelație dintre apneea în somn și sindromul metabolic este un subiect de actualitate științifică cu multiple controverse patologice, fiziopatologice și de prognostic care

vor putea fi elucidate în studiile actuale și viitoare completând astfel bagajul informațional din prezent.

Din punct de vedere epidemiologic în Europa Centrală și de Vest, precum și în Statele Unite ale Americii incidența sindromului de apnee în somn este estimată la aproximativ 5-8%, cu o prevalență mai mare la populația de gen masculin. [7]

Datorită importanței majore pe care aceste două sindroame le prezintă în secolul 21 precum și impactului asupra morbidității cardiovasculare la nivelul societăților dezvoltate și în curs de dezvoltare din punct de vedere socio-economic a fost compilat și realizat acest studiu ce continuă trendul european de control al prognosticului și ameliorarea acestuia prin scăderea mortalității de cauză cardiovasculară.

2. MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul prezentat este unul clinic, prospectiv, longitudinal ce are drept obiectiv principal evidențierea contribuției sindromului de apnee în somn la prognosticul, evoluția și morbiditatea cardiovasculară la pacienții cu sindrom metabolic.

Studiul s-a desfășurat în cadrul Institutului Național de Endocrinologie C.I.Parhon în cadrul Laboratorului de Somnologie.

Designul acestui studiu a fost reprezentat de formarea a 2 loturi de pacienți astfel:

- lot martor - reprezentat de pacienți cu sindrom metabolic fără elemente ale sindromului de apnee în somn
- lot de studiu - reprezentat de pacienți cu sindrom metabolic și sindrom de apnee în somn de severitate variabilă

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea apariției evenimentelor cardiovasculare majore definite prin prezența anginei pectorale instabile, a infarctului miocardic fără supradenivelare de segment ST și cu supradenivelare de segment ST la pacienții cu sindrom metabolic izolat comparativ cu pacienții care asociază la sindromul metabolic, apnee în somn cu grade variate de severitate precum și apariția aritmiilor ventriculare maligne la cele două loturi de pacienți.

Ca **obiective secundare** avem în vedere modificarea parametrilor clinici, biologici și funcționali reprezentați de tensiunea arterială, glicemia a jeun, colesterolul seric total, LDL-colesterolul, HDL-colesterolul, trigliceride serice, proteina C reactivă high sensitivity, TSH seric, free T4 și indicele de masă corporală la pacienții din cele două loturi la momentul includerii și la interval de 6 luni de la acesta.

În acest scop au fost selectați în mod consecutiv pacienți ce prezentau eligibilitate prin respectarea criteriilor de includere și de excludere din prezentul studiu.

Criterii de includere în studiu sunt reprezentate de:

- prezența criteriilor de definiție a sindromului metabolic reprezentate de cel puțin 3 din următoarele
 - valori tensionale sistolo-diastolice > 130/85 mmHg;
 - glicemie a jeun > 100 mg/dl
 - circumferința abdominală > 95cm (B), > 80cm (F)
 - Trigliceride > 150mg/dl
 - HDL-colesterol < 40mg/dl (B); < 50mg/dl (F)
- vârsta peste 18 ani
- absența statusului de graviditate
- absența etiologiilor reno-vasculare, reno-parenchimatoase, endocrine, genetice ale hipertensiunii arteriale
- absența dislipidemiei familiale
- absența patologiei tiroidiene preexistente
- absența medicației cu viza endocrinologică preexistente
- absența sindroamelor coronariene acute și a accidentelor vasculare cerebrale indiferent de etiologie în antecedente
- prezența capacității de înțelegere corespunzătoare a limbii române în formă verbală și scrisă
- absența patologiei din sfera psihiatrică ce determină lipsa de orientare temporo-spațială și asupra propriei persoane a pacientului inclus în studiu precum și lipsa autonomiei decizionale

Criteriile de excludere din studiu sunt reprezentate de:

- vârsta sub 18 ani
- prezența patologiei din sfera endocrinologică tiroidiană preexistentă
- prezența hipertensiunii arteriale secundare de cauză reno-vasculară, reno-parenchimatoasă, endocrină, genetică
- starea de graviditate
- prezența dislipidemiei familiale
- prezența de sindroame coronariene acute sau accidente vasculare cerebrale indiferent de etiologie în antecedente
- absența criteriilor de definiție ale sindromului metabolic conform definiției ATP III
- refuzul semnării voluntare a consimțământului informat după informarea în prealabil pe cale verbală și scrisă asupra obiectivelor studiului, designului acestuia, duratei și metodologiei specifice
- lipsa înțelegerii semantice a limbii române în formă orală și/sau scrisă
- patologie din sfera psihiatrică ce determină lipsa de orientare temporo-spațială și asupra propriei persoane a pacientului inclus în studiu precum și lipsa autonomiei decizionale

- prezența bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPOC), insuficiență cardiacă cronică clasa III-IV NYHA și alte cauze patologice de hipoxie.

Menționăm că studiul respectă toate normele de etică naționale și internaționale în vigoare fiind conform cu toate cerințele stipulate în cadrul Declarației de la Helsinki.

Toți pacienții incluși în studiu au beneficiat de evaluare clinică reprezentată de anamneză și examen clinic complet pe aparate și sisteme pentru a fi evaluate criteriile de includere în studiu, antecedentele heredo-colaterale și personale patologice cu accent asupra factorilor de risc cardiovasculari și metabolici.

Principalele elemente clinice și antropometrice studiate au fost reprezentate de:

- vârstă
- gen
- greutate
- înălțime
- circumferință abdominală
- valori tensionale arteriale sistolo-diastolice
- scorul Epworth în urma completării scalei cu același nume

Greutatea corporală a fost determinată folosindu-se un cântar electronic omologat pentru toți pacienții incluși în studiu cu marja de eroare de 100g. Înălțimea a fost determinată cu ajutorul unei scale metrice de perete, personal de către investigator pentru fiecare participant la studiu.

Greutatea și înălțimea astfel obținute au fost folosite pentru determinarea indicelui de masă corporală conform formulei lui Du Bois pacienții incluși în studiu fiind subîmpărțiți în funcție de acesta astfel:

- la un IMC < 25 kg/m² – normoponderali
- la un IMC între 25 – 29.9 kg/m² – supraponderali
- la un IMC între 30 – 34.9 kg/m² – obezitate grd. I
- la un IMC între 35 – 39.9 kg/m² – obezitate grd. II
- la un IMC peste 40 kg/m² – obezitate grd. III sau morbidă

Circumferința abdominală a fost evaluată prin folosirea unui metru flexibil de tip cordon fiind poziționat la nivel periombilical. Valorile tensionale arteriale au fost evaluate cu pacientul în decubit dorsal după un interval de 30 minute de la ultimul efort fizic depus la ambele membre superioare utilizându-se în acest scop un tensiometru manometric omologat și verificat metrologic cu manșetă tensională aplicată la nivel brahial. Valoarea tensională înregistrată în baza de date a fost cea mai mare valoare decelată după evaluarea tensională bibrahial.

Scorul Epworth a fost obținut și înscris în baza de date a studiului după completarea chestionarului scalei Epworth.

Scorul Epworth obținut în urma chestionarului cu același nume se utilizează în cele mai multe studii de somnologie și medicină respiratorie pentru aprecierea clinică a suspiciunii de apnee în somn.

Chestionarul este constituit dintr-o serie de 8 întrebări la care pacientul trebuie să estimeze șansa de a adormi pe parcursul acestor activități sau evenimente. Răspunsurile acordate de către pacient sunt sub formă numerică de la 0 la 3.

Semnificația răspunsurilor este:

- 0 – nicio șansă de a adormi pe parcursul acestei activități;
- 1 – mici șanse de a adormi pe parcursul acestei activități;
- 2 - șanse medii de a adormi pe parcursul acestei activități;
- 3 – mari șanse de a adormi pe parcursul acestei activități.

Astfel valorile scalei de somnolență Epworth pot varia de la un minim de 0 puncte la un maxim de 24 puncte.

Se consideră ca și valoare prag de la care se poate suspiciona o tulburare în fiziologia somnului un scor mai mare sau egal de 10 puncte, în timp ce un scor care atinge sau depășește 18 puncte să indice cu un mare grad de probabilitate apnee în somn.

Important de reținut este faptul că toate întrebările din conținutul chestionarului se referă la evenimente statice.

Cele 8 întrebări din scala de somnolență Epworth/Epworth sleeping scale (ESS) sunt reprezentate de:

„Precizați dacă adormiți în următoarele situații”:

1. Stând și citind?
2. Uităndu-va la televizor?
3. Stând inactiv într-un loc public (teatru, film, întrunire etc.)?
4. Ca pasager în mașină (mers o ora neîntrerupt)?
5. Întins pe pat după-amiaza pentru a vă odihni?
6. Stând și vorbind cu cineva?
7. Stând liniștit după ce ați mâncat fără a consuma alcool?
8. În mașină, dacă s-a oprit câteva minute?

Pacienții au beneficiat de un bilanț de explorări biologice hematologice și biochimice efectuate în cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central produsul biologic folosit fiind reprezentat de sângele venos periferic obținut prin puncție venoasă în status a jeun cu acordul pacientului obținut în prealabil.

Din bateria de teste paraclinice au fost selectate pentru studiu următoarele:

- Colesterolul seric total
- LDL – colesterol
- HDL – colesterol
- Trigliceride serice

- Glicemie serică a jeun
- Proteina C reactivă high sensitive
- TSH seric
- Free T4 seric

După includerea în studiu și evaluarea clinico-paraclinică descrisă mai sus, după completarea scalei de estimare a gradului de somnolență la evenimente statice Epworth, toți pacienții au beneficiat de studiu polisomnografic complex care s-a desfășurat în cadrul Laboratorului de Polisomnografie a Institutului Național de Endocrinologie C.I.Parhon și la Institutul Național de Aeronautică și Medicină Aerospațială.

Studiul somnologic a fost efectuat în intervalul nocturn cu durată între 6 și 9 ore somnul fiind spontan și nu indus. În timpul polisomnografiei clasice se monitorizează electroencefalograma, fluximetria nazală și orală, saturația oxigenului determinată prin pulsoximetrie, electrocardiograma de suprafață continuă și electromiograma la nivelul musculaturii periferice.

În studiul nostru pentru evaluare au fost utilizate fluximetria oro-nazală, saturația oxigenului determinată prin pulsoximetrie periferică și electrocardiograma de suprafață continuă pe 3 canale. Electroencefalograma a fost folosită exclusiv pentru obiectivarea instalării somnului și pentru excluderea episoadelor de apnee în stare de veghe.

După ce pacienții incluși în studiu au beneficiat de evaluare polisomnografică, în funcție de rezultatul acesteia secundar indicelui apnee-hipopnee au fost subîmpărțiți în pacienți fără sau cu sindrom de apnee în somn.

Definirea criteriilor de apnee și hipopnee pentru diagnosticul pozitiv al sindromului de apnee în somn s-au făcut după Asociația Americană pentru Studiul Somnului.

Hipopneea reprezintă reducerea cu peste 49% a fluxului la nas și gura pe o durată mai mare de 10 secunde sau reducerea cu peste 4% a saturației în oxigen.

Apneea reprezintă reducerea cu peste 90% a fluxului la nas și gura pe o durată mai mare de 10 secunde sau reducerea cu peste 9% a saturației în oxigen.

Indexul apnee-hipopnee este definit ca numărul de episoade de apnee și hipopnee pe oră, fiind utilizat ca indicator al prezenței și severității apneei în somn.

Severitatea sindromului de apnee în somn a fost evaluată în urma indexului apnee-hipopnee astfel:

- forma ușoară a sindromului de apnee în somn prezintă un index apnee-hipopnee cuprins între 5 și 15
- forma moderată a sindromului de apnee în somn prezintă un index apnee-hipopnee cuprins între 16 și 30

- forma severă a sindromului de apnee în somn prezintă un index apnee-hipopnee peste 30

Conform Asociației Americane de Somnologie la normal pot exista până la 4 episoade de apnee sau hipopnee pe oră de somn.

După evaluarea clinică, paraclinică și somnologică, pacienții incluși în studiu au fost distribuiți în 2 loturi:

- lotul A/(1) - folosit ca și martor a fost reprezentat de pacienți cu criterii pozitive de sindrom metabolic conform clasificării ATP III și cu evaluare polisomnografică negativă pentru sindrom de apnee în somn.
- lotul B/(2) - de studiu a inclus pacienți cu criterii pozitive de sindrom metabolic conform clasificării ATP III și cu evaluare polisomnografică pozitivă pentru sindromul de apnee în somn, conform criteriilor de definiție ale Asociației Americane de Somnologie indiferent de severitatea acestuia.

După includerea consecutivă în studiu și distribuirea pacienților în cele 2 loturi de studiu și martor au fost urmăriți la un interval de 6 luni de la momentul includerii fiecărui pacient în studiu fiind apelați telefonic pentru efectuarea evaluării de control.

La 6 luni de la includere pacienții din lotul martor A au beneficiat de protocolul de evaluare clinică, antropometrică, paraclinică efectuată la momentul includerii.

La 6 luni de la includere pacienții din lotul B au beneficiat de protocolul de evaluare clinică, antropometrică, paraclinică efectuată la momentul includerii precum și de reevaluare polisomnografică cu reevaluarea indicelui apnee-hipopnee.

Astfel au fost studiate comparativ evoluția următorilor parametrii clinici, antropometrici, paraclinici și polisomnografici la pacienții din cele 2 loturi la momentul includerii și la interval de 6 luni de la acesta, pentru fiecare pacient:

- indice de masă corporală
- colesterol seric total
- LDL – colesterol
- HDL – colesterol
- trigliceride serice
- valori tensionale sistolo-diastolice
- circumferința abdominală
- glicemia serică
- proteina C reactivă
- TSH-ul seric
- Frațiunea liberă a tiroxinei
- Aritmiile cardiace evaluate prin monitorizare Holter EKG/48h
- Saturația minimă nocturnă
- Indicele apnee-hipopnee

Pacienții incluși în lotul B ce au fost diagnosticați cu sindrom de apnee în somn ce au prezentat forme severe obiectivate prin valori ale indicelui apnee-hipopnee peste 30 au beneficiat de terapie ventilatorie cu presiuni continue pozitive (CPAP) coordonată pneumologic.

Terapia cu CPAP a fost condusă la domiciliul pacienților în timpul somnului, aceasta presupunând din punct de vedere tehnic existența unui aparat de tip concentrator de oxigen și al unui sistem de eliberare a oxigenului cu presiunii pozitive față de cea prezentă în aerul atmosferic, prin intermediul unei măști aplicată facial, ce asigură o etanșeizare optimală la nivel oro-nazal.

De asemenea toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați din punct de vedere aritmic la momentul includerii în studiu și la interval de 6 luni de la acesta prin monitorizare Holter EKG menținut 48h.

Totodată a fost investigată apariția evenimentelor cardiovasculare majore la ambele loturi de pacienți pe parcursul celor 6 luni de la includerea fiecărui pacient în studiu.

Evenimentele cardiovasculare majore au fost definite cu prezența sindroamelor coronariene acute reprezentate de:

- angina pectorală instabilă
- infarctul miocardic fără supradenivelare persistentă de segment ST (infarctul miocardic subendocardic)
- infarctul miocardic cu supradenivelare persistentă de segment ST (infactul miocardic transmural)

Subgrupul de pacienți cu sindrom de apnee în somn formă severă ce a necesitat terapie cu CPAP a fost urmărit suplimentar pentru o perioadă de trei luni beneficiind de monitorizare Holter EKG pe o perioadă de 48h precum și de reevaluare polisomnografică efectuate la momentul inițierii terapiei cu CPAP și la finalul perioadei de 3 luni.

3. STATISTICĂ

Rezultatele statistice au fost obținute cu ajutorul formulelor de calcul statistice din programele Microsoft Excel, Epi Info și StatView fiind luată în considerare pentru semnificația statistică o marjă a valorii p de < 0.05 cu interval de confidențialitate de peste 95%.

4. REZULTATELE STUDIULUI

Au fost luați în studiu conform criteriilor de includere un număr total de 35 de pacienți selectați consecutiv în lotul martor A și 35 de pacienți în lotul de studiu B după obiectivarea polisomnografică a sindromului de apnee în somn.

Vârsta medie a pacienților incluși în lotul martor A a fost de 63,20 ani cu o variabilitate maximă de $\pm 9,42$ ani. Mediana vârstei pacienților incluși în lotul martor A a fost 64 ani.

Vârsta medie a pacienților incluși în lotul de studiu B a fost de 60,31 ani cu o variabilitate maximă de $\pm 8,50$ ani. Mediana vârstei pacienților incluși în lotul de studiu B a fost 59 ani.

În lotul martor A conform repartției pe genuri au fost incluși un număr total de 18 pacienți de gen masculin reprezentând 51% din lotul total și 17 pacienți de gen feminin reprezentând 49% din lotul total.

În lotul de studiu B conform repartției pe genuri au fost incluși un număr total de 27 pacienți de gen masculin reprezentând 77% din lotul total și 8 pacienți de gen feminin reprezentând 23% din lotul total.

Pacienții repartizați în ambele loturi prezintă o distribuție uniformă a elementelor patologice componente ale sindromului metabolic la debutul studiului după cum se poate vedea în reprezentare grafică de mai jos.

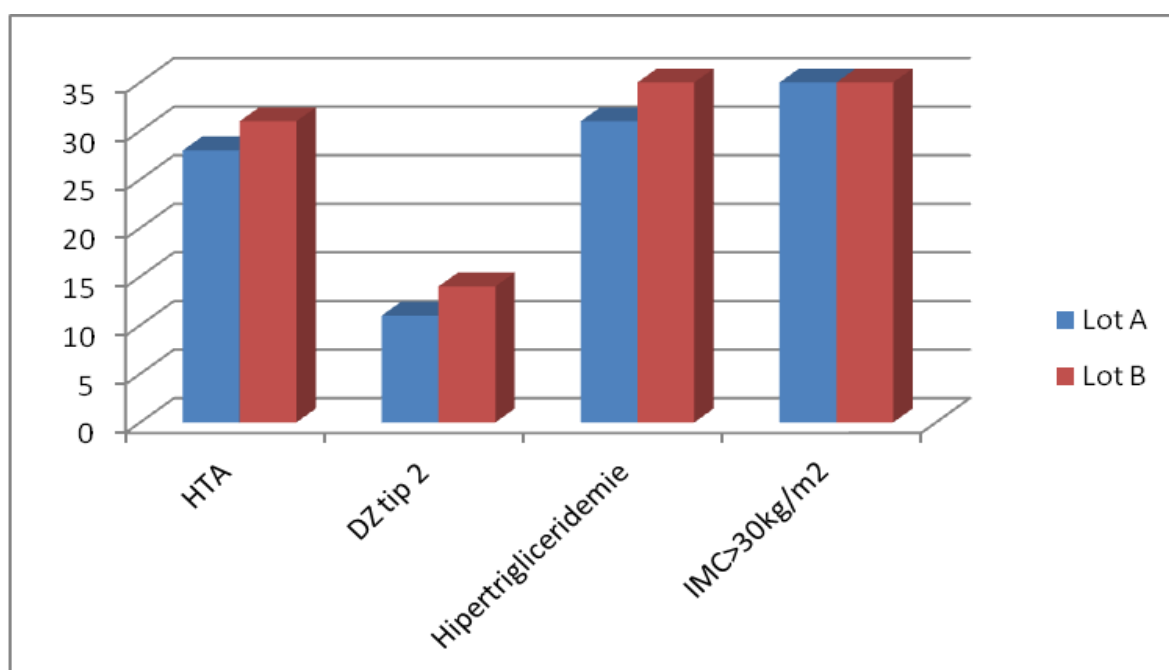


Fig 1 - Distribuția numărului de pacienți ce prezintă elementele patologice ale sindromului metabolic repartizați în cele 2 loturi martor și de studiu **la includere**

Această distribuție este extrem de relevantă din cel puțin 2 motive:

- se poate observa uniformitatea prezenței hipertensiunii arteriale esențiale, a diabetului zaharat de tip 2, a hipertrigliceridemiei și a obezității la pacienții din cele 2 loturi studiate la momentul includerii în studiu
- prin existența acestei distribuții uniforme a elementelor patologice mai sus expuse se poate aprecia cu un grad de eroare foarte scăzut răspunsul terapeutic al pacienților din cele 2 loturi studiate la momentul de 6 luni de la includere elementul de variabilitate fiind apneea în somn

În următoarea reprezentare grafică vom prezenta distribuția elementelor sindromului metabolic **la momentul controlului la 6 luni de la includere** pentru lotul martor A și pentru lotul de studiu B.

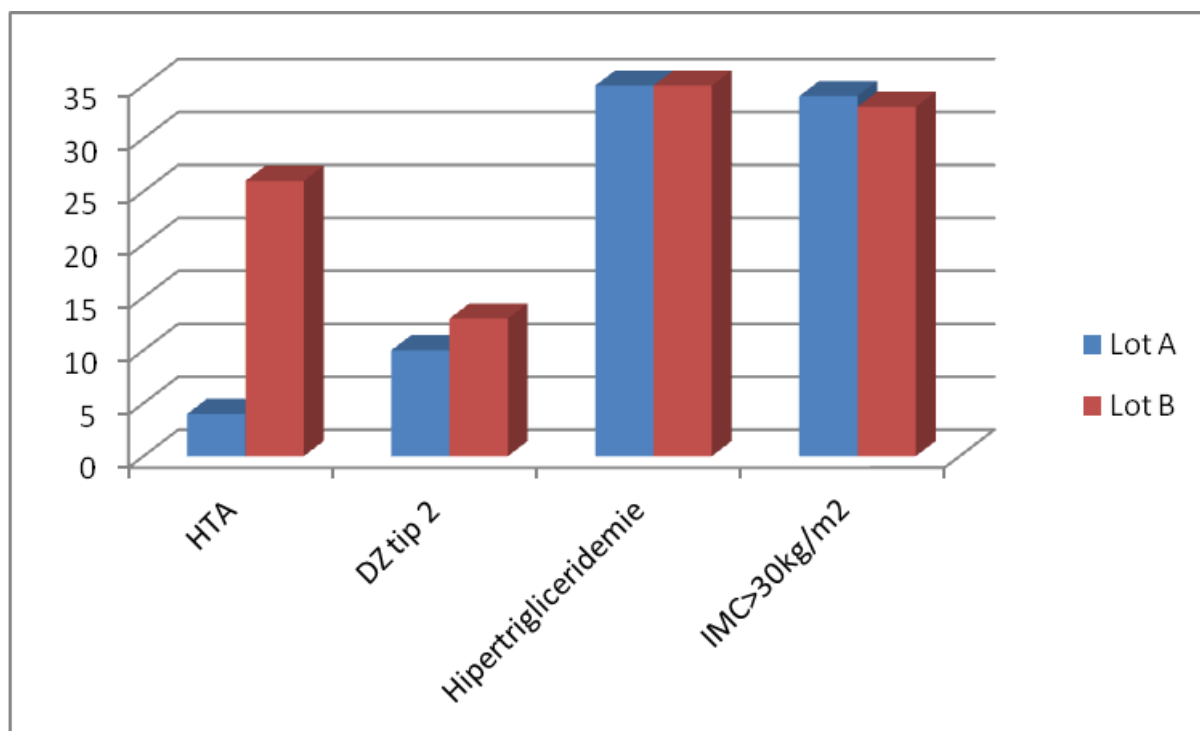


Fig 2 - Distribuția numărului de pacienți ce prezintă elementele patologice ale sindromului metabolic repartizați în cele 2 loturi martor și de studiu **la 6 luni de la includere**

Se poate observa că în timpul celor 6 luni de terapie antihipertensivă, antidiabetică, hipolipidică și a măsurilor de reducere a excesului ponderal pacienții din cele 2 loturi studiate au prezentat o responsivitate semnificativ diferită doar în cazul controlului tensional. Astfel hipertensiunea arterială esențială a fost mult mai eficient controlată terapeutic la pacienții care nu au asociat elemente ale apneei în somn în timp ce pacienții cu apnee în somn au fost rezistenți la terapia antihipertensivă.

Pentru susținerea suplimentară a acestei concluzii în următoarea reprezentare grafică prezentăm distribuția necesarului terapeutic antihipertensiv în funcție de numărul de clase terapeutice utilizate la pacienții din cele 2 loturi. Reprezentarea grafică este elocventă, ilustrând un necesar de medicație sporit la pacienții lotului B, ce asociază sindrom de apnee în somn. Cu toate că pacienții cu sindrom de apnee în somn au necesitat o terapie farmacologică antihipertensivă mai agresivă comparativ cu cei din lotul martor eficiența controlului tensional a fost mai scăzută. De menționat că aderența terapeutică obiectivată prin scoruri de complianță în urma unor chestionare de complianță a fost în grad mediu-înalt și echivalentă pentru cele 2 loturi studiate.

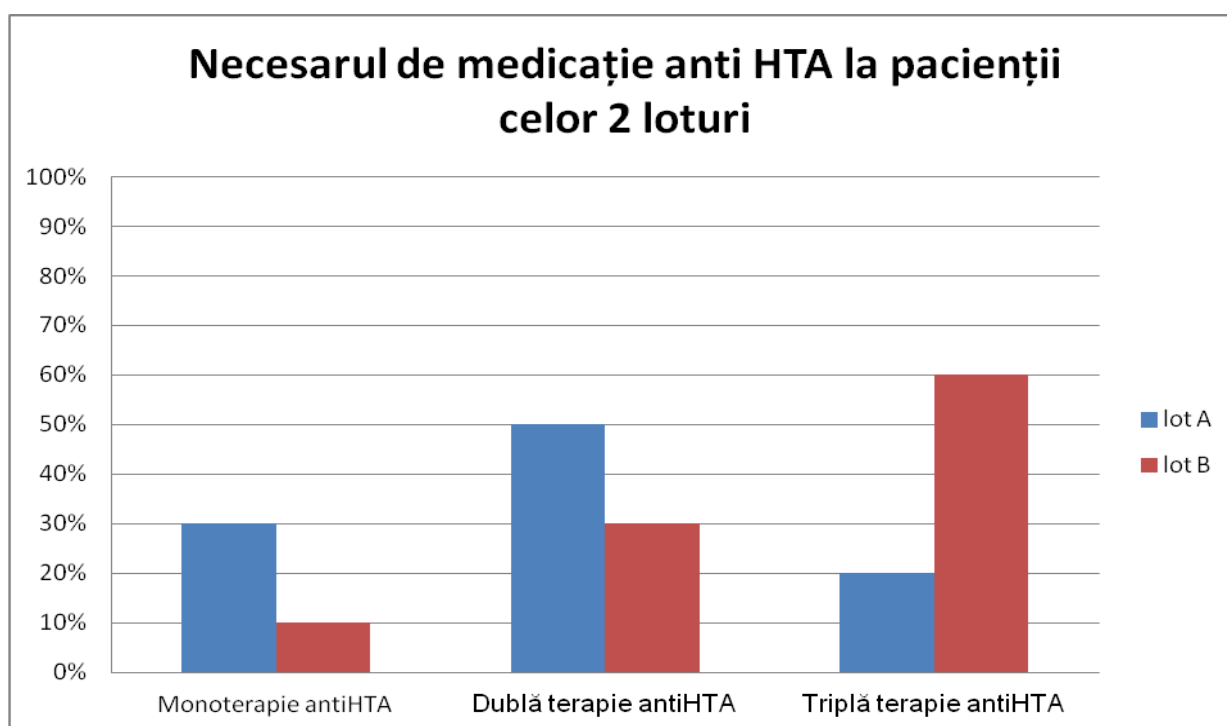


Fig 3 - Numărul de clase terapeutice antihipertensive utilizat la pacienții celor 2 loturi

Pacienții din lotul martor ce prezentau elemente ale sindromului metabolic au prezentat următoarea variabilitate a tensiunii arteriale sistolice reprezentate în graficul de mai jos determinate în condiții standard cu un aparat tensional cu manșetă brahială validat metrologic. Tensiunile arteriale sistolice au fost determinate la momentul includerii în studiu și la interval de 6 luni de la acesta.

Pacienții din lotul de studiu B - sindrom metabolic cu sindrom de apnee în somn de severitate variabilă, au prezentat următoarea variabilitate a tensiunii arteriale sistolice depictate în graficul de mai jos determinate în condiții standard cu un aparat tensional cu manșetă brahială validat metrologic. Tensiunile sistolice au fost determinate la momentul includerii în studiu și la interval de 6 luni de la acesta.

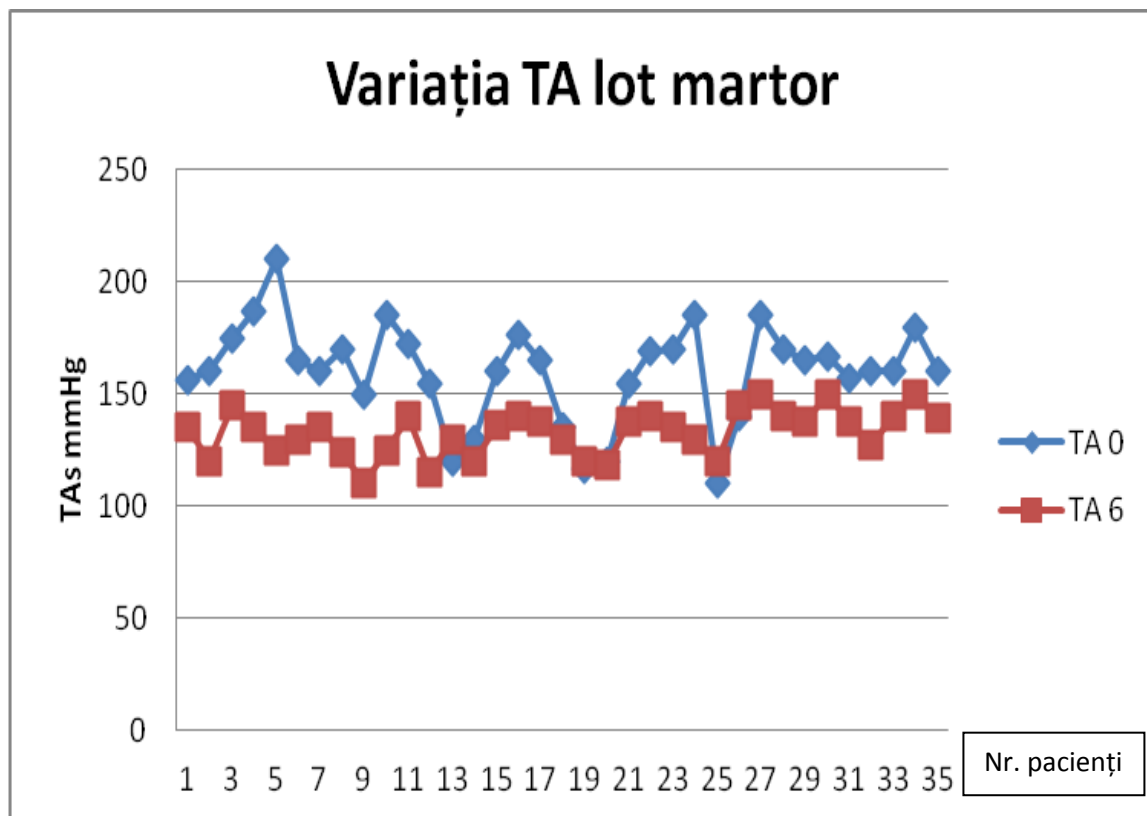


Fig 4 - **Variația tensiunii arteriale sistolice** la pacienții incluși în **lotul martor A** la momentul includerii în studiu (TA 0) și la interval de 6 luni (TA 6) ($p=0.001$)

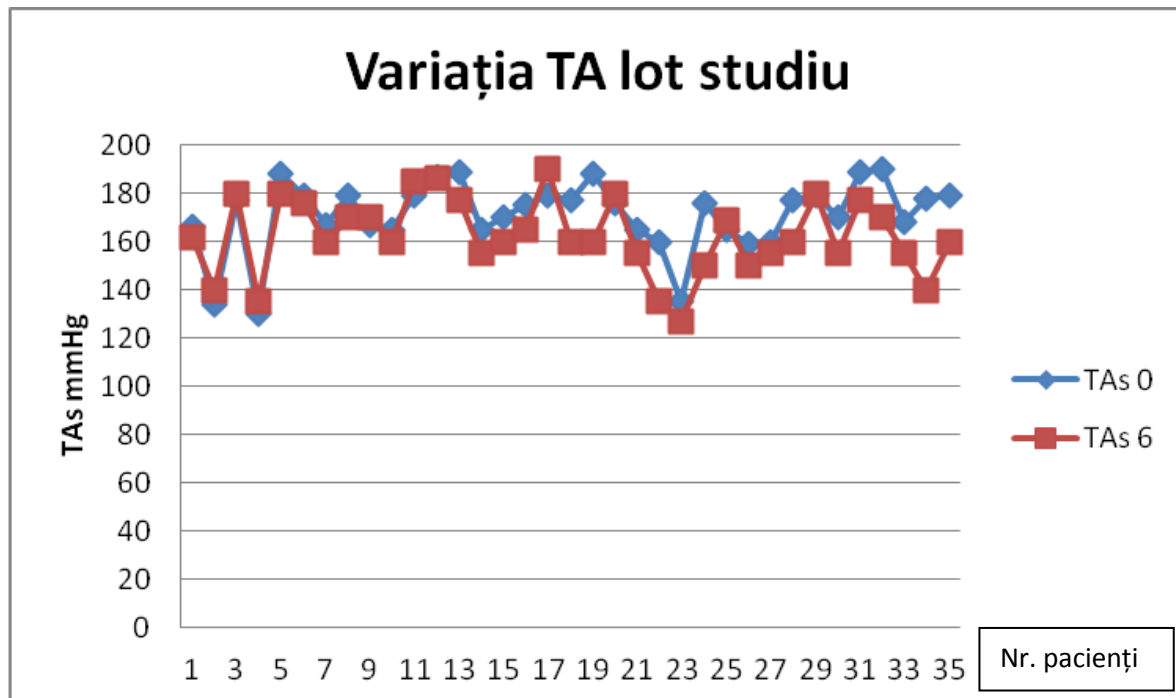


Fig 5 - **Variația tensiunii arteriale sistolice** la pacienții incluși în **lotul de studiu B** la momentul includerii în studiu (TAs 0) și la interval de 6 luni (TAs 6) ($p=0.002$)

Din graficele de mai sus se observă gradul crescut de responsivitate la terapia antihipertensivă a pacienților din din lotul A cu scăderea semnificativă hemodinamic a valorilor tensionale sistolice la interval de 6 luni de la momentul includerii. Controlul terapeutic antihipertensiv a fost deficitar indiferent de severitatea sindromului de apnee în somn cuantificat prin indicele apnee-hipopnee.

Variația valorilor glicemiei a jeun în studiul nostru a avut o dinamică semnificativ diferită între cele 2 loturi martor și de studiu. Pacienții ce prezentau diabet zaharat tip 2 din lotul martor A ca parte componentă a sindromului metabolic fără să asocieze sindrom de apnee în somn au prezentat un control glicemic bun, la interval de 6 luni hiperglicemia fiind controlată prin dietă, medicație antidiabetică orală, insulinoterapie cu eliberare prelungită sau rapidă. Acest control glicemic a avut o valoare semnificativ statistică a $p=0.03$.

Pacienții cu diabet zaharat tip 2 din lotul de studiu B ca parte componentă a sindromului metabolic ce asociau grade cu severitate variată a sindromului de apnee în somn obiectivat polisomnografic, au prezentat o scădere redusă 52% dintre aceștia având valori glicemice foarte apropiate față de cele de la includere la intervalul predefinit de reevaluare de 6 luni.

Lipsa normalizării valorilor glicemice sub terapie non-farmacologică și farmacologică – terapie cu antidiabetice orale, insulinoterapie cu eliberare prelungită și rapidă – a fost direct proporțională cu valorile indicelui apnee-hipopnee și cu severitatea sindromului de apnee în somn. Indicele de corelație a fost de 0.43 cu o valoare a $p=0.02$ indicând corelația statistic semnificativă dintre valorile glicemice crescute și dificil de controlat terapeutic și severitatea sindromului de apnee în somn.

Variația trigliceridelor serice la pacienții din lotul martor A determinate la momentul includerii și la intervalul predefinit de 6 luni a prezentat o dinamică negativă, la peste 76% dintre pacienți după terapie antihipertrigliceridemiantă cu fibrați și/sau acizi omega 3.

Această scădere a prezentat un grad înalt de semnificație statistică cu valori ale $p<0.01$ cu un indice de corelație de 0.41.

Lotul de studiu B ce asociază la sindromul metabolic și sindrom de apnee în somn a prezentat valori foarte apropiate ale trigliceridelor serice recoltate în condiții echivalente în momentul includerii în studiu și la intervalul predefinit prin protocol al reevaluării la 6 luni.

Majoritatea pacienților (78%) ce au prezentat hipertrigliceridemie serică la momentul includerii în studiu au prezentat valori extrem de apropiate de acestea la momentul reevaluării la 6 luni în ciuda aplicării terapiei farmacologice antihipertrigliceridemiante cu fibrați și/sau acizi omega 3 cu menționarea unui scor ridicat al complianței terapeutice.

Această lipsă de scădere a valorilor trigliceridelor serice la pacienții ce prezintă sindrom de apnee în somn a prezentat un grad înalt de semnificației statistică cu valoare $p=0.01$ și al indicelui de corelație Pearson $CI=0.46$ fiind pozitiv.

Valoarea colesterolului seric total recoltat în condiții standard la pacienții din lotul martor la momentul includerii în studiu și la intervalul predefinit de 6 luni după terapie hipocolesterolemiantă corect condusă cu statine potente – atorvastatină și rosuvastatină - la care pacienții au înregistrat un scor de complianță terapeutică ridicat a înregistrat o reducere semnificativă de cel puțin 50 mg/dl cu o valoare a $p=0.03$.

Colesterolul seric la pacienții din lotul de studiu cu sindrom metabolic ce au asociat și sindrom de apnee în somn, recoltat la momente și în condiții echivalente cu terapie hipocolesterolemiantă reprezentată de statine potente – atorvastatină și rosuvastatină – la care de asemenea pacienții au prezentat un scor de complianță terapeutică ridicat a prezentat o lipsă de variabilitate negativă la majoritatea pacienților – 57%.

Mai mult la 17% dintre pacienții cu apnee în somn valorile colesterolului seric total au crescut în ciuda tratamentului cu statine.

Variabilitatea colesterolului seric total la pacienții din lotul de studiu a prezentat de asemenea un grad de semnificație statistică prin valoarea $p<0.01$ și un indice de corelație de 0.40.

De asemenea și valorile lipoproteinelor cu densitatea scăzută ce transportă moleculele de colesterol (**LDL - colesterol**) au înregistrat o dinamică similară la pacienții incluși la nivelul celor 2 loturi.

Pacienții cu sindrom metabolic izolat au prezentat o scădere a valorilor de LDL-colesterol sub terapia cu statine potente având un scor de complianță terapeutică ridicat.

Această scădere în dinamică a LDL-colesterol în intervalul de terapie și monitorizare de 6 luni a fiecărui pacient din lotul martor a fost semnificativă statistic cu o valoare a $p=0.02$.

Pacienții cu sindrom metabolic și sindrom de apnee în somn asociat, în condiții echivalente de recoltare și monitorizare terapeutică, cu intervenție farmacologică cu statine potente pe perioada intervalului de 6 luni, având un scor de complianță terapeutică ridicat nu au prezentat o variație negativă a valorilor LDL-colesterol

Lipsa variabilității negative a LDL-colesterol la pacienții din lotul de studiu a fost de asemenea semnificativă statistic cu valori ale $p<0.01$ și un indice de corelație de 0.67.

Valorile HDL-colesterol determinate în condiții echivalente la momentul includerii în studiu și la intervalul predefinit pentru monitorizare de 6 luni la ambele loturi de pacienți martor și de studiu au fost similare cu cele ale LDL-colesterol fără a prezenta însă valori cu semnificație statistică – $p=0.06$.

Deși HDL-colesterol este o componentă importantă din definiția folosită atât de către clasificarea ATP III cât și IDF a sindromului metabolic scăderea izolată a HDL-colesterol în absența altor anomalii ale profilului lipidic caracterizate prin creșteri ale LDL-colesterol nu este asociată cu creșterea semnificativă a riscului cardiovascular global și a evenimentelor coronariene acute.

Atât **indicele de masă corporală** calculat conform formulei Du Bois cât și circumferința abdominală a fost evaluată în dinamică la ambele loturi de pacienți, martor și de studiu la momentul includerii și la intervalul predefinit de 6 luni.

Majoritatea pacienților (88%) din ambele loturi studiate au avut un indice de masă corporală contributiv pentru diferite grade ale obezității restul pacienților fiind supraponderali.

Indicele de masă corporală nu a prezentat o variabilitate semnificativă statistic în perioada studiată de 6 luni la pacienții cu sindrom metabolic izolat comparaiv cu pacienții cu sindrom de apnee în somn asociat sindromului metabolic.

Circumferința abdominală a avut o dinamică similară a variabilității în perioada studiată la cele 2 loturi de pacienți similară cu cea a indicelui de masă corporală.

La toți pacienții aflați în studiu a fost evaluată **proteina C reactivă de sensibilitate înaltă** atât la momentul includerii în studiu cât și la intervalul predefinit de 6 luni pentru a se observa dinamica acesteia la cele două categorii de loturi.

Toți pacienții din lotul martor cu sindrom metabolic izolat au prezentat valori ale proteinei C reactive sub 5mg/dl valoare considerată „cut off” în timp ce 68% dintre pacienții din lotul de studiu ce au asociat la sindromul metabolic apnee în somn au prezentat valori ale proteine C reactive high sensitivity peste 5mg/dl.

Mai mult decât atât, variația acestui parametru în dinamică la intervalul predefinit de 6 luni pentru fiecare pacient pentru lotul de studiu B a avut o dinamică pozitivă cu creșterea valorilor de la includerea în studiu, aceste rezultate fiind semnificative statistic având o valoare a $p < 0.001$.

Valorile proteinei C reactive de sensibilitate înaltă au fost direct proporționale cu severitatea sindromului de apnee în somn obiectivat prin indicele apnee-hipopnee.

Această relație de directă proporționalitate a fost de asemenea coroborată cu valori semnificative statistic ale $p = 0.001$ cu un indice de corelație Pearson de 0.92. Astfel cu cât apneea în somn a fost mai severă rezultând în urma studiului polisomnografic un indice apnee-hipopnee mai mare cu atât valorile proteinei C reactive de sensibilitate înaltă au fost mai crescute.

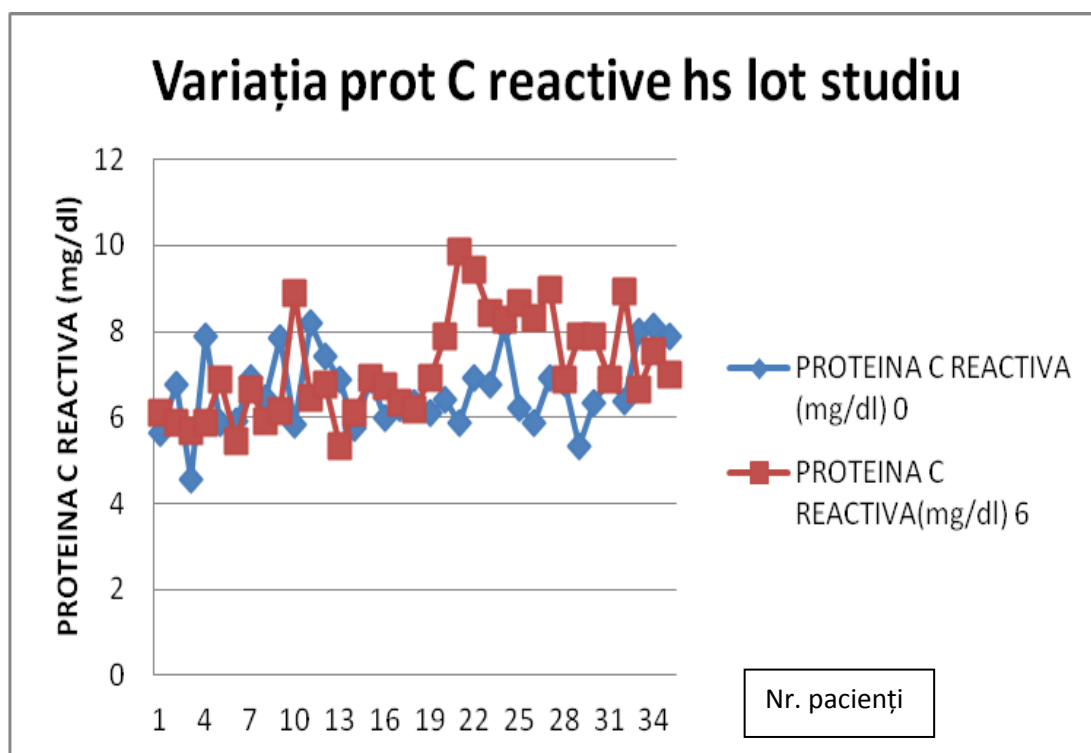


Fig 6 - Variația prot C reactive hs la pacienții incluși în **lotul B** la momentul includerii în studiu și la interval de 6 luni ($p < 0.001$)

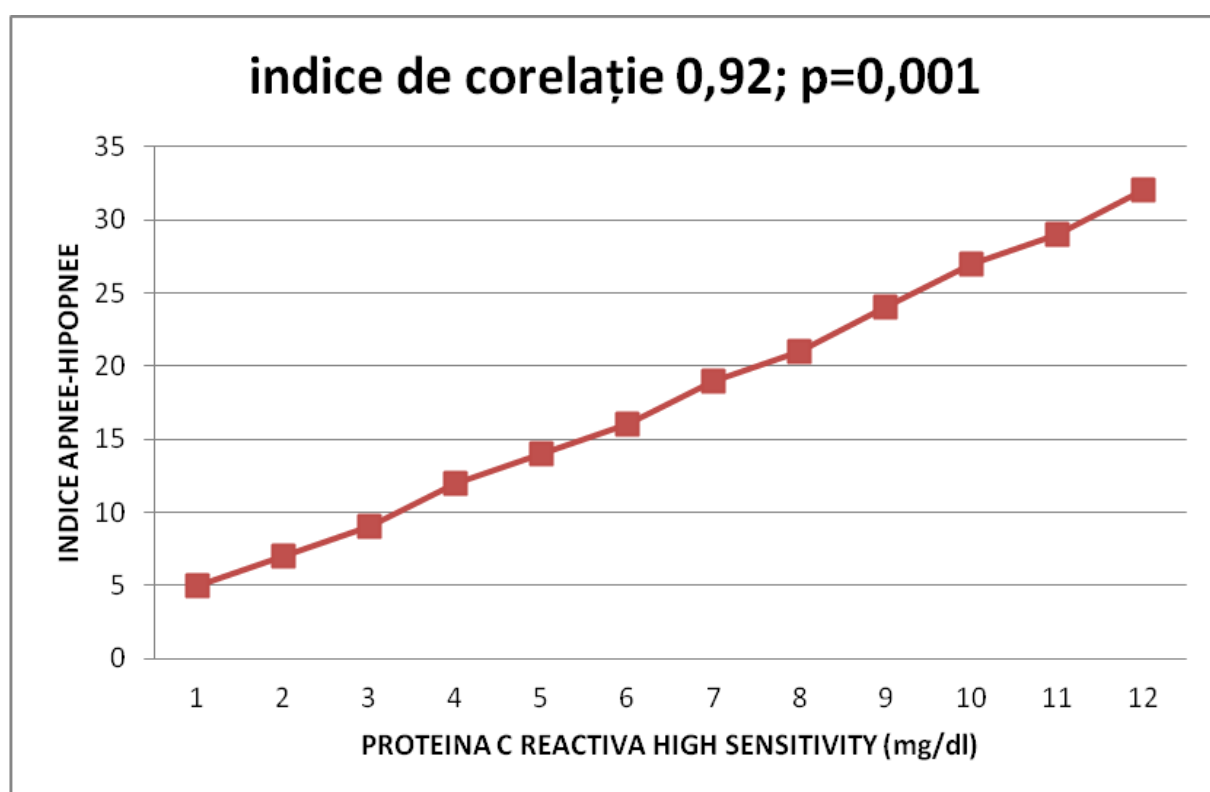


Fig 7 - Corelația dintre indicele de apnee-hipopnee și valorile proteinei C reactive de înaltă sensibilitate la pacienții din cele două loturi ($p=0.001$; indice de corelație=0.92)

Toți pacienții incluși în studiu au fost monitorizați în intervalul predefinit de 6 luni pentru apariția de evenimente cardiovasculare majore reprezentate de sindroame coronariene acute.

Patologiile cuprinse în sindroamele coronariene acute sunt reprezentate de angina pectorală instabilă, infarctul miocardic fără supradenivelare persistentă de segment ST și infarctul miocardic cu supradenivelare persistentă de segment ST.

La nivelul lotului martor format din pacienți cu elemente ale sindromului metabolic s-a înregistrat un procent de 14.28% episoade de tip angină instabilă, 2.85% infarcte fără supradenivelare persistentă de segment ST și 5.71% infarcte cu supradenivelare persistentă de segment ST.

La nivelul lotului de studiu compus din pacienți ce au prezentat sindromu metabolic asociat sindromului de apnee în somn, s-au înregistrat un procent de 11.42% episoade de tip angină instabilă, 11.42% infarcte fără supradenivelare persistentă de segment ST și 17.14% infarcte cu supradenivelare persistentă de segment ST.

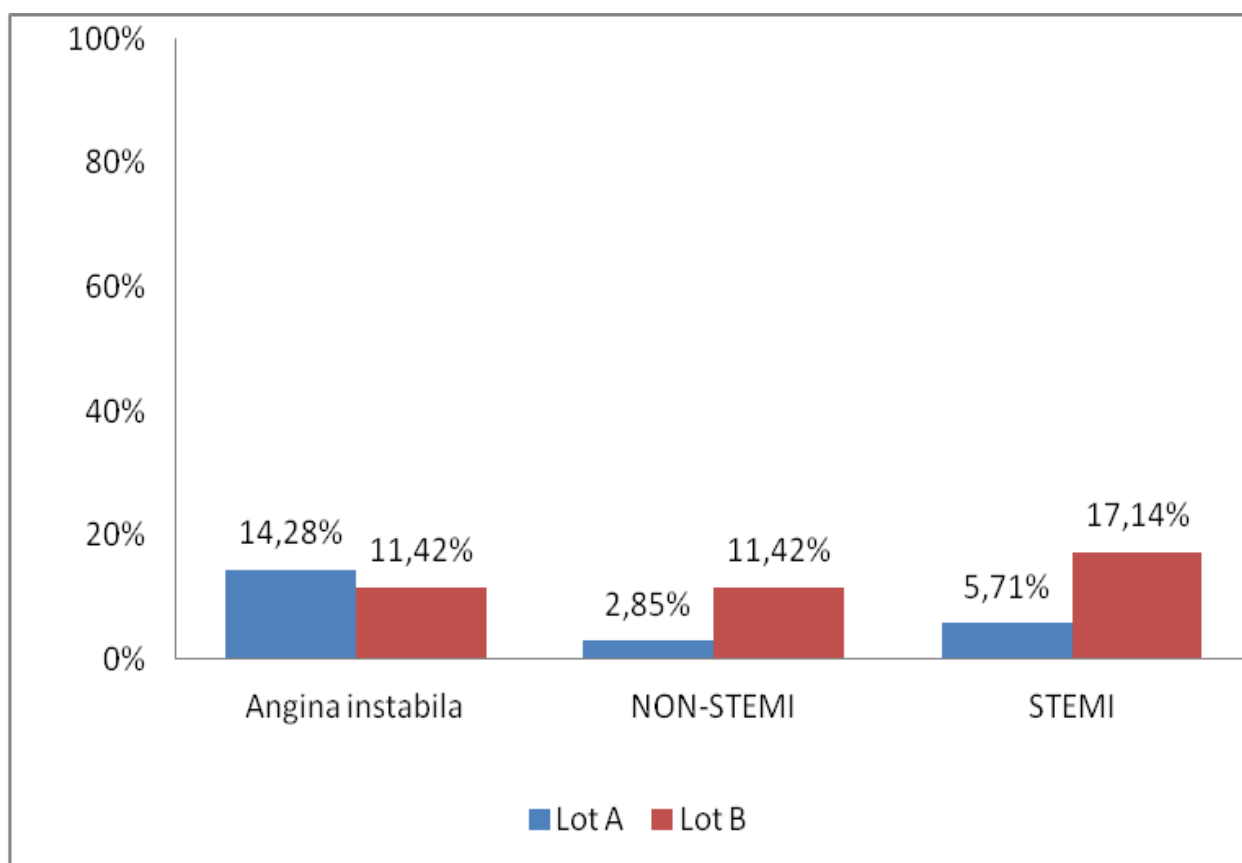


Fig 8 - Prezența evenimentelor coronariene acute la pacienții din cele 2 loturi în intervalul de 6 luni de monitorizare ($p=0.02$; indice de corelație=0.89)

Se poate observa că în timp ce în loturile de pacienți studiate prezența anginei instabile este oarecum similară, infarctele miocardice fără supradenivelare persistentă de segment ST, cele cu localizare subendocardică precum și cele cu afectare transmurală având drept consecință electrică supradenivelarea persistentă de segment ST apar cu o frecvență mai mare la pacienții ce asociază la sindromul metabolic apnee în somn.

Valorile de frecvență ale NONSTEMI și STEMI prezintă o semnificație statistică înaltă având o valoare a $p=0.02$ și un indice de corelație Pearson de 0.89.

Aceste elemente coroborate cu prezența valorilor ridicate ale proteinei C reactive de sensibilitate înaltă la lotul de studiu se poate justifica din punct de vedere fiziopatologic prin gradul accelerat al aterosclerozei sistemice cu determinări coronariene indus de către hipoxia intermitentă recurentă.

Studiul lui Kong et al a ilustrat accelerarea aterosclerozei sistemice cu determinări carotidiene la pacienții cu sindrom de apnee în somn și scăderea consecutivă a fluxului sanguin la acest nivel, având drept biomarker al microinflamației sistemice proteina C reactivă de înaltă sensibilitate. [8]

Acest aspect poate fi extrapolat și din studiul nostru având însă o altă localizare vasculară arterială semnificativă și anume cea coronariană.

În literatura internațională reagăsim numeroase studii cu rezultate similare cu cele observate de noi. Zhang și colaboratorii în 2012 ce a evidențiat faptul că incidența sindroamelor coronariene acute cu supradenivelare de segment ST este mai crescută la pacienții cu sindrom de apnee în somn, apariția acestora fiind direct proporțională cu severitatea apneei obiectivată prin indicele apnee-hipopnee. [9]

De asemenea la această categorie de pacienți complicațiile aritmice ale infarctului miocardic în perioada periinfarct și în cea postinfarct precoce sunt mult mai frecvente.

Totodată evoluția pacienților postinfarct miocardic către fenomene de insuficiență cardiacă stângă sau globală este mult mai frecventă gradul de reversibilitate al ischemiei miocardice acute fiind mult mai scăzută teritoriul miocardic necrozat având tendința de a fi semnificativ.

Perioadele în care Zhang a evidențiat o incidență mai mare de apariție a STEMI la pacienții cu sindrom de apnee în somn au fost între orele 22 și 6 acestea fiind reprezentate de intervalele orare de somn și de incidența maximă a episoadelor de hipopnee și de apnee cu hipoxie intermitentă consecutivă cu durate variabile. [10]

Acest aspect subliniază suplimentar însemnătatea ipotezei fiziopatologice a aterosclerozei sistemice accelerate de fenomenele inițiate și întreținute de către hipoxia intermitentă nocturnă din apnee în somn.

Gessner et al în 2017 a studiat impactul sindromului de apnee în somn asupra pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelare persistentă de segment ST punând în evidență o evoluție

nefastă la acești pacienți în perioada imediat postinfarct precum și la distanță față de sindromul coronarian acut. [9]

Peste 60% dintre pacienții ce au prezentat infarct miocardic cu supradenivelare persistentă de segment ST și au asociat forme cu severitate variabilă ale sindromului de apnee în somn au prezentat valori ale fracției de ejeție ventriculare stângi scăzute, în general fiind evidențiate disfuncții sistolice cel puțin moderate cu o valoare a fracției de ejeție sub 40%. [9]

Pacienții din ambele loturi studiate pe parcursul celor 6 luni de la momentul includerii în studiu au beneficiat de studii polisomnografice complete ce prezintă ca element de evaluare în componența acestora o monitorizare electrică a ritmului cardiac pe parcursul somnului de tip Holter EKG.

Monitorizările Holter EKG din timpul studiului polisomnografic au avut rezultate notabil diferite la pacienții incluși în cele 2 loturi, martor și de studiu.

Astfel pacienții cu sindrom metabolic izolat au prezentat o frecvență de apariție mai mare a aritmiei extrasistolice supraventriculare izolate, a aritmiei extrasistolice ventriculare nesistematizate și cu o frecvență foarte redusă a aritmiei extrasistolice ventriculare sistematizate prin bigeminism ventricular, trigeminism ventricular sau cuplete și triplete ventriculare.

De asemenea frecvența de apariția a aritmiilor ventriculare maligne reprezentate de tahicardia ventriculară nesustținută și susținută a fost foarte scăzut.

Rezultatele monitorizării Holter EKG la pacienții cu sindrom de apnee în somn și sindrom metabolic au fost diametral opuse.

La această categorie de pacienți frecvența aritmiilor ventriculare cu tendință la sistematizare prin bigeminism și trigeminism ventricular, cuplete și triplete ventriculare a fost cu 140% respectiv 110% mai mare decât la pacienții din lotul martor.

Apariția tahicardiei ventriculare nesustținute și susținute a fost de asemenea în favoarea pacienților cu sindrom de apnee în somn aceștia prezentând într-un procent de 14% această tulburare de ritm cardiac malignă spre deosebire de 0% la pacienții din lotul martor.

Toate aceste rezultate prezintă un grad înalt de semnificație statistică cu o valoare a $p=0.005$.

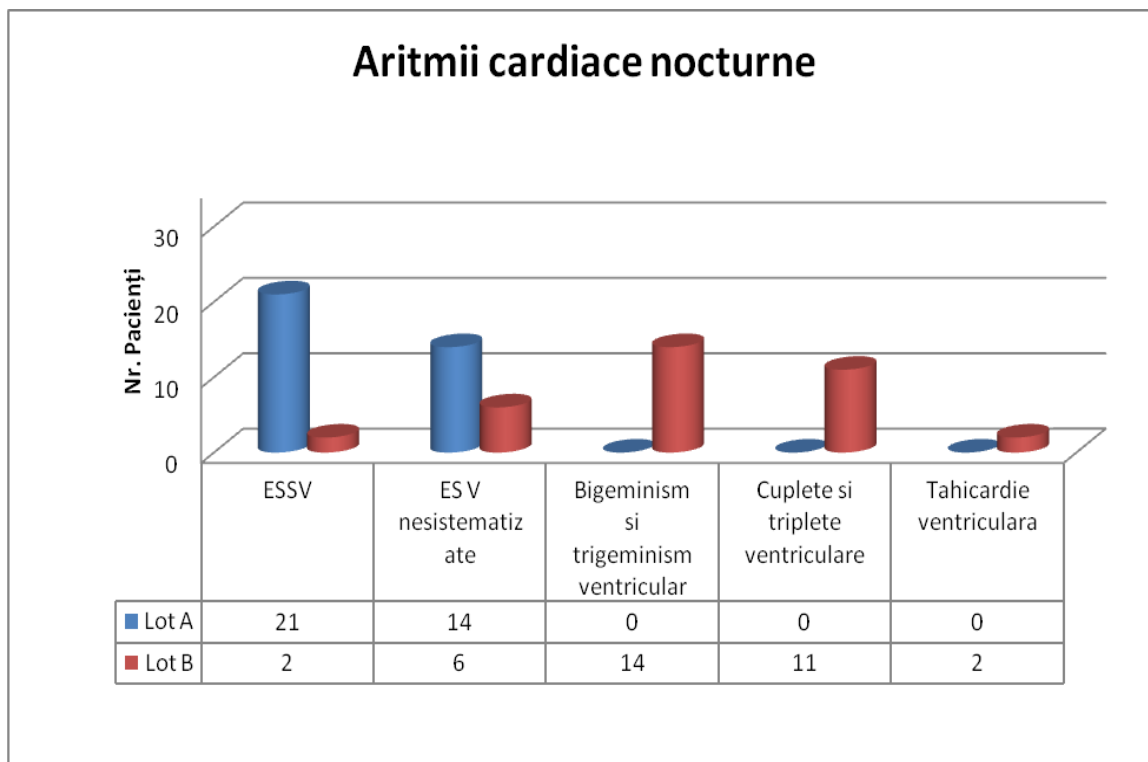


Fig 9 - Distribuția aritmiilor dominante în funcție de severitate decelate prin polisomnografie în cele 2 loturi de pacienți studiați – martor și de studiu ($p=0.005$)

Mai mult decât cele prezentate mai sus, prin regresie liniară a fost stabilită o corelație pozitivă de directă proporționalitate între severitatea aritmiilor cardiace și potențialul malign al acestora de deteriorare hemodinamică acută sau moarte cardiacă subită de etiologie aritmică și severitatea sindromului de apnee în somn prin evaluarea indicelui apnee-hipopnee.

Astfel severitatea aritmiilor cardiace și frecvența de apariție a aritmiilor cardiace cu potențial malign a fost corelată cu valoarea indicelui apnee-hipopnee direct proporțional prezentând o valoare a $p=0.002$ și al indicelui de corelație Pearson de 0.81.

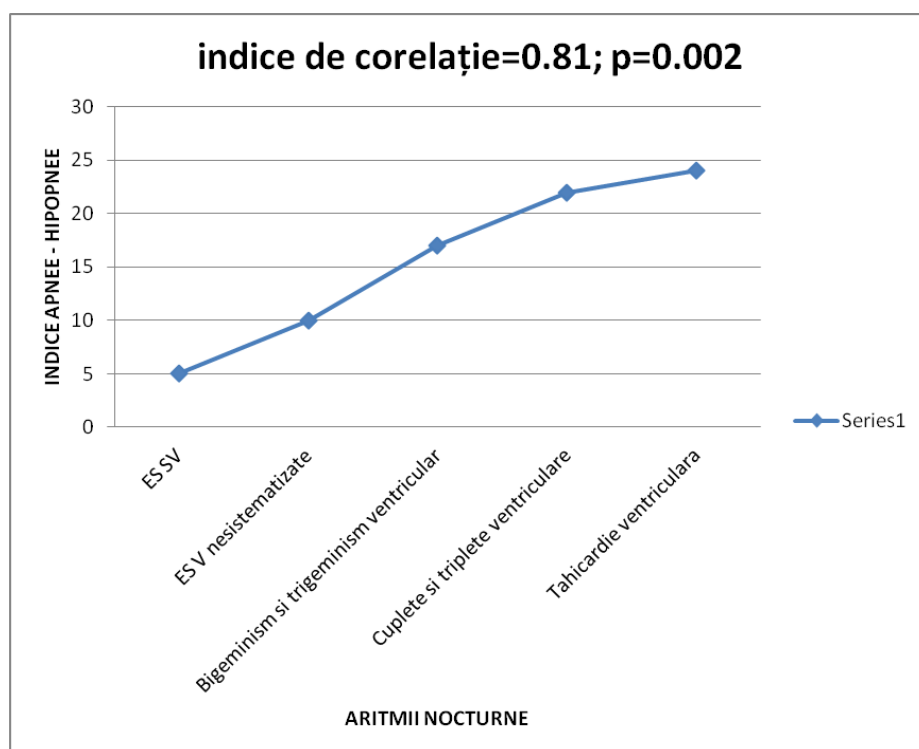


Fig 10 - Corelația aritmiilor cardiace nocturne dominante decelate polisomnografic și valoarea indicelui apnee-hipopnee la pacienții din lotul martor și din lotul de studiu ($p=0.002$; indice de corelație=0.81)

Pacienții din lotul de studiu cu obiectivarea sindromului de apnee în somn formă severă și indicație de terapie ventilatorie au beneficiat de terapie cu CPAP fiind monitorizați timp de 3 luni.

La 3 luni de la inițierea terapiei cu CPAP pacienții au beneficiat de o reevaluare polisomnografică. La reevaluarea polisomnografică gradul de desaturare nocturnă a scăzut cu ameliorarea semnificativă a saturațiilor nocturne.

Și mai interesantă este evoluția aritmiilor cardiace nocturne la un interval de 3 luni de la inițierea terapiei cu CPAP.

Dacă la momentul anterior inițierii terapiei cu CPAP la pacienții cu sindrom de apnee în somn aritmiile cardiace maligne predominau la interval de 3 luni s- observat regresia frecvenței acestora cu dispariția tahicardiei ventriculare nesuținute și susținute precum și scăderea apariției bigeminismului, trigeminismului ventricular a cupletelor și a tripletelor ventriculare.

Datele prezentate sunt de asemenea semnificative din punct de vedere statistic prezentând o valoare a $p=0.002$.

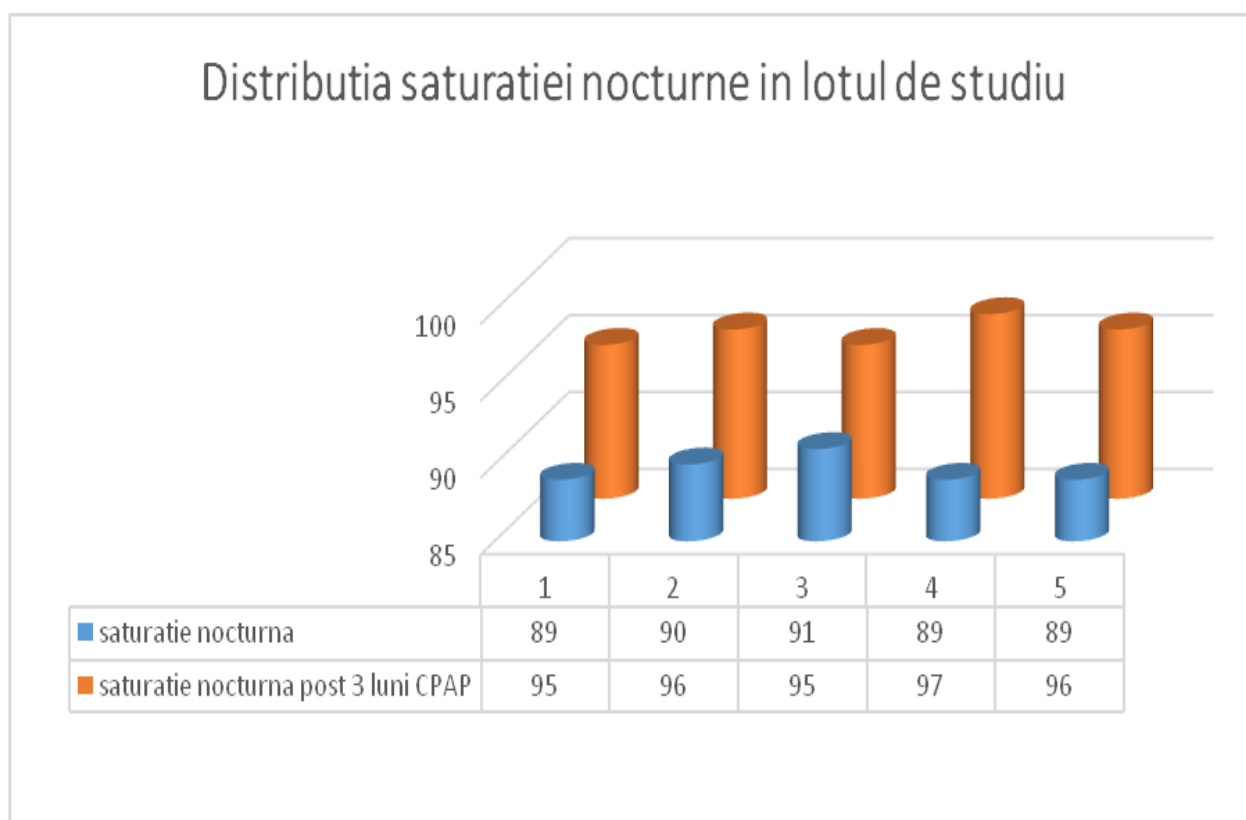


Fig 11 - Evoluția saturației nocturne pentru pacienții cu formă severă de apnee în somn la momentul inițial și la 3 luni de la tratament cu CPAP

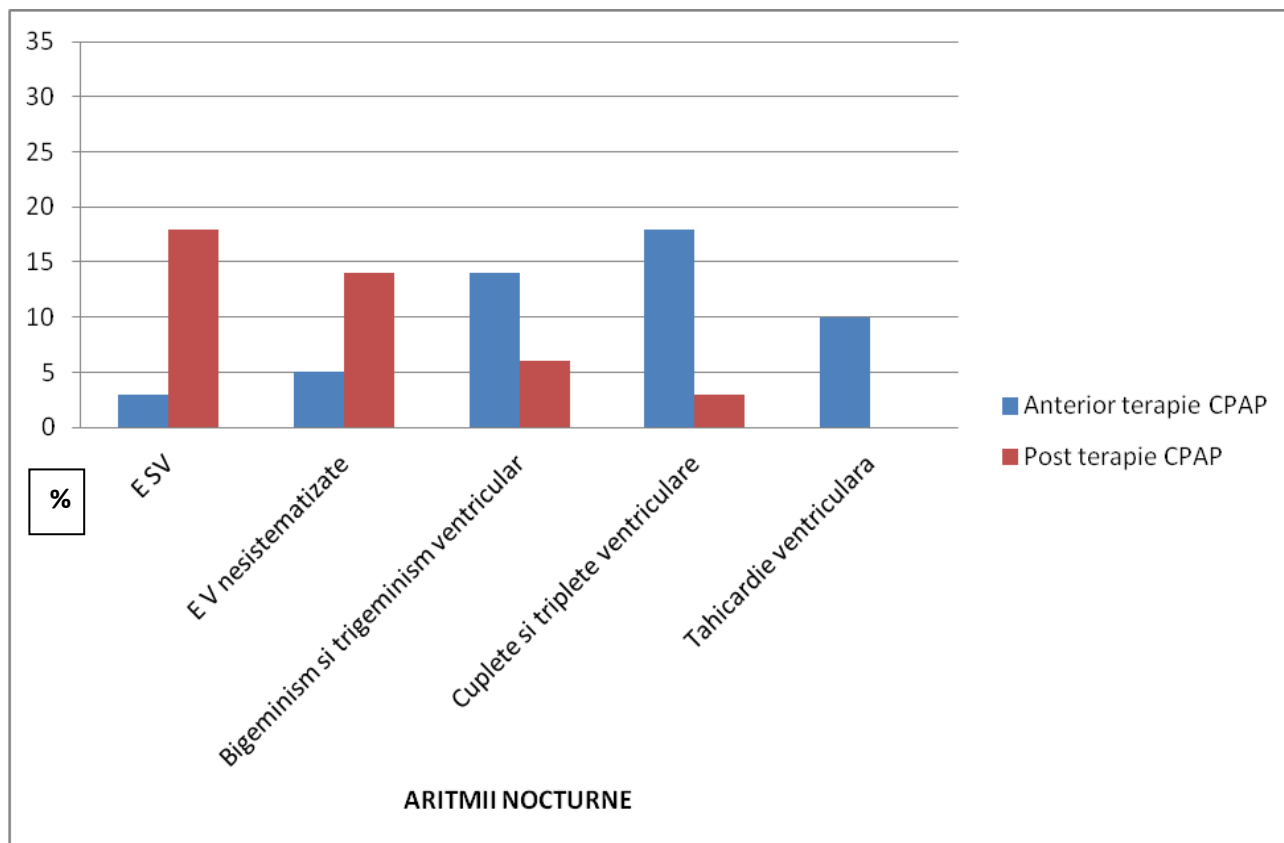


Fig 12 - Evoluția aritmiilor nocturne la pacienții cu sindrom de apnee în somn formă severă și indicație de terapie cu CPAP la inițiere și la 3 luni ($p=0.002$)

Marotta et al a publicat în revista „Respiration” în anul 2017 un studiu extrem de interesant ce a inclus pacienți cu sindrom de apnee în somn cu forme moderate până la severe obicetivate prin indici apnee-hipopnee de peste 15 episoade pe oră obținute în urma studiului polisomnografic complet fiind monitorizate aritmiile cardiace nocturne anterior terapiei cu CPAP și post terapie cu CPAP. [11]

Pacienții cu forme moderate până la severe ale apneei în somn au prezentat aritmii supraventriculare complexe reprezentate de flutter atrial și fibrilație atrială cu indicație de terapie antiaritmică și medicație anticoagulantă pentru profilaxia cardioembolismului precum și aritmii ventriculare cu tendință la sistematizare prin bigeminism ventricular, cuplete și triplete ventriculare.

Frecvența de apariție a aritmiilor maligne a fost de asemenea crescută la pacienții cu forme severe ale sindromului de apnee în somn cu necesar de terapie antiaritmică complexă parenterală și în câteva cazuri de conversie electrică.

Indicele aritmic cardiac a scăzut semnificativ la 6 luni și la 12 luni de la inițierea terapiei cu CPAP cu reducerea necesarului de tratament antiaritmice și cu modificarea spectrului de aritmii cardiace nocturne de la aritmii supraventriculare complexe de tipul fibrilației atriale cu un impact prognostic important la aritmie extrasistolică supraventriculară fără tendință la sistematizare.

De asemenea spectrul aritmiilor ventriculare s-a modificat post terapie cu CPAP cu scăderea clasei LOWN prin dispariția aritmiilor ventriculare cu caracter malign reprezentate de tahicardie ventriculară și triplete ventriculare pacienții prezentând aritmie extrasistolice ventriculară fără tendință la sistematizare și rare episoade de bigeminism ventricular.

5. CONCLUZII

Studiul nostru deși pe un număr limitat de pacienți a confirmat datele prezentate în literatura de specialitate până în prezent cu obiectivarea creșterii riscului cardiovascular total la pacienții cu sindrom de apnee în somn ca un factor de prognostic negativ independent de sindromul metabolic.

Obiectivul principal al studiului a fost reprezentat de incidența evenimentelor coronariene acute comparative la pacienții din cele două loturi pe parcursul celor 6 luni de monitorizare precum și evenimentele aritmice.

Pacienții cu sindrom de apnee în somn asociat sindromului metabolic au prezentat o rată mai mare de apariție a sindroamelor coronariene acute comparativ cu pacienții din lotul martor cu sindrom metabolic izolat.

Totodată severitatea sindroamelor coronariene acute a fost mai mare la pacienții ce au asociat forme de severitate variabilă ale sindromului de apnee în somn cu un număr mai mare al infarctelor transmurale – cu supradenivelare de segment ST - și al infarctelor subendocardice – fără supradenivelare de segment ST față de pacienții cu sindrom metabolic izolat.

Monitorizarea Holter EKG efectuată pe parcursul desfășurării studiului a oglindit o distribuție diferită a evenimentelor aritmice la pacienții din cele două loturi studiate.

Astfel pacienții ce asociază sindrom de apnee în somn față de cei cu sindrom metabolic izolat, au prezentat un indice aritmic crescut cu prezența aritmiilor ventriculare complexe cu tendință la sistematizare și a aritmiilor ventriculare maligne cu potențial de moarte subită cardiacă.

Severitatea aritmiilor decelate au fost corelate cu indicele apnee-hipopnee ilustrând interrelația dintre hipoxia nocturnă intermitentă și riscul aritmogen la pacienții cu apnee în somn.

Mai mult la pacienții din lotul de studiu cu forme severe de apnee ce au beneficiat de terapie cu CPAP au prezentat o regresie a severității aritmiilor înregistrate cu dispariția aritmiilor maligne și a sistematizării aritmice.

Dintre elementele sindromului metabolic studiate comparativ la pacienții din cele două loturi concludiv se pot afirma următoarele elemente:

- pacienții cu sindrom de apnee în somn au prezentat o rezistență terapeutică crescută la medicația antihipertensivă;

- pentru controlul tensiunii arteriale pacienții cu sindrom de apnee în somn au prezentat un necesar crescut al claselor antihipertensive folosite;
- controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat și sindrom de apnee în somn a fost inferior celor fără apnee;
- responsivitatea terapeutică la medicația hipolipemiantă a fost net favorabilă pentru pacienții cu sindrom metabolic izolat față de pacienții ce au asociat apnee în somn în contextul dozelor maxime de statine și fibrati la pacienții ce au asociat apnee în somn comparativ cu pacienții din lotul martor;
- prezența unui sindrom biologic inflamator semnificativ asociat sindromului de apnee în somn obiectivat prin valori crescute ale proteinei C reactive de înaltă sensibilitate;

Prin rezultatele obținute în studiul nostru se evidențiază faptul că parametrii sindromului metabolic reprezentați de hipertensiunea arterială esențială, dislipidemia aterogenă, obezitatea și diabetul zaharat tip 2 sunt mult mai greu de controlat din punct de vedere terapeutic atât farmacologic cât și non-farmacologic cu potențarea efectelor acestora asupra riscului de apariție al evenimentelor cardiovasculare majore și al complicațiilor acestora după momentul apariției.

Totodată riscul aritmic este semnificativ crescut de asocierea sindromului de apnee în somn la pacienții cu sindrom metabolic comparativ cu cei care prezintă sindrom metabolic izolat cu creșterea incidenței evenimentelor aritmice cu potențial malign și creșterea riscului de moarte subită cardiacă de etiologie aritmică.

De asemenea deosebit de important este aportul terapeutic al CPAP în ameliorarea profilului aritmic al pacienților cu sindrom de apnee în somn ce asociază sindrom metabolic precum și controlul parametrilor ce conduc la progresia aterosclerozei sistemice și la scăderea riscului de apariție a evenimentelor coronariene acute.

Astfel riscul cardiovascular total este scăzut prin reducerea evenimentelor coronariene acute precum și prin regresia indicelui aritmic cardiac cu ajutorul terapiei cu CPAP susținute la pacienții cu apnee în somn de unde și importanța suspiciunii acestuia la pacienții cu tablou clinic sugestiv, precum și obiectivarea diagnosticului prin efectuarea studiului polisomnografic.

6. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Pollex RL, Hegele RA (September 2006). "Genetic determinants of the metabolic syndrome". *Nature Clinical Practice. Cardiovascular Medicine*. 3 (9): 482–489.
2. Jurnalul Român de Diabet. Nutriție și Boli Metabolice / Vol. 13 / nr. 4 /2006; pag 5-11
3. <http://amfms.ro/societatea-romana-de-hipertensiune-desfasoara-studiul-sephar-III> - accesat pe 17.09.2017
4. "Sleep Apnea: What Is Sleep Apnea?". NHLBI: Health Information for the Public. U.S. Department of Health and Human Services. July 10, 2012. Archived from the original on August 19, 2016. Retrieved 2016-08-18.
5. Global Surveillance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases: A Comprehensive Approach. World Health Organization. 2007. p. 32. ISBN 9789241563468. Archived from the original on 2016-08-22.
6. Leung RS (2009). "Sleep-disordered breathing: autonomic mechanisms and arrhythmias". *Progress in Cardiovascular Diseases*. 51 (4): 324–38. doi:10.1016/j.pcad.2008.06.002. PMID 19110134.
7. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B (June 1, 2008). "Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective". *Expert Rev Respir Med*. 2 (3): 349–64.
8. Kong D, Qin Z, Wang W, Kang J. Effect of obstructive sleep apnea on carotid artery intima media thickness related to inflammation. *Clin Invest Med*. 2017 Feb 19;40(1):E25-E33.
9. Gessner V, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O, Fox H. Impact of sleep-disordered breathing in patients with acute myocardial infarction: a retrospective analysis. *J Sleep Res*. 2017 Oct;26(5):657-664.
10. Zhang W, Sun Y, Li T, Zhang G, Wang Y, Sun H. The effect of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on acute myocardial infarction. *Bratisl Lek Listy*. 2012;113(9):565-8.
11. Marotta AM, Borel JC, Galerneau LM, Tamisier R, Bonsignore MR, Pépin JL. Cardiovascular Events in Moderately to Severely Obese Obstructive Sleep Apnea Patients on Positive Airway Pressure Therapy. *Respiration*. 2017;93(3):179-188.

7. LISTĂ DE ABREVIERI

LDL colesterol – low density lipoprotein colesterol

HDL colesterol – high density lipoprotein colesterol

TA – tensiune arterială

HTA – hipertensiune arterială

DZ – diabet zaharat

CPAP – terapie ventilatorie cu presiuni continue pozitive

SASO – sindrom de apnee în somn

EKG – electrocardiogramă

NONSTEMI – sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST

STEMI – sindrom coronarian acut cu supradenivelare de segment ST

IMC – indice de masă corporală