

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**



**TEZĂ DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat**

**PROF. UNIV. DR. MIRON A. BOGDAN**

**Student doctorand**

**STROESCU CARMEN-COLUMBIA**

**2019**

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**



***EVALUAREA CAPACITĂȚII DE EFORT FIZIC LA SUBIECȚI CU SINDROM DE  
APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN (SASO)***

**Conducător de doctorat**

**PROF. UNIV. DR. MIRON A. BOGDAN**

**Student doctorand**

**STROESCU CARMEN-COLUMBIA**

**2019**

## Cuprins

|                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introducere .....                                                                                                                                                                               | 1  |
| I. Partea generală .....                                                                                                                                                                        | 4  |
| 1. Sindromul de Apnee Obstructivă în Somn .....                                                                                                                                                 | 4  |
| 1.1. Prevalență .....                                                                                                                                                                           | 4  |
| 1.2. Definiții .....                                                                                                                                                                            | 5  |
| 1.3. Fiziopatologie .....                                                                                                                                                                       | 6  |
| 1.4. Prezentare clinică .....                                                                                                                                                                   | 9  |
| 1.5. Diagnostic .....                                                                                                                                                                           | 9  |
| 1.6. Complicații .....                                                                                                                                                                          | 9  |
| 1.7. Tratament .....                                                                                                                                                                            | 10 |
| 2. Evaluarea capacității de efort fizic la pacientul pneumologic în practica curentă .....                                                                                                      | 10 |
| 2.1. Testele de teren .....                                                                                                                                                                     | 10 |
| 2.2. Testarea cardiopulmonară la efort .....                                                                                                                                                    | 11 |
| II. Contribuții personale .....                                                                                                                                                                 | 12 |
| 3. Obiective, material și metodă .....                                                                                                                                                          | 12 |
| 4. Caracteristicile pacienților incluși în baza de date și structurarea grupurilor de studiu .....                                                                                              | 14 |
| 5. Evaluarea relației între severitatea Sindromului de Apnee Obstructivă în Somn, funcția cardiacă și capacitatea de efort fizic <sup>(48)</sup> .....                                          | 24 |
| 6. Analiza relației între obezitate, inflamație sistemică și capacitatea de efort fizic în Sindromul de Apnee Obstructivă în Somn <sup>(50)</sup> .....                                         | 30 |
| 7. Evaluarea relației între obezitate, inflamație sistemică și riscul de aritmie cardiacă (apreciat prin valoarea intervalului QTc) la subiecți cu Sindromul de Apnee Obstructivă în Somn ..... | 34 |
| 8. Concluzii și considerații finale .....                                                                                                                                                       | 37 |
| Bibliografie .....                                                                                                                                                                              | 41 |

Lucrări științifice publicate in reviste indexate BDI

1. **Stroescu C**, Ioniță D, Croitoru A, Toma C, Paraschiv B. The Contribution of Exercise Testing in the Prescription and Outcome Evaluation of Exercise Training in Pulmonary Rehabilitation. *Maedica. A Journal of Clinical Medicine, Volume 7 No.1 2012, p 80-86*
2. **Stroescu CC**, Dumitrache-Rujinski Ș, Spinu O, Erhan I, Paraschiv B, Pele I, Bogdan MA. Obstructive sleep apnea, cardiac function and exercise capacity. *Pneumologia, VOL. 66, No. 1/2017, p 24-29*
3. **Stroescu CC**, DumitracheRujinski Ș, Erhan I, Paraschiv B, Pele I, Bogdan MA. Obesity, exercise capacity and systemic inflammation in severe obstructive sleep apnea. *Pneumologia, VOL. 66, No. 2/2017, p 84-89*

## LISTĂ DE ABREVIERI

### A

**AASM** – Academia Americană de Medicină a Somnului  
**AOS** – apnee obstructivă în somn  
**AS**- atriu stâng

### B

**BPOC** – Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică

### C

**CO<sub>2</sub>**- bioxid de carbon  
**CPET** – cardiopulmonary exercise test  
**CPAP**- Continuous Positive Airway Presssure  
**CVF**- capacitate vitală forțată  
**CPT** – capacitate pulmonară totală

### E

**ECG** – electrocardiograma  
**eTST** – timp total de somn estimat

### F

**FC** – frecvența cardiacă  
**FEVS** – fracție de ejeție VS

### H

**HRR**- rezerva de frecvență cardiacă

### I

**IAH** – indice de apnei-hipopnei  
**ID** – indice de desaturare  
**IL-6/8** – interleukina 6/8  
**IMC** – indice de masă coroporală

### L

**LAV (I)** – left atrial volume (indexed)  
**LVEF** – left ventricle ejection fraction

### M

**MVV** – ventilația voluntară maximală

### N

**NLR** – raportul neutrofile/limfocite

### P

**PLR** – raportul plachete/limfocite  
**PPVS** – perete posterior VS  
**PSG** - polisomnografie

### Q

**QT** – intervalul QT pe ECG

### R

**RER** – raportul de schimb respirator  
**RVOT** – right ventricle outflow tract

### S

**SASO** – sindrom de apnee obstructiva in somn  
**SD** – deviație standard  
**SIV** – sept interventricular  
**SOH** – sindrom de obezitate hipoventilatie  
**SpO<sub>2</sub>** – saturație periferică în oxigen

### T

**TCPE** – testare cardiopulmonara la efort  
**TEVD**- tract de ejeție VD  
**TLCO** – capacitate pulmonară de transfer al monoxidului de carbon  
**TM6M** – test de mers 6 minute  
**TM6D** – distanta parcursa la TM6M

### V

**VAS**- volum atriu stâng  
**VCO<sub>2</sub>** – debitul de bioxid de carbon in aerul expirat  
**VE** – ventilatie  
**VE/VO<sub>2</sub>** – echivalent respirator al oxigenului  
**VE/VCO<sub>2</sub>** – echivalent respirator al bioxidului de carbon  
**VEMS** – volum expirat in prima secunda a expirului fortat  
**VO<sub>2</sub>peak** – consum de oxigen de varf  
**VD** – ventricul drept  
**VS** –ventricul stâng  
**VSH** – viteza de sedimentare a hematiilor  
**VT**- prag ventilator

## Mulțumiri

Domnului Prof. Dr. M. Bogdan

Domnului Ș.L. Dr. Ștefan Dumitrache-Rujinski

Domnișoarei dr. Irina Pele

Colegilor: Conf. Dr. Dragoș Bumbăcea, Dr. Diana Ioniță, Conf. dr.Claudia Toma, Ș.L. Univ. Dr. Tudor Constantinescu, As.Univ. Dr. Alina Croitoru, As. Univ. Dr. Dragoș Zaharia, dr. Ionela Erhan

Colegilor rezidenți implicați activ în colectarea datelor: Dr. Mădălina Ababei, Dr. Luciana Savu, Dr. Cristian Moise, Dr. Caterina Delcea

Referenților tezei

Familiei mele

## INTRODUCERE

Somnul are o importanță deosebită în promovarea și conservarea sănătății fizice și psihice și menținerea unei calități bune a vieții. *Deficiența somnului* este un concept ce include deprivarea de somn, tulburările de ritm circadian, tulburări ale arhitecturii somnului, tulburări ale somnului asociate cu o durată redusă sau o calitate scăzută a acestuia.

Tulburările respiratorii din cursul somnului (*sleep disordered breathing*) includ Apneea în Somn și Sindromul de obezitate și hipoventilație (SOH). În vreme ce a doua entitate este legată strict de obezitate, Apneea în Somn (care reprezintă oprirea intermitentă a respirației în cursul somnului), poate fi consecința închiderii parțiale sau complete a căii aeriene (Apnee Obstructivă în Somn), a lipsei stimulului cerebral al ventilației (Apnee Centrală în Somn) sau asocierii celor două fenomene (Apnee în somn Mixta).

Obstrucția intermitentă a căii aeriene survine secundar unor procese variate, putând fi sau nu asociată cu obezitatea, în timp ce lipsa stimulului cerebral este consecința unor afecțiuni cardiovasculare sau cerebrale severe. Indiferent de mecanism, lipsa intermitentă a ventilației determină apariția unei hipoxemii intermitente ce antrenează reacții de trezire. Un număr crescut al acestor evenimente va avea consecințe asupra calității somnului (fragmentare de somn) și a funcționalității diurne a subiectului afectat.

Creșterea prevalenței obezității, atât la adulți cât și la copii, este un fenomen cu care se confruntă majoritatea țărilor dezvoltate în ultimele decenii. Obezitatea în sine a fost asociată cu multiple efecte deleterii asupra sănătății, printre care creșterea incidenței Apneei Obstructive în Somn. Asocierea acesteia la obezitate crește substanțial riscul de deces al subiecților afectați, în special prin promovarea de comorbidități cardiovasculare și metabolice dar și prin consecințele fragmentării somnului și ale somnolenței diurne excesive (tulburări cognitive, iritabilitate, depresie, accidente rutiere).

Capacitatea de efort fizic este strâns corelată cu capacitatea organismului de a se adapta la alte tipuri de stress, cum este de pildă cel operator (asociat unei intervenții chirurgicale), și, în consecință, cu riscul de deces.

Evaluarea acesteia se face în mod curent prin teste de teren, cel mai utilizat actualmente în practica pneumologică fiind testul de mers 6 minute (TM6M). Evaluarea capacității de efort maximal se face prin testare cardiopulmonară la efort (TCPE), care presupune măsurarea consumului de oxigen de vârf/maximal ( $VO_{2peak/max}$ ) și reflectă capacitatea tuturor sistemelor implicate în preluarea, transportul și utilizarea oxigenului de a susține efortul fizic. În plus, testarea permite, în special în forma sa completă (cu montare de cateter arterial și monitorizare a gazelor respiratorii și a lactatului sanguin), precizarea mecanismelor implicate în scăderea capacității de efort maximal. TCPE este disponibilă actualmente în câteva centre universitare din țara noastră, interesul pentru acest tip de evaluare (mai sensibil decât TM6M în depistarea unei scăderi ușoare a capacității de efort și care permite o apreciere a cauzelor acesteia) fiind în creștere atât pe plan internațional cât și în România.

Standardul de aur în diagnosticul tulburărilor respiratorii în cursul somnului este polisomnografia, care este o investigație complexă, incluzând multiple canale de înregistrare și necesitând spațiu dedicat și personal instruit, generând astfel costuri ridicate pentru sistemul de sănătate. De aici a rezultat nevoia de utilizare a unor variante mai simple de înregistrare poligrafică a evenimentelor respiratorii din cursul somnului, care să permită diagnosticul cât mai rapid al formelor moderate și severe de boală, acestea fiind cele ce necesită adresare terapeutică urgentă. Poligrafia cardio-respiratorie este un astfel de instrument, ea având 4-6 canale de înregistrare, respectiv canula de presiune nazală (pentru identificarea fluxului aerian), frecvența cardiacă, saturația arterială în oxigen, banda toracică/toraco-abdominală (pentru identificarea mișcărilor toracice/toraco-abdominale) și, eventual, senzor de poziție și microfon pentru înregistrarea sforăitului (indicator al somnului).

Subiecții cu Apnee Obstructivă în Somn (AOS) au deseori în momentul diagnosticului o serie de comorbidități cardiovasculare și metabolice, sunt frecvent sedentari și o mare proporție sunt fumători activi sau foști fumători. În consecință, limitarea capacității lor de efort fizic este de cauză multifactorială, fiind consecința insuficienței cardiace, ateromatozei sistemice, decondiționării fizice sau afecțiunilor respiratorii asociate fumatului (cum este de pildă bronhopneumopatia obstructivă cronică) sau agravate de acesta (cum este astmul).



Pe de altă parte, este cunoscut faptul că AOS, prin hipoxemia intermitentă și fragmentarea somnului, este asociată cu risc metabolic (obezitate, rezistență la insulină/diabet zaharat, dislipidemie), cu inflamație sistemică (prin disfuncție endotelială, cu eliberare de IL6 și IL8), hipertensiune arterială, uneori rezistența la tratamentul hipotensor, și disfuncție cardiacă (prin mecanisme multiple, respectiv secundară hipertensiunii arteriale sistemice, asocierii bolii coronariene ischemice, expunerea la hipoxemie intermitentă și la stress mecanic parietal în cursul episoadelor obstructive).

Puține studii au evaluat până în prezent capacitatea de efort fizic la subiecți cu Apnee Obstructivă în Somn. În plus, delimitarea contribuției proprii a AOS la scăderea capacității de efort maximal nu a fost în mod explicit adresată.

Cercetarea actuală și-a propus să evalueze capacitatea de efort fizic submaximal, prin TM6M, și maximal/de vârf, prin TCPE, la subiecți cu AOS nou diagnosticați, nefumatori sau fumători fără comorbidități semnificative clinic, cu excepția obezității, hipertensiunii arteriale sistemice și a diabetului zaharat de tip II recent diagnosticat și controlat terapeutic.

Recrutarea subiecților s-a efectuat pe parcursul a 2 ani, fiind înrolați un număr de 30 pacienți dintre cei peste 200 screenați, fapt justificat de numărul mare de fumători și de acumularea de comorbidități, în special cardiovasculare, anterior diagnosticării AOS.

Partea generală a tezei prezintă succint cunoștințele actuale asupra epidemiologiei, fiziopatologiei, prezentării clinice, diagnosticului, complicațiilor și rezultatelor terapiei CPAP a Sindromului de Apnee Obstructivă în Somn, și despre valoarea prognostică a evaluării capacității de efort fizic în diferite afecțiuni.

Partea specială evaluează aspecte referitoare la impactul Apneei Obstructive în Somn asupra subiecților înrolați, respectiv: (1) Caracterizarea subiecților selectați și evaluarea capacității lor de efort fizic (TM6M și CPET); (2) Evaluarea relației dintre capacitatea de efort fizic, morfologia și funcția cardiacă (evaluate prin ecocardiografie transtoracică și ECG de repaus, respectiv intervalul QT corectat); (3) Evaluarea relației dintre severitatea AOS, obezitate și inflamația sistemică, evaluată prin markeri surogat cu importanță recunoscută în alte afecțiuni cronice, respectiv raportul neutrofile/limfocite (NLR) și raportul plachete (trombocite)/limfocite (PLR) în sângele venos periferic.

## I. PARTEA GENERALĂ

### 1. SINDROMUL DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN

#### 1.1. PREVALENȚĂ

Cea mai mare parte dintre informațiile de care dispunem acualmente au fost furnizate de către o echipă americană de la departamentul de Sănătate Publică al Școlii de Medicină si Sănătate Publică a Universității din Wisconsin. Studiul acestei echipe este un studiu populational prospectiv care a realizat o selectie aleatorie de adulți din comunitate și a evaluat istoria naturală a tulburărilor respiratorii din cursul somnului. Studiul, numit *Wisconsin Sleep Cohort Study*, a înrolat începând din 1989, 1522 de subiecți de ambele sexe, cu vârste cuprinse între 30 și 60 ani, având statut de angajat la stat. Diagnosticul tulburărilor respiratorii din cursul somnului a fost făcut prin polisomnografie supervizată în Centrul de Cercetare Clinică al Universității (1).

Dintre descoperirile raportate de echipa de cercetători de la Wisconsin, menționăm următoarele: Diagnosticul de Apnee în Somn, definit ca scădere discernibilă a fluxului aerian nazal asociată cu o scădere a saturației în oxigen de cel puțin 4 procente, a fost stabilit la 9% dintre bărbați și la 4% dintre femei (2) Probabilitatea ca un bărbat să fie diagnosticat cu apnee în somn este mai mare decât a unei femei, chiar si atunci când femeile raportează aceleași simptome (3) Persoanele cu apnee în somn au un risc de trei ori mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială decât populația generală (4) Riscul de a avea apnee în somn este influențat de variațiile greutateii corporale (5) Menopauza crește riscul de apnee în somn la femei (6) Exercițiul fizic este asociat cu un risc scăzut de apnee în somn, indiferent de greutate (7) Persoanele care dorm mai puțin de 6 ore pe zi au un risc mai mare de a fi supraponderale și au nivele modificate ale hormonilor care reglează apetitul (8) Persoanele cu apnee în somn severă au un risc de patru ori mai mare de a fi avut un accident vascular cerebral (9) un risc de mortalitate de orice cauza trei ori mai mare (10) și un risc de cinci ori mai mare pentru deces prin cancer (11) Subiecții cu apnee în somn au un risc de două ori mai mare de a dezvolta depresie (12). O analiză relativ recentă a evoluției prevalenței estimate a tulburărilor respiratorii în cursul somnului în populația americană a arătat o creștere importantă a acesteia ultimele două decenii, ajungând la 10% la bărbați și 3% la femei în grupa de vârstă 30-49 de ani, respectiv la 17%, respectiv 9%, în grupa de vârstă 50-70 de ani (13)

În populația europeană au fost conduse mai multe studii de prevalență a apneei în somn, dintre care le menționăm pe următoarele: (1) Duran și colaboratorii (14)- prevalența estimată a apneei în somn,  $AHI > 5/\text{oră}$ , 26% la bărbați și 28% la femei, forme moderate și severe ( $AHI > 15/\text{oră}$ ), 14% la bărbați și 7% la femei. (2) Franklin și colab (15) femei suedeze cu vârste cuprinse între 20 și 70 ani selectate aleator prevalență a apneei în somn ( $AHI > 5/\text{oră}$ ) de 50%, 20% forme moderate și 6% forme severe. (3) Heinzer și colab (studiul elvețian numit HypnoLaus (16), au evaluat prevalența apneei în somn moderată și severă la populația elvețiană din Lausanne la 23.4% în populația feminină și la 49.5% în populația masculină.

## 1.2. DEFINIȚII

Definițiile care urmează sunt preluate din Clasificarea Internațională a Tulburărilor Somnului, versiunea a doua, ICSD-2 (17)

“Apneea obstructivă în somn (AOS) este o tulburare respiratorie care survine în cursul somnului (*sleep-disordered breathing*), și constă în închiderea repetitivă, parțială sau completă, a căii aeriene, fiind caracterizată prin episoade de scădere a amplitudinii fluxului aerian nazal (*hipopnee*) sau chiar abolirea acestuia (*apnee*) pentru o scurtă durată de timp, ceea ce antrenează o scădere a saturației periferice în oxigen, creșterea efortului respirator și o reacție de trezire”. Evenimentele de tip central survin în asociere cu diminuarea sau dispariția mișcărilor toracice (în condițiile diminuării, respectiv absenței stimulului central al ventilației), aspectul curbei fluxului nazal fiind o replică a curbei de mișcare a peretelui toracic. Evenimentele “mixte” reprezintă o asociere/combinatie a unui eveniment central cu unul obstructiv, de obicei, dar nu obligatoriu, în această succesiune. O singură mișcare a peretelui toracic ce nu antrenează apariția fluxului aerian nazal este suficientă pentru a stabili natura mixtă a evenimentului respirator respectiv.

*Hipopneea* este definită drept o scădere a amplitudinii fluxului aerian nazal cu  $\geq 30\%$  din fluxul de bază, pentru o durată  $\geq 10$  secunde și care este asociată fie cu o scădere a saturației de cel puțin  $3\%$  ( $\geq 3\%$ ), fie cu o microtrezire (evidențiată pe traseul EEG). „*Apneea* este definită drept o scădere a amplitudinii de vârf al semnalului  $\geq 90\%$  din amplitudinea premergătoare, cu o durată de cel puțin 10 secunde ( $\geq 10$  secunde). Desaturarea nu este necesară validării evenimentului respirator”. (17), „*Microtrezirea Asociată Efortului Respirator (Respiratory Effort Related Arousal, RERA)* este o secvență de respirații cu durată de cel puțin 10 secunde, caracterizată prin creștere

progresivă a efortului respirator **sau** de aplatizarea curbei inspiratorii a fluxului aerian nazal și care determină o microtrezire (EEG). Evenimentul trebuie să nu îndeplinească criteriile de definire ale unei hipopnei sau unei apnei”. (17)

Definirea și cuantificarea severității apneei în somn este stabilită de numărul de evenimente respiratorii (hipopnei și apnei) pe oră de somn, indice numit Indice de Apnei-Hipopnei (IAH). Un  $IAH \geq 5$  evenimente (apnei și/sau hipopnei)/oră de somn este actualmente pragul de definire al afecțiunii. Un  $IAH \geq 5$  dar  $< 15$ /oră, este considerat o formă ușoară de AOS, un  $IAH \geq 15$  dar  $< 30$ /oră o formă moderată iar  $IAH \geq 30$ /oră o formă severă. (18). Indicele de evenimente respiratorii (*Respiratory Disturbance Index, RDI*) rezultă din însumarea Indicelui de Apnei-Hipopnei (AHI) cu *Microtrezirile Asociate Efortului Respirator (Respiratory Effort Related Arousals, RERAs)*.

### 1.3. FIZIOPATOLOGIE

Apneea obstructivă în somn este o afecțiune caracterizată prin închiderea repetată a căii aeriene superioare în cursul somnului (hipopnee/apnee), având drept consecințe scăderea saturației arteriale în oxigen (*hipoxemie intermitentă*), creșterea efortului respirator și trezire/microtrezire (*arousal*). Se consideră actualmente că este o afecțiune multifactorială, factorul anatomic (faringe cu diametru intern mic sau cu tendință accentuată de colabare în cursul inspirului) rămânând însă foarte important la marea majoritate a subiecților afectați. Alți factori implicați sunt un răspuns ventilator prea mare/exagerat ca răspuns la o tulburare a ventilației, un prag scăzut al reacției de trezire și o responsivitate **sau** eficiență scăzută a musculaturii faringiene în cursul somnului. Contribuția relativă a acestor fenomene variază foarte mult de la un individ la altul (19).

**Apneile** declanșează o serie de mecanisme fiziopatologice care sunt răspunzătoare pentru promovarea de afecțiuni cardio-vasculare, metabolice și neoplazice.

1. **Asocierea AOS cu boli cardiovasculare.** Apneile obstructive au drept consecință scăderea intermitentă, de amplitudine variabilă, a saturației arteriale în oxigen (hipoxemie intermitentă) și retenție de dioxid de carbon (în absența ventilației), cu perturbarea răspunsului autonom și hemodinamic normal la instalarea somnului (20). Aceste evenimente sunt însoțite de **creșteri** (mediate chemoreflex) **ale activității simpatice** către vasele de sânge periferice, cu vasoconstricție și creștere a tensiunii arteriale, și către inimă, cu creșterea frecvenței cardiace (21).

Alt fenomen observat în AOS este **scăderea variabilității frecvenței cardiace în stare de veghe și repaus** însoțită de **creștere a variabilității tensiunii arteriale**. Hipoxia intermitentă din AOS este responsabilă de eliberare crescută de **substanțe vasoactive** cu apariția unei vasoconstricții persistente (endotelina) și de **mediatori inflamatori** (citokine, molecule de adeziune, amiloid A, proteina C reactivă, NFkB și TNFalfa) (22) (23) Există studii care au evidențiat o **activare crescută a leucocitelor** în AOS, sugerând asocierea acestui fenomen cu risc crescut de dezvoltare a aterosclerozei (24) (25) Ciclurile repetitive desaturare-reoxigenare ar putea fi responsabile de creșterea nivelului de **stres oxidativ** (26) Combinarea fenomenelor descrise mai sus, respectiv activarea simpatică, creșterile de tensiune arterială, inflamația sistemică și stresul oxidativ, ar putea determina apariția **disfuncției endoteliale**. Rezistența la insulină este asociată cu AOS independent de obezitate iar efectele vasculare ale acesteia pot contribui la morbiditatea cardiovasculară. AOS a fost asociat și cu **risc trombotic** crescut prin activare plachetară, nivel crescut al fibrinogenului și al altor factori protrombotici (27) Apneile obstructive generează o **presiune negativă intratoracică crescută**, care exercită un stres mecanic important asupra cordului și vaselor de sânge. Consecințele posibile includ stres parietal crescut, dilatare atrială, disfuncție diastolică, dilatare de aortă toracică cu tendință către disecție. Mecanismele fiziopatologice prezentate explică asocierea AOS cu hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, accidentele vasculare cerebrale, tulburările de ritm cardiac, boala cardiacă ischemică, hipertensiunea pulmonară și boala renală cronică. O reprezentare schematică a acestor mecanisme se regăsește în **figura nr 1.1**.

**2. Asocierea AOS cu sindromul metabolic.** Prevalența raportată a SM la subiecții cu AOS variază între 23 și 80% iar severitatea acestuia corelată cu severitatea AOS. **Obezitatea** abdominală și creșterea circumferinței gâtului sunt asociate cu AOS. Circumferința crescută a gâtului pare să fie un indicator al obezității viscerale, al rezistenței la insulină și al riscului pentru AOS. Tulburările metabolice asociate cu AOS par să fie consecința **hipoxemiei intermitente**, care determină dislipidemie prin modificarea activității țesutului adipos iar hiperglicemie și rezistență la insulină prin activare simpatică (28). **Disfuncția adipocitelor viscerale** este considerată a fi responsabilă pentru efectele negative ale obezității abdominale. Cele două adipokine studiate în AOS sunt leptina și adiponectina. Leptina este un hormon polipeptidic produs de adipocite în relație cu conținutul acestora în trigliceride, are rol în reglarea apetitului la nivel hipotalamic iar cercetări recente îi atribuie un rol în răspunsul imun, inflamația

sistemică (cu promovarea aterosclerozei) și în hipoventilație (29) (30) Adiponectina are activitate de sensibilizare la insulină, cu rol anti-aterogen și antiinflamator. Hipoxia continuă sau intermitentă și mediatorii inflamatori, precum TNFalfa, inhibă producția de adiponectină in vitro (31) (32) (33). **Asocierea între AOS și tulburări ale metabolismului glucozei** (toleranță scăzută la glucoză, rezistență la insulină, diabet zaharat tip II) pare să fie independentă de obezitate și direct proporțională cu severitatea AOS (34) (35) (36)

**Rolul inflamației în asocierea AOS-sindrom metabolic.** O serie de studii observaționale au indicat o legătură între AOS și un nivel crescut al markerilor de stres oxidativ, fenomen explicabil prin generarea de **specii reactive de oxigen** secundar ciclurilor de desaturare-reoxigenare (ischemie-reperfuzie). Acestea pot activa transcripția factorilor implicați în controlul căilor inflamatorii, precum NF-kB. În plus, scăderea duratei somnului poate modula căi neuroumorale, poate activa inflamația sistemică și poate crește susceptibilitatea la stresul oxidativ. Obezitatea abdominală este asociată cu un grad de inflamație sistemică, prin eliberarea de mediatori proinflamatori de la nivelul adipocitelor și macrofagelor din țesutul adipos, în special TNF alfa și IL6, care sunt asociate cu rezistența la insulină, somnolență și oboseală. Există studii care au arătat o relație între IAH și acești mediatori, independentă de obezitate (37) (38) Alte fenomene proinflamatorii descrise la subiecții cu asocierea AOS-sindrom metabolic sunt: producție crescută de citokine proinflamatorii de către limfocitele T; expresie crescută a moleculelor de adeziune de către leucocitele activate; nivel circulant crescut al moleculelor de adeziune celulară; nivel crescut al factorilor procoagulanți, fibrinogen și inhibitorul activatorului plasminogenului 1(PAI -1); activarea factorului nuclear-kB (NF-B); nivel crescut al proteinei C reactive (CRP), asociat frecvent obezității, relația cu AOS neclară; rezistența la leptină, postulată în sindromul metabolic, posibilă relație cu AOS; nivel seric scăzut al adiponectinei, corelat cu diabet zaharat sau sindrom metabolic, relație cu AOS incertă.

3. **Asocierea AOS cu cancerul.** AOS pare a fi asociat, prin hipoxia intermitentă, cu progresia cancerului și, posibil, cu carcinogeneza. Hipoxia intermitentă ar putea accelera creșterea și agresivitatea tumorală prin 1) activarea căii factorului indus de hipoxie 1 (HIF1), cu promovarea angiogenezei și creșterii tumorale și creșterea ratei de metastazare (39); 2) schimbări ale răspunsului imun, în special activarea macrofagelor tumour-associated (40) Implicarea HI în carcinogeneză ar putea fi explicată prin

inducerea de stres oxidativ crescut și oxidare a ADN-ului, cu apariția de mutații genice și malignizare celulară (41) Fragmentarea somnului asociată AOS ar putea fi asociată cu risc crescut pentru cancer (42) (43).

**Factori de risc.** Factori de risc asociați cu o prevalență crescută a AOS sunt obezitatea, modificări anatomice cu îngustarea căii aeriene superioare, sexul masculin, vârsta, fumatul, consumul de alcool, sedentarismul.

#### **1.4. PREZENTARE CLINICĂ**

Simptomele subiecților cu AOS sunt multiple și variate, cu diferențe importante la cele două sexe. Subiecții de sex masculin prezintă cel mai frecvent, în cursul somnului, sforăit habitual, intens și frecvent supărător pentru anturaj; pauze respiratorii, precedate și urmate de sforăit; treziri asociate cu senzație de lipsă de aer/ înec; nicturie; somn agitat. Simptomele din cursul zilei (în stare de veghe) pot include oboseală matinală (somm neodihnitor), cefalee matinală, senzație de uscăciune a gâtului, somnolență diurnă excesivă, stare de oboseală, tulburări cognitive (scăderea capacității de concentrare și memorare), scăderea vigilenței, depresie, anxietate, iritabilitate, disfuncție sexuală, simptome de reflux gastro-esofagian, valori crescute ale tensiunii arteriale. Somnolența diurnă excesivă este unul dintre cele mai supărătoare simptome ale AOS, afectând performanța fizică și intelectuală din timpul zilei și scăzând calitatea vieții. Există un subgrup de pacienți cu AOS (cu IAH mai mare de 15/oră) care nu relatează niciunul dintre simptomele asociate în mod obișnuit cu această afecțiune, (bărbați 20%, femei 40%) (3). Femeile relatează mai frecvent insomnie, somn agitat, coșmaruri, halucinații, palpitații, oboseală diurnă (44).

#### **1.5. DIAGNOSTIC**

Diagnosticul Sindromului de Apnee Obstructivă în Somn (SAOS) necesită identificarea simptomelor sugestive sau a comorbidităților frecvent asociate și demonstrarea tulburărilor respiratorii (apnei și/sau hipopneei) în cursul somnului, fie prin polisomnografie, fie prin poligrafie cardiorespiratorie.

#### **1.6. COMPLICAȚII**

**Somnolența diurnă excesivă** este asociată cu o scădere a calității vieții și risc crescut de accidente. **Tulburări cognitive, de comportament, psihiatrice.** La adulți pot apărea tulburări ale gândirii deductive, atenției, vigilenței, capacității de învățare și memoriei. La copii, poate apărea tulburarea de hiperactivitate cu deficit de atenție

(ADHD), probleme de comportament și de învățare. Prevalența raportată a AOS în bolile psihiatrice majore este de 25.7% , cea mai mare prevalență fiind observată în asociere cu depresia (36.3%) și cu tulburarea bipolară (24.5%) (45) (46). În ADHD, prevalența AOS este de 20-30% la copii și 7.4% la adulți. Insomnia este prezentă la circa 40% dintre subiecții cu AOS. Prevalența AOS în schizofrenie variază între 15% și 57%. Incidența tulburărilor respiratorii în cursul somnului (Sleep Disordered Breathing, SDB) este de 71% la subiecții cu demență. **Bolile cardiovasculare** (hipertensiune arterială, insuficiența cardiacă, accidente vasculare cerebrale, tulburări de ritm cardiac, boala cardiacă ischemică, hipertensiunea pulmonară și boala renală cronică) **și sindromul metabolic**.

### 1.7. TRATAMENT

Managementul terapeutic al pacientului poate include scădere ponderală, exercițiu fizic/antrenament la efort, terapia cu presiune pozitivă continuă în cursul somnului (CPAP), utilizarea de dispozitive de avansare mandibulară (DAM), terapia medicamentoasă a hipertensiunii arteriale, a dislipidemiei și a diabetului zaharat.

## 2. EVALUAREA CAPACITĂȚII DE EFORT FIZIC LA PACIENTUL PNEUMOLOGIC ÎN PRACTICA CURENTĂ

În practica pneumologică curentă, se efectuează teste de teren standardizate, cum sunt testul de mers 6 minute (TM6) și testul navetei (shuttle walk test, SWT). În ultimii 10 ani a crescut utilizarea testării cardiopulmonare la efort, care include măsurarea consumului de oxigen (VO<sub>2</sub>) instantaneu (breath-by-breath) în cursul efortului fizic și permite cuantificarea capacității de efort maximal (de vârf).

### 2.1. TESTELE DE TEREN

**Testul de mers 6 minute (TM6)** evaluează capacitatea de efort aerob submaximal și necesită dotare minimă, incluzând un culoar de 30/50 m, cronometru și pulsoximetru. Subiectul testat trebuie să parcurgă o distanță cât mai mare într-un interval fix de timp (6 minute). La începutul și la finalul testului sunt măsurate frecvența cardiacă, saturația periferică a oxigenului arterial (SpO<sub>2</sub>) și intensitatea simptomelor pe scala BORG (47).



Distanța totală parcursă (TM6D) și desaturarea semnificativă (cu cel puțin 4 puncte procentuale față de valoarea pre-test) sunt cei mai importanți parametrii.

## 2.2. TESTAREA CARDIOPULMONARĂ LA EFORT

Testele complexe de efort presupun utilizarea de ergometre (covor rulant sau bicicleta) și monitorizarea continuă a unui număr variabil de parametrii. Testele pot fi de *tip incremental* (cu creștere progresivă a intensității efortului și precizarea nivelului maxim de efort atins) sau de *tip constant*, cu evaluarea *anduranței*, adică a rezistenței la un anumit nivel de efort.

**Testarea cardio-respiratorie la efort (TCPE)** este standardul de aur în evaluarea capacității de efort fizic. Permite măsurarea /monitorizarea **consumului de oxigen ( $VO_2$ )** instantaneu (în cursul fiecărei respirații sau media unui număr variabil de respirații consecutive), a producției de dioxid de carbon ( $VCO_2$ ) și a parametrilor ventilatori (ventilația totală  $V_E$ , volum curenț  $V_T$ , frecvența respiratorie  $f$ ). În mod ideal, în cursul testării se efectuează recoltări seriate de sânge arterial pentru evaluarea parametrilor echilibrului acido-bazic, a concentrației serice de lactat și enzime musculare în timpul efortului.

Mecanismele de scădere a capacității de efort fizic includ debit cardiac scăzut (boli cardiace sau vasculare pulmonare), perfuzie redusă/deficitară a musculaturii striate (boli arteriale periferice), conținut arterial în oxigen scăzut (anemie, intoxicație cu monoxid de carbon), extracție redusă a oxigenului de către musculatură (boli musculare, decondiționare). Modul în care parametrii evaluați la TCPE se modifică în diferite condiții patologice este sintetizat în tabelul de mai jos.

|                                      | <b>peakVO2</b>  | <b>HRR</b>      | <b>BR</b>       | <b>VT/VO2max</b> | <b>A-a</b>     |
|--------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|----------------|
| <b>normal</b>                        | <b>&gt; 80%</b> | <b>&lt; 15%</b> | <b>&gt; 30%</b> | <b>&gt; 40%</b>  | <b>normal</b>  |
| <b>Boală cardiacă</b>                | <b>&lt; 80%</b> | <b>&lt; 15%</b> | <b>&gt; 30%</b> | <b>&lt; 40%</b>  | <b>normal</b>  |
| <b>Boală vasculară pulmonară</b>     | <b>&lt; 80%</b> | <b>&lt; 15%</b> | <b>&gt; 30%</b> | <b>&lt; 40%</b>  | <b>crescut</b> |
| <b>Boală pulmonară non-vasculară</b> | <b>&lt; 80%</b> | <b>&gt; 15%</b> | <b>&lt; 30%</b> | <b>&gt; 40%</b>  | <b>crescut</b> |
| <b>Decondiționare</b>                | <b>&lt; 80%</b> | <b>&gt; 15%</b> | <b>&gt; 30%</b> | <b>&gt; 40%</b>  | <b>normal</b>  |

## II. CONTRIBUȚII PERSONALE

### 3. OBIECTIVE, MATERIAL ȘI METODĂ

**Obiectiv.** Evaluarea capacității de efort fizic la subiecți cu sindrom de apnee obstructivă în somn (SASO), a relației acestuia cu aspecte morfologice și funcționale cardiace și cu inflamația sistemică.

**Material și metodă.** *Studiu prospectiv, transversal, al unui lot de pacienți nou diagnosticați cu AOS (IAH >10/oră, poligrafie cardio-respiratorie cu 6 canale), fără comorbidități semnificative clinic.*

Pacienții au efectuat bilanț biologic, radiografie toracică standard, probe funcționale respiratorii complexe (body-pletismografie, difuziune alveolo-capilară), ECG de repaus, ecocardiografie transtoracică, TM6 și două TCPE, cu evaluarea capacității de efort maximal ( $VO_2$  peak și Pmax) și a anduranței la 80% din Pmax. Pacienții au primit recomandări terapeutice standard, respectiv scădere ponderală, exercițiu fizic/ antrenament la efort și terapie CPAP. După 3 luni au fost evaluate, la un **subgrup** de subiecți **aderenți la terapia CPAP**, statusul clinic și capacitatea de efort fizic (TCPE).

**Analiza rezultatelor.** Au fost evaluate: 1. Existența unei capacități de efort reduse la pacienții cu SASO ( $VO_{2max} < 80\%$  din prezis), identificarea cauzelor unei capacități de efort scăzute, răspunsul la intervenție terapeutică (CPAP) al capacității de efort maximal; 2. Existența unor relații între severitatea SASO și parametrii biologici, ecocardiografici, ECG (intervalul QTc) și cei mășurați în cadrul TCPE.

#### **Criterii de selecție a subiecților cercetării**

**Criterii de includere.** Subiecții înrolați au îndeplinit **toate** criteriile următoare:

1. Diagnostic de sindrom de apnee în somn de tip obstructiv, formă moderată sau severă (indice de apnei-hipopnei/IAH >10);
2. Vârstă cuprinsă între 25 și 65 de ani;
3. IMC > 22 kg/m<sup>2</sup> dar greutate < 140kg;
4. Sedentari;
5. Nefumători sau fumători/ex fumători *fără afecțiuni respiratorii* cronice asociate tabagismului;
6. Fără alte boli considerate semnificative de echipa medicală a studiului.
7. Apti pentru completarea unui chestionar de evaluare a somnolenței diurne (Epworth);

**Criterii de excludere.** Au fost excluși de la participare subiecții care întruneau cel puțin unul dintre criteriile:

1. Fumători activi sau foști fumători cu afecțiuni cronice asociate tabagismului;
2. Efectuare activități sportive în mod regulat;
3. Au o alta boală a aparatului respirator (astm, bronhopneumopatie cronică obstructivă, o boală neuromusculară, fibroză pulmonară, sarcoidoză, hipertensiune pulmonară, tuberculoză, cancer pulmonar, insuficiență respiratorie etc);
4. Au o altă boală cardiovasculară (antecedente de infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral, angină stabilă sau instabilă, tulburări de ritm sau de conducere - fibrilație atrială, BRS, BAV, hipertensiune arterială severă netratată -TA > 180/110 mmHg, la 2 măsurători- sau complicată cu disfuncție ventriculară stângă, episoade de pierdere a stării de conștiență la efort sau în repaus, pericardită, boli valvulare, insuficiență cardiacă, embolie pulmonară, tromboza venelor picioarelor, dilatări ale aortei (anevrisme), boala arterială periferică simptomatică etc;
5. Diabet zaharat insulino-necesar;
6. Insuficiență renală cronică;
7. Au prezentat o boală acută noncardiopulmonară care poate afecta toleranța la efort sau poate fi agravată de efort (de ex. infecții, insuficiență renală), în ultimele 2 luni;
8. Suferă de o afecțiune care nu le permite să înțeleagă sau să urmeze instrucțiunile medicului în vederea efectuării testărilor necesare cercetării;
9. Sunt însărcinate;
10. Prezintă o afecțiune neurologică, ortopedică sau musculară care îi împiedică să efectueze exercițiu fizic sau le provoacă un disconfort important un cursul exercițiului fizic;
11. Au rezultate anormale la anumite teste de laborator (anomalii electrolitice semnificative).

### **Structura bazei de date și analiza statistică**

Perioada de screening a fost de 2 ani, perioadă în care au fost evaluați în vederea eventualei înrolări în cercetare un număr de **200 pacienți** cu suspiciune clinică înaltă pentru AOS și la care afecțiunea a fost confirmată de **studiul poligrafic**.

În urma aplicării criteriilor de selecție enunțate mai sus, au fost incluși în baza de date un număr de **30 pacienți** obezi/supraponderali cu AOS la care s-au evaluat: indicii antropometrici (Greutate, Înălțime, perimetre gat, abdomen, șold și Index de Masă Corporală), istoricul de tabagism, glicemia a jeun, profilul lipidic (trigliceride, fracțiunile HDL-Colesterol și LDL-Colesterol), comorbidități cardiovasculare și respiratorii, utilizarea de medicație (antidiabetică, hipolipemiantă, antihipertensivă), rezultatele poligrafiei ventilatorii, funcția respiratorie (volume pulmonare, debite ventilatorii, difuziune alveolo-capilară) și capacitatea de efort fizic.

Pentru analiza statistică a datelor s-a folosit **SPSS versiunea 20**. Rezultatele au fost exprimate ca valori medii  $\pm$  deviația standard sau ca număr absolut (procente). Pentru corelațiile între variabilele cu distribuție anormală s-a utilizat corelația de tip Spearman rank iar pentru cele cu distribuție normală s-a folosit corelația Pearson. Rezultatele au fost considerate semnificative statistic pentru o valoare  $p < 0.05$ .

Pentru analiza distribuției variabilelor s-a utilizat **testul Kolmogorov-Smirnov**. Pentru compararea variabilelor cu distribuție normală s-a folosit **Student T test** și s-a considerat diferență semnificativă statistic la o valoare  $p < 0,05$ . Pentru compararea variabilelor cu distribuție anormală s-a folosit testul nonparametric **Mann-Whitney U** și s-a considerat o diferență semnificativă statistic pentru o valoare  $p < 0.05$ .

#### **4. CARACTERISTICILE PACIENȚILOR INCLUȘI ÎN BAZA DE DATE ȘI STRUCTURAREA GRUPURILOR DE STUDIU**

**Selecția subiecților cercetării.** În urma aplicării criteriilor de selecție, cu scopul de eliminare a factorilor de confuzie, au fost incluși în etapa de evaluare complementară un număr de 30 subiecți. Aceștia au efectuat probe funcționale respiratorii complexe, ecografie cardiacă și teste de efort (TM6M și TCPE). Capacitatea de efort după o perioadă de minimum 3 luni de terapie CPAP a fost reevaluată la un subgrup de 8 pacienți.

**Vârsta** maximă a pacienților recrutați a fost de 61 ani. Repartiția pe grupe de vârstă este ilustrată în fig 4.2. Din punct de vedere al **severității AOS**, doar 2 subiecți au avut un SAS moderat, restul fiind diagnosticați poligrafic cu SASO sever. **Sex.** Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (19, respectiv 76%). **Date antropometrice.** În ceea ce privește indicele de masă corporală (**IMC**), au fost incluși 4 pacienți supraponderali și 4 pacienți cu obezitate morbidă ( $IMC > 40\text{kg/mp}$ ). Restul s-au încadrat în zona de obezitate gr I și II. **Alți parametrii antropometrici – Circumferința gât, abdomen, șold și raportul circumferințelor abdomen-șold.** Toți subiecții aveau perimetre ale gâtului care îi încadrau în zone de supraponderalitate sau obezitate, concordant cu datele furnizate de IMC. Corelația între perimetrul gâtului și IMC a fost moderată și înalt semnificativă statistic ( $r 0.581$ ).

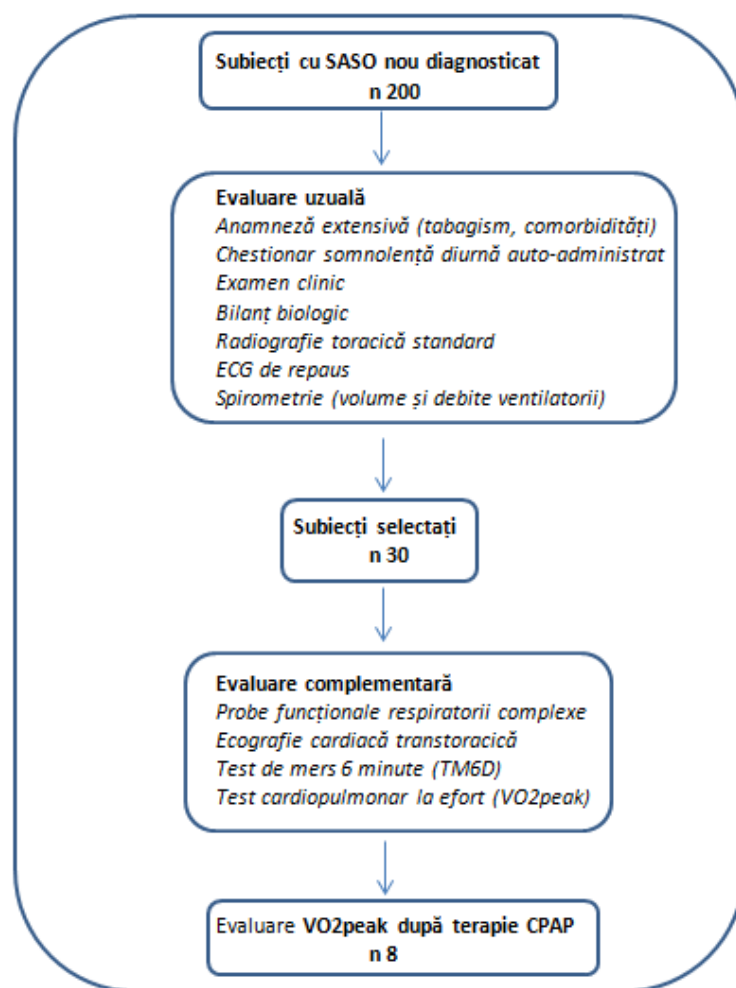


Fig. 4.1. Modalitatea de selecție a subiecților cercetării

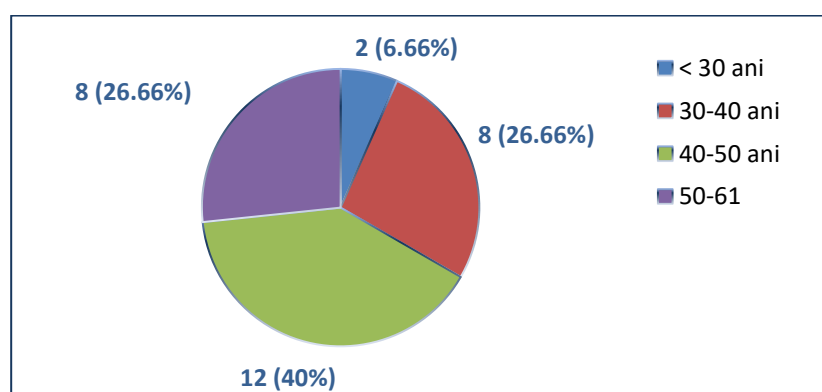


Fig.4.2. Repartiția subiecților incluși în baza de date în funcție de vârstă

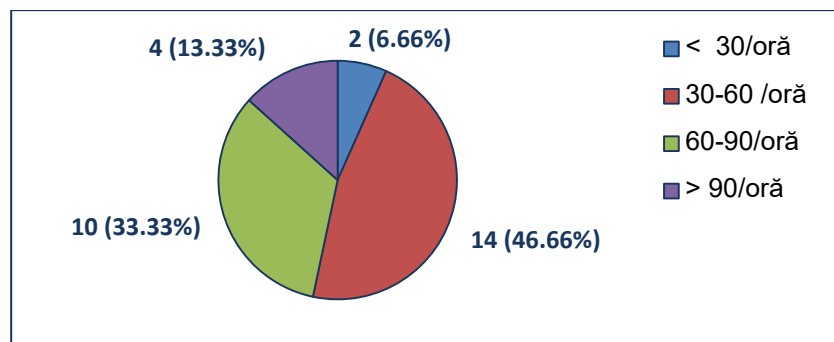


Fig.4.3. Repartiția subiecților incluși în baza de date în funcție de IAH

|                                                                      |                     |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Vârstă (ani)</b>                                                  | <b>45.27 ± 9.15</b> |
| <b>Sex masculin, număr (%)</b>                                       | <b>23 (76.6)</b>    |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>                                        | <b>34.92 ± 4.72</b> |
| <b>Circumferință gât (cm)</b>                                        | <b>43 [38-52]</b>   |
| <b>Circumferință talie (cm)</b>                                      | <b>114 [95-157]</b> |
| <b>Circumferință șold (cm)</b>                                       | <b>118 ± 10.68</b>  |
| <b>Raport talie-șold (WHR)</b>                                       | <b>1 [0.9-1.2]</b>  |
| <i>Date prezentate ca medie ± SD sau mediană [interval]</i>          |                     |
| <b>Tabel 4.1. Caracteristicile subiecților – date antropometrice</b> |                     |

**Status fumat.** Au fost incluși pacienți nefumători și fumători *fără* afecțiuni cronice cunoscute asociate fumatului. 3 femei erau foste fumătoare (42.8% dintre femeile incluse), cu medie a bilanțului tabagic de 14 pachete-ani. 12 bărbați (52% dintre bărbații incluși) erau foști fumători, cu medie a bilanțului tabagic de 21 pachete-ani.

**Comorbidități, altele decât obezitatea.** Comorbiditățile identificate la subiecții cercetării au fost: **dislipidemie** (18 subiecți, 60%), **hipertensiune arterială** (16 subiecți, 53.33%), **rinită cronică** (13 subiecți, 43.33%), **deviație de sept nazal** (10 subiecți, 33.33%), **steatoză hepatică** (6 subiecți, 20%), **hipertrofie amigdaliană** (4 subiecți, 13.33%), **patologie tiroidiană** (4 subiecți, 13.33%), **modificări ECG sugestive pentru boală coronariană** (4 subiecți, 13.33%) **boală de reflux gastro-esofagian** (3 subiecți, 10%), diabet zaharat tip II noninsulinonecesitant (2 subiecți, 6.66%), insuficiență venoasă periferică (2 subiecți, 6.66%), hipertrofie benignă de prostată (2 subiecți, 6.66%), polipoză nazală (1 subiect, 3.33%), hipertrofie de bază de limbă (1 subiect, 3.33%), litiază renală (1 subiect, 3.33%) (fig 5.7.)

**Status activitate fizică.** Toți subiecții cercetării au fost considerați sedentari în urma efectuării anamnezei, având un număr estimat de pași zilnic.

**Profil biologic.** Rezultatele analizelor de sânge sunt prezentate în **tabelul nr. 4.2.**

|                          |                   |
|--------------------------|-------------------|
| Hemoglobină (g/dl)       | 14.7 [14.1-16.3]  |
| Glucoză (mg/dl)          | 88 [84-115]       |
| VSH (mm/1h)              | 8.5 ± 6.5         |
| Fibrinogen               | 317 ± 81          |
| Acid uric (mg/dl)        | 6.54 [5.39-8.61]  |
| Colesterol total (mg/dl) | 204.6 ± 28.8      |
| LDL-colesterol (mg/dl)   | 123.4 ± 24.5      |
| HDL-colesterol (mg/dl)   | 50.57 ± 3.2       |
| Trigliceride (mg/dl)     | 147 ± 58          |
| Ne/Ly                    | 1.14 ± 1.15       |
| Tb/Ly                    | 122.6 [54.65-166] |

**Tabel nr 4.2. Caracteristici la înrolare: analize de sânge**

#### Date poligrafice

|                                                       |                 |
|-------------------------------------------------------|-----------------|
| Indice de Apnei-Hipopnei, <b>IAH</b> (evenimente/oră) | 57.6 [26-113.5] |
| Index de Desaturare, <b>ID</b> (evenimente/oră)       | 46 [16.5-100]   |
| Timp total estimat de somn, <b>eTST</b> (min)         | 409.2 ± 99      |
| Mediana SpO <sub>2</sub> medii (%)                    | 92 [78-96]      |
| Timp cu SpO <sub>2</sub> < 90%, <b>TB90%</b> (% eTST) | 12.5 [0-76]     |

**Tabel 4.3. Caracteristici la înrolare: poligrafie cardio-respiratorie**

#### Funcția respiratorie statică

|                               |                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>VEMS (L, %)</b>            | 3.48 [2-5], <b>95</b> [76-126]      |
| <b>CVF (L, %)</b>             | 4.1 [2-7], <b>94</b> [74-125]       |
| <b>CPT pleth (L, %)</b>       | 7 [5-10.53], <b>103</b> [87-135]    |
| <b>TLCO (mmol/min/kPa, %)</b> | 9.23 [6-12.8], <b>88.6</b> [70-119] |

VEMS, volum expirat în prima secundă a expirului forțat; CVF, capacitate vitală forțată; CPT, capacitate pulmonară totală; TLCO, factor de transfer prin membrana alveolo-capilară al monoxidului de carbon.

**Tabel 5.3. Caracteristici la înrolare – funcția pulmonară**

**Ecografia cardiacă.** Evaluarea ecocardiografică a decelat **20 cazuri (66%) de HVS**, 7 cazuri (**23%) de disfuncție diastolică de tip I** (relaxare întârziată), 8 cazuri (**27%) de disfuncție diastolică de tip II (pseudonormalizare)**. 10 (**33%) subiecți** aveau un **volum crescut al AS**, dintre care 8 bărbați (VAS > 58ml) și 2 femei (VAS > 52ml) și 4 (**13.33%) subiecți** aveau o **dimensiune crescută a tractului de ejeție al VD**

(TEVD  $\geq 30$ mm), dintre care 3 erau bărbați. Valorile medii/mediane ale parametrilor ecocardiografici sunt notate în tabelul 4.4.

| <b>Ecocardiografie</b> |                    |
|------------------------|--------------------|
| PPVS (mm)              | 11.433 $\pm$ 1.46  |
| SIV (mm)               | 12.5 [9.4 -16]     |
| FEVS (%)               | 60 [49-67]         |
| Viteza undei A(m/s)    | 0.51[0.33-1.42]    |
| VAS (ml)               | 60.185 $\pm$ 19.64 |
| VASI (ml/kg)           | 26.944 $\pm$ 7.78  |
| TEVD (mm)              | 27 [19.5-37]       |

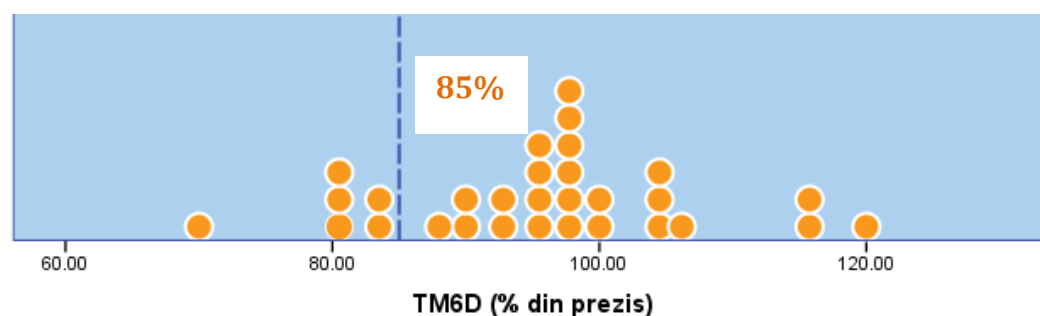
*Datele sunt prezentate sub formă de medii  $\pm$  DS, sau ca mediane [interval]*

PPVS – perete posterior VS; SIV-sept interventricular; FEVS – fracție de eiecție VS; VAS (I) – volum astriu sfînd (ndexat); TEVD –tract de eiecție VD

**Tabelul 4.4. Caracteristicile de bază- date ecocardiografice**

**Capacitatea de efort fizic submaximal.** 6 (20%) dintre pacienți au avut o performanță scăzută la efort (TM6D < 85% din prezis). Valorile medii ale distanțelor parcurse sunt prezentate în tabelul 9 iar performanța fiecărui subiect în figura 4.15.

|                                                     |                                     |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Distanța parcursă în 6 minute (TM6D), m</b>      | <b>583.4 <math>\pm</math> 65.2</b>  |
| <b>Distanța parcursă în 6 minute (TM6D), (%)</b>    | <b>95.74 <math>\pm</math> 11.17</b> |
| <i>Date prezentate ca medie <math>\pm</math> SD</i> |                                     |
| <b>Tabel 4.5. Caracteristici la înrolare – TM6</b>  |                                     |



**Fig. 4.15. TM6 – distanța totală parcursă (procent din valoarea prezisă)**

### Capacitatea de efort fizic maximal

**Motivul de oprire a testării incrementale** au fost **(1)** oboseală/durere musculară la nivelul coapselor (18 pacienți); **(2)** dispnee (5 pacienți); **(3)** atingerea FC maxime (3 pacienți); **(4)** creștere excesivă a tensiunii arteriale (TAS  $\geq 220$ mmHg sau TAD



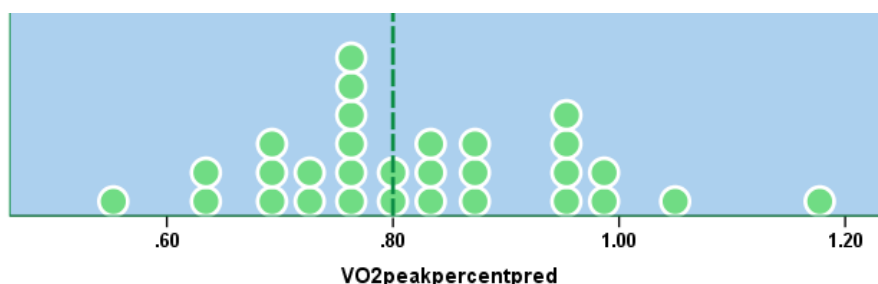
$\geq 120$  mmHg) (2 pacienți); (5) modificări ECG sugestive pentru ischemie miocardică (1 pacient); (6) durere musculară la nivelul gambelor. Performanța subiecților la testarea la efort maximal este considerată a fi în limite normale dacă VO<sub>2</sub> de vârf mai mare de 80% din cea prezisă. Valorile **VO<sub>2</sub> de vârf** au avut o distribuție normală, cu valoare medie a procentului din valoarea prezisă de **82.12 ± 0.136 %**.

| Test cardio-pulmonar la efort |                             |                      |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| VO <sub>2</sub> de vârf       | (ml/min)                    | 2124 ± 504           |
| VO <sub>2</sub> de vârf       | (ml/min /kg)                | 19.98 [12.6-37.65]   |
| <b>VO<sub>2</sub> de vârf</b> | <b>(% din prezis)</b>       | <b>82.12 ± 0.136</b> |
| VO <sub>2</sub> la VT         | (%VO <sub>2</sub> de vârf)  | 66 ± 12.8            |
| FC de vârf                    | (bpm)                       | 147 ± 19.64          |
| FC de vârf                    | (% din prezis)              | 84 ± 0.1             |
| Oxygen-pulse de vârf          | (ml O <sub>2</sub> /bătăie) | 15.15 [10.6-23.8]    |
| Oxygen-puls de vârf           | (% predicted)               | 95.5 ± 17.2          |
| RER de vârf                   |                             | 1.19 [0.99 – 1.76]   |

*Date prezentate ca medie ± SD, sau mediană [interval valori]*  
 VT, prag ventilator; RER-coeficient de schimb respirator

**Tabel 4.6. Caracteristici la înrolare - TCPE**

Performanța la efort maximal a fost scăzută ( $\leq 80\%$  din valoarea prezisă) la 16 subiecți (53.33%).



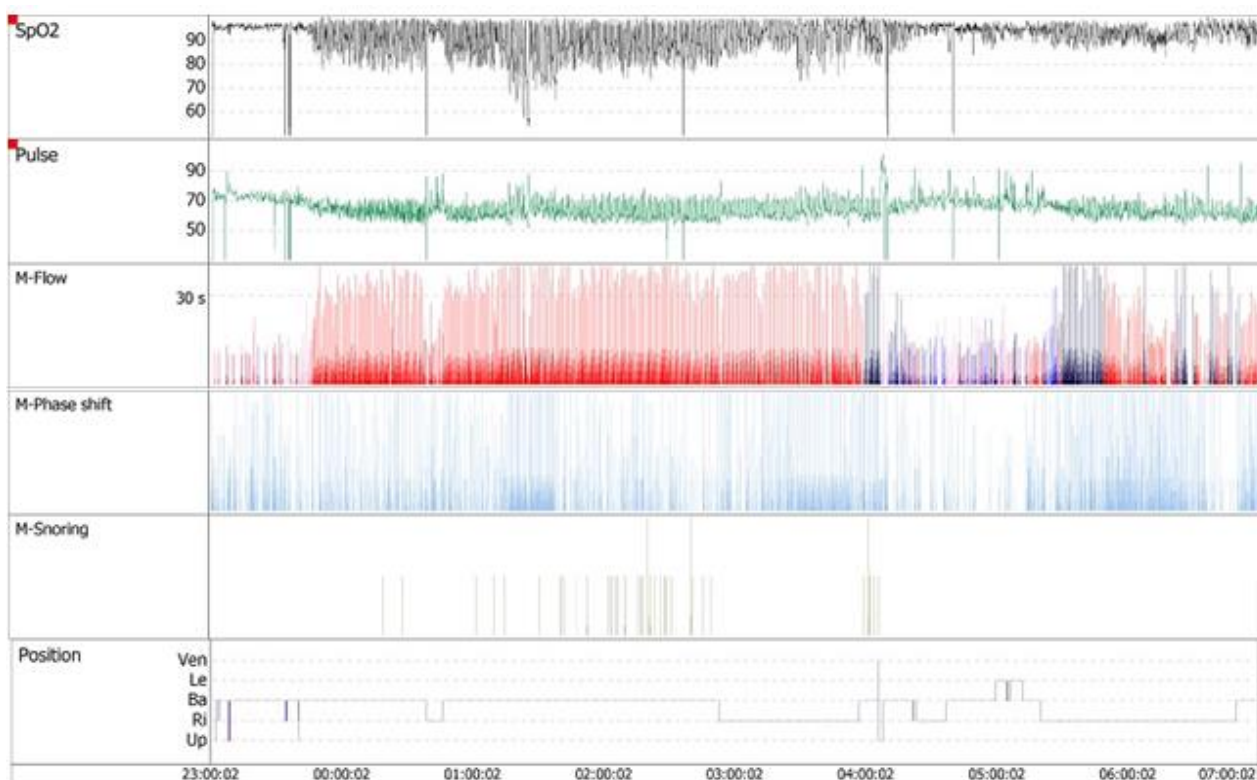
**Fig. 4.16. TCPE: VO<sub>2</sub> peak/max, procent din valoarea prezisă**

**Cauze probabile ale scăderii capacității de efort fizic maximal**, identificate prin analiza parametrilor furnizați de TCPE incrementală, au fost: (1) **decondiționare** (23 pacienți, 76.66%), (2) **boală arterială periferică** incipientă (3 pacienți, 10%), (3) **boală cardiacă ischemică** – modificări ECG la efort (3 pacienți, 10%), (4) **hipertensiune arterială necontrolată** (1 pacient, 3.33%).

### Caz clinic ilustrativ comentat

**Caz 3. Bărbat**, nefumător, IMC 39 kg/mp, hipertensiv (HTA std. III diagnosticată în urmă cu 2 ani), cu hipercolesterolemie și steatoză hepatică, cu sforăit, episoade de apnee în timpul somnului semnalate de anturaj, somnolență diurnă excesivă (scor chestionar Epworth autoadministrat = 11/24), dispnee la eforturi mari.

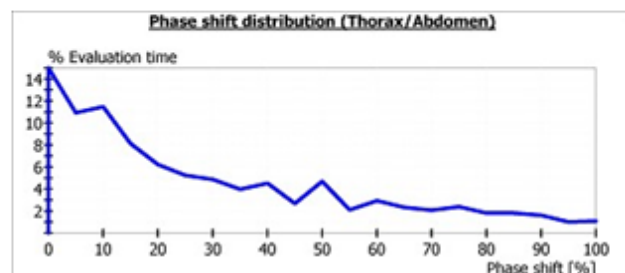
**Diagnostic poligrafic: Sindrom de apnee obstructivă în somn sever** cu Index de Apnei Hipopnei (IAH) de 73/oră înregistrare și Index de Desaturare (ID) ~ 69/oră înregistrare (la valoare prag a desaturării individuale de 3%). Fără componentă pozițională. SpO2 medie 92 %; din 480 minute cât a durat înregistrarea: 33% din timp SpO2 <95%, 17% din timp SpO2 <90%, 6% din timp SaO2 <85%, 1% din timp SaO2 <80%. Frecvența cardiacă medie 65 b/min, minimă 52/min, maximă 101/min.



|               |  |        |                      |                        |                      |
|---------------|--|--------|----------------------|------------------------|----------------------|
| Surname       |  | Height | 175 cm               | Begin                  | 23.11.2016, 23:00:02 |
| First name    |  | Weight | 120 kg               | End                    | 24.11.2016, 07:00:02 |
| Date of Birth |  | Sex    | m                    | Meas. Time             | 08:00:00             |
| Pat. number   |  | BMI    | 39 kg/m <sup>2</sup> | Light off - Light on   | 23:00:02 - 07:00:02  |
| NHS No.       |  |        |                      | Evaluation period(TIB) | 23:00:02 - 07:00:02  |
| Comment       |  |        |                      | Evaluation time (TIB)  | 08:00:00             |
|               |  |        |                      | Artifact               | Flow 1% SpO2 1%      |

| Respiratory evaluation                        | Findings    |
|-----------------------------------------------|-------------|
| AHI (Desat.-Cor.) [Per hour]                  | 73.1 (69)   |
| RDI (Desat.-Cor.) [Per hour]                  | 74 (69)     |
| Apnea Index AI (Desat.-Cor.) [Per hour]       | 66.7 (63.7) |
| Hypopnea Index HI (Desat.-Cor.) [Per hour]    | 6.4 (5.3)   |
| No. of Apnea [n]                              | 531         |
| Of them Central: [n]                          | 44          |
| Mean duration of apneas [Sec]                 | 28          |
| No. of Hypopnea [n]                           | 51          |
| Total Apnea / Hypopnea time (RDT) [Hrs]       | 4:21:40     |
| Apnea / Hypopnea time per hour [Min Per hour] | 32:53       |
| Longest Apnea [Min] (t=01:23:19)              | 1:36        |
| Longest Hypopnea [Sec] (t=23:43:52)           | 28          |
| CSB time per hour Sec Per hour                | 0           |
| Snoring Index SI [Per hour]                   | 13.8        |
| Snoring Index SI Obstructive [Per hour]       | 2.8         |
| Total Snoring Time ST [Min]                   | 38:20       |

| Phase shift (Thorax/Abdomen)       | Findings     |
|------------------------------------|--------------|
| Number [n]                         | 948          |
| Time Slice [%]                     | 31           |
| Index Per hour (Index Des-Correl.) | 118.9 (99.9) |



| Evaluation of SpO2/Pulse              | Findings |
|---------------------------------------|----------|
| Desaturation-Index DI [Per hour]      | 69.2     |
| No. of desaturations [n]              | 550      |
| No. of desaturations < 90%: [n]       | 363      |
| Total time [Hrs]                      | 5:01:48  |
| Time per hour [Min Per hour]          | 37:57    |
| Lowest Desaturation [%] (01:25:13)    | 54       |
| Longest Desaturation [Min] (01:23:53) | 1:25     |
| Mean Duration [Sec]                   | 32       |
| Mean Desaturation [%]                 | 86       |
| Mean Saturation [%]                   | 92       |
| Max. Saturation [%] (23:51:19)        | 100      |
| Min. Saturation [%] (01:25:12)        | 54       |
| t90 [%]                               | 24       |
| Min. Puls (00:36:56) [1/min]          | 52       |
| Max. Puls (04:06:56) [1/min]          | 101      |
| Mean Pulse [1/min]                    | 65 ± 12  |
| Pulse variances [n]                   | 403      |
| Pulse variance index [Per hour]       | 50.9     |

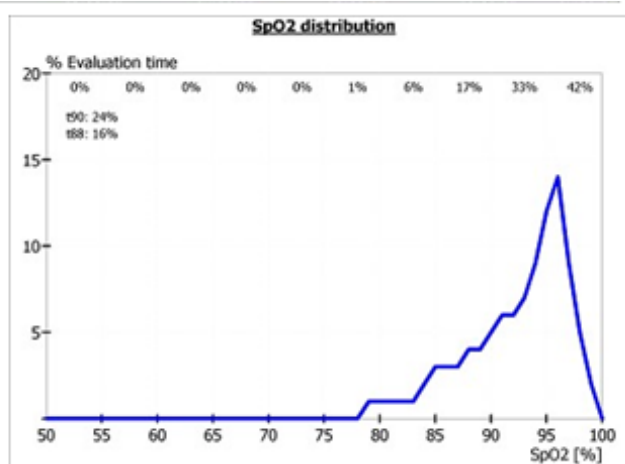


Fig.4.14. Raport poligrafie cardiorespiratorie caz clinic nr. 3

**Testare incrementală (25W/min):** Scădere ușoară a capacității de efort fizic maximal, probabil în context de decondiționare. Consum de oxigen de vârf de 2023 ml/min, 18 ml/min/kgc (70% din prezis), cu prag de anaerobioză normal situat (VO<sub>2</sub> & AT 1089 ml/min = 54% din VO<sub>2</sub> de vârf). Putere maximă atinsă 175 W (87.5%). La finalul testului, rezervă ventilatorie prezentă. Echivalenți ventilatori în limite normale. Evoluție normală a oxigen pulsului cu maxim de 90% din prezis. Fără desaturare și fără tulburări de ritm/ conducere/ repolarizare în cursul efortului fizic și în perioada de recuperare (5 minute). Testare oprită la solicitarea pacientului datorită durerii musculare (coapse). Evoluția tensiunii arteriale: TA maximă atinsă de 240/120 mmHg, cu scădere în perioada de recuperare - la 5 minute de la oprirea efortului 140/70mmHg).

|                                     |                                 |                               |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| ID code: 1287                       | Test number: 1271               | Barometric press. (mmHg): 766 |
| Sex: M                              | Test date: 1/18/2017            | Temperature (degrees C): 24   |
| Age: 49                             | Test time: 10:59                | STPD: 0.833                   |
| Height (cm): 175.0                  | N. of steps: 333                | BTPS insp: 1.103              |
| Weight (Kg): 112.0                  | Duration (hh:mm:ss): 00:16:51   | BTPS exp: 1.019               |
| HR max (bpm): 171                   | BSA (m²): 2.2                   | BMI (Kg/m²): 36.5             |
| Last turbine calibration: 1/18/2017 | Last Gas calibration: 1/18/2017 |                               |

|                            |          |                                    |          |          |         |       |       |            |
|----------------------------|----------|------------------------------------|----------|----------|---------|-------|-------|------------|
| Test Information           |          |                                    |          |          |         |       |       |            |
| Test Duration: 00:16:51    |          | Exercise duration: 00:07:38        |          |          |         |       |       |            |
| Ergometer: Cosmed Bike     |          | Protocol: Inc25W                   |          |          |         |       |       |            |
| Test type: Incremental     |          | Reason for Test: Exercise capacity |          |          |         |       |       |            |
| Physician:                 |          | Technician:                        |          |          |         |       |       |            |
| Reasons for Stopping Test: |          | bilateral hip pain                 |          |          |         |       |       |            |
| Subject's Response:        |          |                                    |          |          |         |       |       |            |
| Spirometry                 |          |                                    |          |          |         |       |       |            |
|                            | Pre Ex   | Pred                               | %Pred    | Post Ex  | %Pre Ex |       |       |            |
| FVC (l)                    | 4.48     | 4.46                               | 100      | ---      | ---     |       |       |            |
| FEV1 (l)                   | 3.74     | 3.61                               | 103      | ---      | ---     |       |       |            |
| MVV (l/min)                | ---      | 130                                | ---      | ---      | ---     |       |       |            |
| IC (l)                     | ---      | ---                                | ---      | ---      | ---     |       |       |            |
| Exercise Testing           |          |                                    |          |          |         |       |       |            |
| t (hh:mm:ss)               | Rest     | Warm-up                            | LT       | RC       | Peak    | Pred  | %Pred | Recov+2min |
| 00:02:53                   | 00:02:53 | 00:09:03                           | 00:12:33 | 00:13:40 | ---     | ---   | ---   | 00:02:02   |
| Power (Watt)               | ---      | ---                                | 100      | 175      | ---     | 200   | ---   | ---        |
| link to SBp (mmHg)         | ---      | ---                                | ---      | ---      | ---     | ---   | ---   | ---        |
| Metabolic Response         |          |                                    |          |          |         |       |       |            |
|                            | Rest     | Warm-up                            | LT       | RC       | Peak    | Pred  | %Pred |            |
| VO2 (ml/min)               | 446      | 691                                | 1089     | 1695     | 2023    | 2862  | 70    |            |
| VO2/Kg (ml/min/Kg)         | 3.98     | 6.17                               | 9.72     | 15.13    | 19.63   | 25.58 | 76    |            |
| METS (---)                 | 1.1      | 1.7                                | 2.7      | 4.3      | 5.6     | 7.3   | 76    |            |
| R (---)                    | 0.78     | 0.79                               | 0.81     | 1.23     | 1.31    | ---   | ---   |            |
| Ventilatory Response       |          |                                    |          |          |         |       |       |            |
|                            | Rest     | Warm-up                            | LT       | RC       | Peak    | Pred  | %Pred |            |
| VE (l/min)                 | 12.5     | 19.3                               | 25.7     | 62.7     | 85.3    | 149.6 | 57    |            |
| BR (%)                     | 91       | 87                                 | 82       | 58       | 42      | 30.00 | 140   |            |
| VT (l)                     | 1.026    | 1.118                              | 1.682    | 2.353    | 2.332   | ---   | ---   |            |
| Rf (b/min)                 | 12.2     | 17.2                               | 15.3     | 26.6     | 36.5    | 50.0  | 73    |            |
| IC (l)                     | ---      | ---                                | ---      | ---      | ---     | ---   | ---   |            |
| VD/VT (---)                | 0.21     | 0.21                               | 0.18     | 0.21     | 0.23    | ---   | ---   |            |
| Cardiovascular Response    |          |                                    |          |          |         |       |       |            |
|                            | Rest     | Warm-up                            | LT       | RC       | Peak    | Pred  | %Pred |            |
| HR (bpm)                   | 78       | 85                                 | 102      | 138      | 146     | 171   | 85    | 133        |
| HRR (%)                    | ---      | ---                                | 40       | 19       | 14      | 15    | 93    | ---        |
| VO2/HR (ml/bpm)            | 5.7      | 8.1                                | 10.6     | 12.2     | 15.0    | 16.7  | 90    | 10.8       |
| Qt (l/min)                 | 5.5      | 7.4                                | 9.5      | 11.6     | 12.8    | ---   | ---   | 10.9       |
| SV (ml/beat)               | 71       | 87                                 | 93       | 84       | 88      | ---   | ---   | 82         |
| P Syst (mmHg)              | ---      | ---                                | ---      | ---      | ---     | ---   | ---   | ---        |
| P Diast (mmHg)             | ---      | ---                                | ---      | ---      | ---     | ---   | ---   | ---        |
| DP (mmHg/min)              | ---      | ---                                | ---      | ---      | ---     | ---   | ---   | ---        |
| ST V5 (mm)                 | 0.3      | ---                                | -1.5     | -0.9     | -0.8    | ---   | ---   | -0.4       |
| S V5 (mV/sec)              | 0.7      | 0.4                                | 1.1      | -1.4     | -0.4    | ---   | ---   | 0.9        |
| Gas Exchange               |          |                                    |          |          |         |       |       |            |
|                            | Rest     | Warm-up                            | LT       | RC       | Peak    | Pred  | %Pred |            |
| PetCO2 (mmHg)              | 34       | 35                                 | 39       | 39       | 36      | ---   | ---   |            |
| PetO2 (mmHg)               | 107      | 107                                | 100      | 114      | 115     | ---   | ---   |            |
| VE/VO2 (---)               | 26.8     | 26.6                               | 22.9     | 36.2     | 37.9    | ---   | ---   |            |
| VE/VO2 (---)               | 34.0     | 33.7                               | 28.2     | 29.2     | 32.8    | ---   | ---   |            |
| SpO2 (%)                   | ---      | ---                                | ---      | ---      | ---     | ---   | ---   |            |
| Other Indexes              |          |                                    |          |          |         |       |       |            |
|                            | Meas.    | Pred                               |          |          |         |       |       |            |
| VE/VO2 slope               | 22.0     | ---                                |          |          |         |       |       |            |
| VO2/WR slope (mlO2/watt)   | 7.9      | 10.0                               |          |          |         |       |       |            |
| lowest VE/VO2              | 24.1     | ---                                |          |          |         |       |       |            |

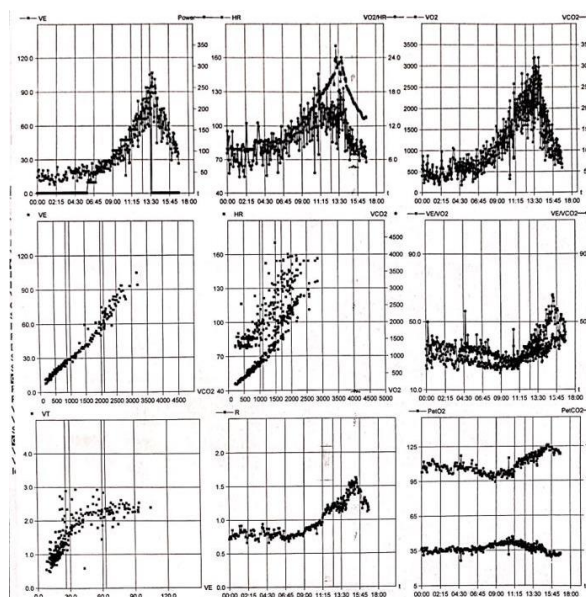


Fig.4.15. Raport testare cardiopulmonară la efort de tip incremental caz clinic 3

## Structurare grupuri de studiu

16 pacienți au efectuat atât TCPE incrementală cât și constantă la vizita numărul 1. Restul de 14 pacienți au efectuat doar testarea de tip incremental. Doar 14 pacienți (46.66%) s-au prezentat în clinică pentru reevaluare. *Dintre pacienții aderenți la terapia CPAP*, 8 au efectuat testări incrementale înainte și după CPAP și 4 au efectuat testare constantă înainte și după CPAP.

Pentru compararea valorilor medii ale parametrilor evaluați în cadrul CPET a fost folosit **testul T-student pentru grupuri înrudite**. În grupul studiat nu a fost identificată o diferență semnificativă statistic la nivelul performanței la efort maximal, evaluată prin CPET incremental, după trei luni de terapie CPAP. Pentru **testările constante**, se observă valori medii apropiate pentru majoritatea parametrilor, cu discretă diferență la nivelul valorii oxigen-pulsului, care este mai mare la a doua testare ceea ce sugerează o Există corelație semnificativă statistic între valorile consumului de oxigen de vârf însă nu și între valorile oxigen-pulsului, ceea ce este un argument suplimentar în favoarea unei creșteri reale a capacității de efort. Totuși, nu a fost identificată o diferență semnificativă statistic între valorile parametrilor testării constante la evaluarea inițială și cea de după 3 luni de terapie CPAP.

**Distribuție în funcție de aderența la terapia CPAP în primele 3 luni de la diagnostic.** Din cei 14 pacienți care au revenit în clinică, 12 pacienți (40% din numărul total de pacienți) au efectuat terapie CPAP la domiciliu în decursul primelor 3 luni de la diagnostic.

**Distribuție în funcție de aderența la alte intervenții, respectiv scădere în greutate și participarea la programul de reabilitare respiratorie (RR).** 7 pacienți (23.3%) au prezentat la vizita de control **scădere ponderală**, dintre care doar 5 (16.6%) au slăbit mai mult de 5kg. 3 pacienți (10%) au făcut **antrenament la efort**, dintre care 1 în cadrul compartimentului de reabilitare.



## 5. EVALUAREA RELĂȚIEI ÎNTRE SEVERITATEA SINDROMULUI DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN, FUNCȚIA CARDIACĂ ȘI CAPACITATEA DE EFORT FIZIC (48)

*Datele prezentate în acest capitol au fost publicate în Revista Pneumologia, vol 66, nr 1 /2017*

**Rezultate și discuții.** Au fost incluși 25 pacienți cu SASO moderat sau sever, șase fiind femei. Datele de poligrafie cardio-respiratorie sunt prezentate în **tabelul 5.1**.

|                                           |               |
|-------------------------------------------|---------------|
| Index de Apnei- Hipopnei (evenimente/oră) | 60 ± 4.8      |
| Index de Desaturare (evenimente/oră)      | 47 [16.5-100] |
| Timpul total de somn estimat (eTST), min  | 406.8 ± 20.4  |
| Mediana Saturațiilor Medii (%)            | 92 [78-96]    |
| Timp cu SpO <sub>2</sub> < 90% (% eTST)   | 11 [0-76]     |

**Tabel 5.1. Date de poligrafie cardio-respiratorie**

**Caracteristici la înrolare.** Caracteristicile pacienților sunt prezentate în **tabelele 5.2 și 5.3**. Zece pacienți aveau un istoric de tabagism semnificativ (mai mult de 5 pachete-ani), doar 2 fiind fumători activi.

|                                  |                 |
|----------------------------------|-----------------|
| Vârstă (ani)                     | 45.2 ± 1.9      |
| Sex masculin, număr (procent, %) | 19 (76%)        |
| IMC (kg/mp)                      | 34.8 ± 1        |
| Analize de sânge                 |                 |
| Hemoglobina (g/dl)               | 15 [14-17]      |
| Glicemie (mg/dl)                 | 106.4 ± 7.8     |
| VSH (mm/1h)                      | 4.5 [1-39]      |
| Fibrinogen                       | 301 [232-652]   |
| Acid uric (mg/dl)                | 6.43 ± 0.7      |
| Colesterol total (mg/dl)         | 204.8 ± 14.2    |
| LDL-Colesterol (mg/dl)           | 118.6 ± 10.36   |
| HDL-Colesterol (mg/dl)           | 50 ± 1.67       |
| Trigliceride (mg/dl)             | 169.5 [102-410] |

**Tabel 5.2. Caracteristici la înrolare: date antropometrice și analize sânge**

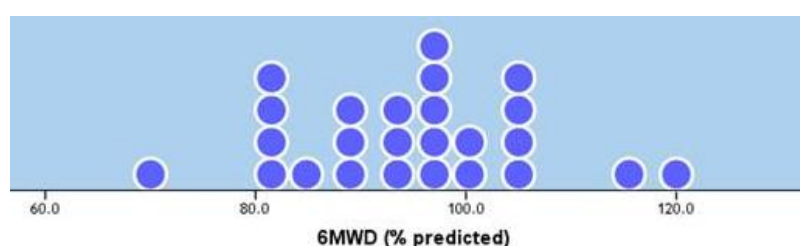
**Ecocardiografia transtoracică** a evidențiat: 17 cazuri (68%) cu **hipertrofie de VS** (definită ca PPVS și SIV >10mm), cu 4 cazuri de **disfuncție diastolică VS** tip I și 3 cazuri tip II; **volum AS crescut** (VAS > 52ml la femei, > 58ml la bărbați) a fost observat la 9 (~50%) din cele 17 cazuri evaluate, fenomen explicat de disfuncția de VS și care

poate contribui la limitarea efortului fizic în ciuda unei FEVS normale; **diametru TEVD crescut ( $\geq 30\text{mm}$ )** la 4 cazuri din 21 evaluate. 15 subiecți (din 21 evaluați) au avut un FEVS normal ( $\geq 55\%$ ). Ceilalți 7 pacienți au avut un FEVS între 49 și 54%.

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| PPVS (mm)           | 11.35 $\pm$ 0.4  |
| SIV (mm)            | 12.46 $\pm$ 0.53 |
| FEVS (%)            | 60 [49-67]       |
| Viteza undei A(m/s) | 58.85 $\pm$ 5.45 |
| VAS (ml)            | 25.85 $\pm$ 2.1  |
| VASI (ml/kg)        | 27.47 $\pm$ 0.76 |
| TEVD (mm)           | 27.76 $\pm$ 0.75 |

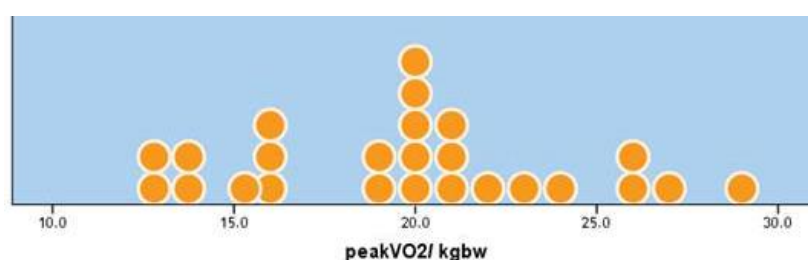
**Tabelul 5.3. Caracteristicile de bază - date ecocardiografice**

**Capacitatea de efort**, evaluată prin TM6, a fost sub nivelul așteptat (TM6D < 85% din prezis) la 6 subiecți (24%) (**fig.5.1**), SASO și obezitatea fiind singurii factori de risc identificați.



**Fig.5.1. Distanța parcursă la TM6 (% din prezis)**

La TCPE incrementală, **21 subiecți (84%)** au avut un VO<sub>2</sub>max scăzut (sub 25ml/min/kg), toți subiecții având un VO<sub>2</sub>max mai mic de 30 ml/min/kg (**fig 5.2**). Datele privind capacitatea de efort sunt prezentate în **tabelul 5.4**. Nu s-au înregistrat simptome sau semne ECG de boală cardiacă ischemică, nici aritmii, pe durata testărilor. Două testări au fost oprite la cererea medicului din cauza unor creșteri excesive ale tensiunii arteriale (la 240/120 mmHg). Restul subiecților au oprit testarea din cauza oboselii membrelor inferioare.



**Fig.5.2. Consumul de oxigen de vârf atins de subiecți în cadrul TCPE, raportat la greutate**

Nu au fost diferențe semnificative între cele două grupuri (*fumători și nefumători*) în ce privește vârsta, IMC, funcția respiratorie (VEMS), severitatea SASO (IAH, SaO<sub>2</sub> medie nocturnă, scorul Epworth), morfologia și funcția cardiacă (viteza undei A, VAS, TEVD, FEVS) și capacitatea de efort (AV maximă, TM6D, VO<sub>2</sub> la PV, VO<sub>2</sub>max/kg).

|                                                         |                 |
|---------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>TM6M</b>                                             |                 |
| Distanța parcursă în 6 minute (6MWD), m                 | 584 ± 13.4      |
| Distanța parcursă în 6 minute (%)                       | 94.35 ± 2.36    |
| <b>Testare cardiopulmonară de efort</b>                 |                 |
| • VO <sub>2</sub> max (ml/min)                          | 2102 ± 105.5    |
| • VO <sub>2</sub> max (ml/min/kg)                       | 19.76 ± 0.95    |
| • VO <sub>2</sub> la PV (ml/min/kg)                     | 13 ± 0.58       |
| • VO <sub>2</sub> la PV (% din VO <sub>2</sub> max)     | 67.06 ± 2.88    |
| • AV maximă (bătăi/min)                                 | 146.6 ± 4.25    |
| • Pulsul de oxigen maxim (ml O <sub>2</sub> /bătăie)    | 15 [10.8-20.73] |
| • Pulsul de oxigen maxim (% din prezis)                 | 93.8 ± 3.08     |
| <b>Tabelul 5.4. Datele privind capacitatea de efort</b> |                 |

**Corelații.** Luând în considerare **întregul grup de pacienți**, am găsit o corelație negativă a severității SASO (IAH și ODI) cu capacitatea maximală de efort (VO<sub>2</sub>max/kg) la TCPE (r -0.536, p 0.006, n 25), precum și cu consumul de oxigen la pragul ventilatoriu (PV) (r -0.445, p 0.026, n 25), sugerând scăderea capacității de efort o dată cu creșterea severității SASO (**fig.6.3**)

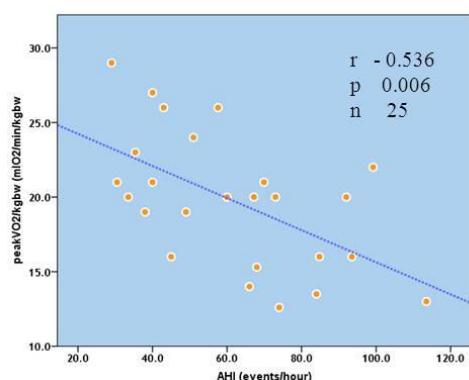


Fig.5.3. Corelația între IAH și peakVO<sub>2</sub>/kg

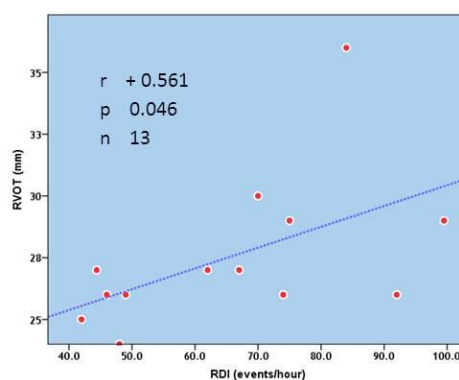


Fig.5.4. Corelația între RDI și diametrul TEVD

A fost găsită o corelație pozitivă între severitatea SASO și morfologia cardiacă. Indicele de Evenimente Respiratorii (RDI) și intervalul de somn cu SpO<sub>2</sub> sub 90% (TB90%), exprimate ca procent din eTST, s-au corelat cu diametrul TEVD (r + 0.561; r

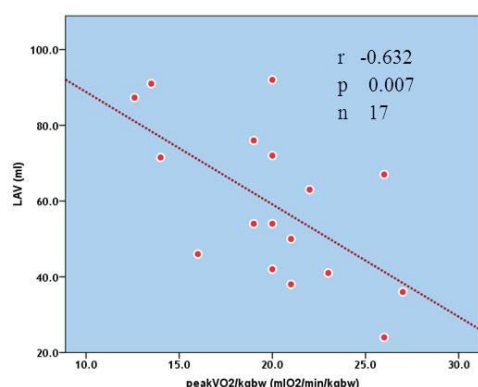


0.447,), sugerând o relație între severitatea SASO și morfologia și funcția cardiacă (**fig.4**). Aceste corelații se explică prin hipoxemia nocturnă intermitentă ce crește postsarcina ventriculului drept, prin vasoconstricția reflexă a patului vascular pulmonar<sup>(49)</sup>

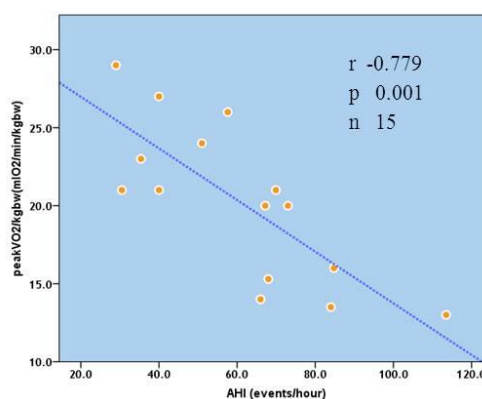
Alte corelații între capacitatea de efort și morfologia și funcția inimii.

Corelație între TM6D și FEVS ( $r + 0.526$ ,  $p 0.012$ ,  $n 22$ ). TM6D s-a corelat negativ cu VAS ( $r -0.516$ ,  $p 0.034$ ,  $n17$ ) și cu TEVD ( $r -0.435$ ,  $p 0.049$ ,  $n 21$ ). În ciuda corelației negative dintre TM6D și disfuncția cardiacă, cut-off-ul prezis de 85% pentru valorile normale nu a fost util în identificarea subiecților cu risc cardiovascular înalt din această populație.

Capacitatea maximală de efort ( $VO_2\text{max/kg}$  și AV maximă) s-a corelat negativ cu viteza undei A ( $r -0.476$ ,  $p 0.034$ ,  $n 20$ , and  $r -0.498$ ,  $p 0.026$ ,  $n 20$ ).  $VO_2\text{max/kg}$  s-a corelat negativ cu VAS ( $r -0.632$ ,  $p 0.007$ ,  $n 17$ ) și TEVD ( $r -0.490$ ,  $p 0.024$ ,  $n 21$ ) (**fig.5.5**). Cum era de așteptat, VAS și TEVD s-au corelat pozitiv ( $r 0.754$ ,  $p 0.000$ ,  $n 17$ ).



**Fig.5.5. Corelația între peakVO2 și volumul atriului stâng**



**Fig. 5.6. Corelația între IAH și peakO2**

Expunerea la tutun (număr pachete-ani) nu s-a corelat cu severitatea SASO, morfologia și funcția inimii, nici cu capacitatea de efort.

Examinând **grupul de nefumători**, am identificat o corelație și mai puternică între severitatea SASO și capacitatea de efort. IAH a prezentat corelații negative cu  $VO_2\text{max}$  ( $r -0.615$ ),  $VO_2\text{max/kg}$  ( **$r -0.779$** ) și  $VO_2$  la pragul ventilatoriu (PV/kg) ( $r -0.604$ ) (**fig.6**). ID s-a corelat negativ cu  $VO_2\text{max/kg}$  ( $r -0.539$ ) și TB90% cu  $VO_2\text{max}$  ( $r -0.576$ ),  $VO_2\text{max/kg}$  ( $r -0.602$ ) și cu AV maximă ( $r -0.713$ ). Rezultatele asemănătoare au fost obținute în ce privește corelațiile dintre severitatea SASO și morfologia cardiacă. IAH s-a corelat pozitiv cu PPVS ( $r 0.623$ ) și TEVD ( $r 0.601$ ), iar TB90% cu diametrul TEVD ( $r +0.620$ ).

Capacitatea de efort fizic (peakVO2 și TM6D) a fost corelată negativ, puternic, cu VAS ( $r -0.849$  and  $r -0.940$ ) și TEVD ( $r -0.704$ , respectiv  $r -0.577$ ) (**fig.5.7**).

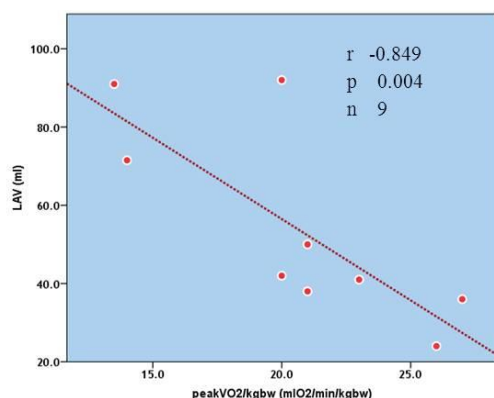


Fig.5.7. Corelația între volumul AS și peakVO2 la nefumători

E de remarcat că, în grupul de fumători, expunerea la tutun nu s-a corelat nici cu morfologia și funcția inimii, nici cu capacitatea de efort. Mai mult, severitatea SASO s-a corelat negativ ( $r = -0.693$ ,  $p = 0.026$ ,  $n = 10$ ) cu expunerea la tutun, ceea ce înseamnă că, cu cât SASO a fost mai sever, cu atât expunerea la tutun a fost mai scăzută la pacienții noștri. O sinteză a rezultatelor noastre este prezentată în figura 6.8.

**Concluzii.** Cercetarea a identificat o capacitate de efort scăzută ( $VO_2\max$ ) la 84 % dintre pacienții cu SASO nou diagnosticat, fără limitare subiectivă la efort și performanță bună la testele de efort aplicate (TM6).  $VO_2\max$  s-a corelat semnificativ cu severitatea SASO și cu anomaliile cardiace morfologice și funcționale. Disfuncția cardiacă, direct asociată evenimentelor obstructive din SASO sau secundară hipertensiunii sistemice induse de SASO, pare să fie principalul mecanism asociat cu reducerea capacității de efort, independent de expunerea la tutun. Știind că fumatul reprezintă un factor de risc puternic și recunoscut de ateroscleroză și boală cardiovasculară, faptul că disfuncția cardiacă s-a asociat mai puternic cu severitatea SASO la nefumători ar putea reprezenta un argument în favoarea rolului apneii din somn în morbiditatea cardiovasculară.

Întrucât disfuncția cardiacă și capacitatea redusă de efort sunt în general asociate cu un prognostic mai prost (scăderea supraviețuirii), utilizarea TCPE în evaluarea inițială a tuturor pacienților SASO, chiar dacă sunt tineri, nefumători și nu au o afectare evidentă a capacității de efort, ar putea fi utilă în identificarea pacienților cu risc cardiovascular înalt și în furnizarea unei motivații mai puternice de a adera la schimbările necesare ale stilului de viață și la terapia CPAP.

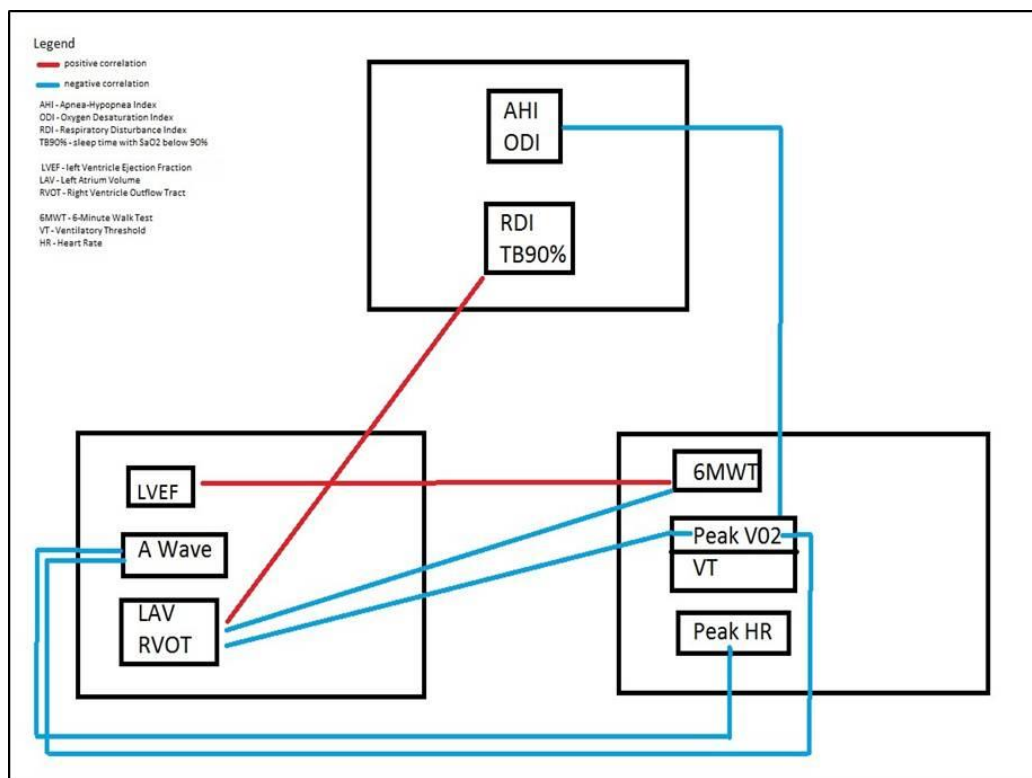


Fig.5.8. Corelațiile între indicii SASO, parametrii cardiaci și capacitatea de efort fizic

|                                                  |                 |
|--------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Index de Apnei-Hipopnei (ev/oră)</b>          | 58.8 [26-113.5] |
| <b>Index de Desaturare (ev/oră)</b>              | 46 [16.5-100]   |
| <b>Timp total estimat de somn (eTST), min</b>    | 410 ± 97.56     |
| <b>Mediana mediilor SpO<sub>2</sub> (%)</b>      | 92 [78-96]      |
| <b>Timp cu SpO<sub>2</sub> &lt; 90% (% eTST)</b> | 12.5 [0-76]     |

**Tabel 6.1. Date poligrafie cardiorespiratorie**

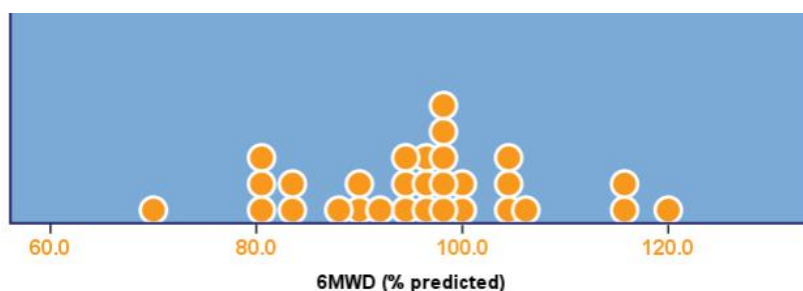
## 6. ANALIZA RELAȚIEI ÎNTRE OBEZITATE, INFLAMAȚIE SISTEMICĂ ȘI CAPACITATEA DE EFORT FIZIC ÎN SINDROMUL DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN<sup>(50)</sup>

*Datele prezentate în acest capitol au fost publicate în Revista Pneumologia, vol 66, nr 2/2017*

### Rezultate și discuții

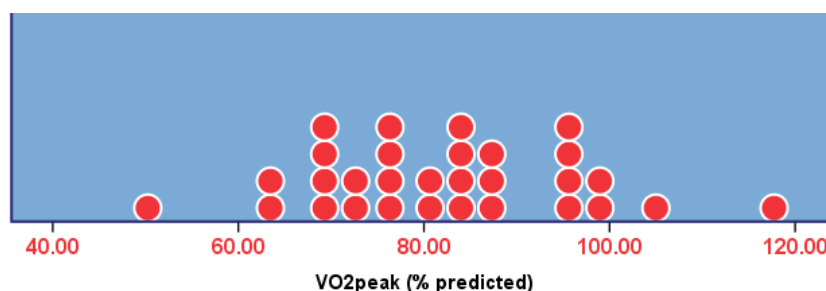
Treizeci de pacienți cu SASO sever (23 bărbați) au fost incluși în studiu. Rezultatele poligrafiei cardiorespiratorii sunt prezentate în **tabelul 1**. **Caracteristicile la înrolare** sunt prezentate în **tabelele 6.2 și 6.3**. Patru pacienți au fost supraponderali, patru au avut obezitate morbidă ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), restul având obezitate de gradul I sau gradul II. 11 pacienți aveau un istoric semnificativ de tabagism (mai mult de 5 pachete-ani), 2 fiind fumători activi, toți cu funcție respiratorie normală. Au fost înrolați doi pacienți cu diabet zaharat tip 2.

**Capacitatea de efort** a fost evaluată prin TM6M și TCPE. Performanța pacienților la testul de mers 6 minute a fost mai scăzută decât cea așteptată ( $DTM6 < 85\%$  din prezis) în 6 cazuri (20%) (**fig.1**).



**Fig.6.1. Rezultatele testului de mers 6 minute: Distanța parcursă, % din prezis**

Capacitatea de efort maximal evaluată prin intermediul testării cardiopulmonare la efort incrementale, a fost mai scăzută decât cea așteptată ( $VO_{2peak}$  mai puțin de 80% din prezis) la 14 subiecți (46.66%) (**fig 6.2**).



**Fig.6.2. Rezultatele CPET: VO2 peak, % din prezis**

|                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| <b>Vârstă (ani)</b>             | 45.27 ± 9.15   |
| <b>Sex masculin, număr (%)</b>  | 23 (76.6)      |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>   | 34.92 ± 4.72   |
| <b>Circumferință gât (cm)</b>   | 43 [38-52]     |
| <b>Circumferință talie (cm)</b> | 114 [95-157]   |
| <b>Circumferință șold (cm)</b>  | 118 ± 10.68    |
| <b>Raport talie-șold (WHR)</b>  | 1 [0.9-1.2]    |
| <b>Analize de sânge</b>         |                |
| <b>Hemoglobină (g/dL)</b>       | 15 [11.6-17.0] |
| <b>Glucoză (mg/dL)</b>          | 90 [77-149]    |
| <b>VSH (mm/1h)</b>              | 8 [1-39]       |
| <b>Fibrinogen (mg/dL)</b>       | 336 [232-652]  |
| <b>Acid uric (mg/dL)</b>        | 6.52 [3.9-9]   |
| <b>NLR</b>                      | 2 [1-3.73]     |
| <b>PLR</b>                      | 97.5 [55-166]  |
| <b>Colesterol total (mg/dL)</b> | 199 [143-277]  |
| <b>LDL-Colesterol (mg/dL)</b>   | 126 [84-206]   |
| <b>HDL-Colesterol (mg/dL)</b>   | 49 [33-60]     |
| <b>Trigliceride (mg/dL)</b>     | 138 [64-410]   |

**Tabel 6.2. Caracteristicile subiecților – date antropometrice și biologice**

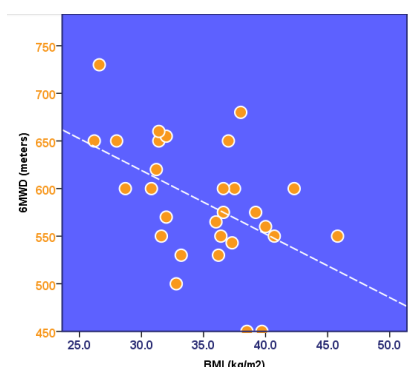
|                                                               |                     |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Test de mers 6 minute</b>                                  |                     |
| <b>Distanța parcursă la TM6M (TM6D), m</b>                    | 575 [450-730]       |
| <b>Distanța parcursă la TM6M (% din prezis)</b>               | 96 [70-119]         |
| <b>Testare cardiopulmonară la efort</b>                       |                     |
| <b>peakVO<sub>2</sub> (ml/min)</b>                            | 2099 [1206-3260]    |
| <b>peakVO<sub>2</sub> (ml/min/kg)</b>                         | 20 [12.6-38]        |
| <b>peakVO<sub>2</sub> % predicted</b>                         | 93.5 [68-132]       |
| <b>VO<sub>2</sub> la VT (% peakVO<sub>2</sub>)</b>            | 66 [34 – 96]        |
| <b>FC de vârf (bpm)</b>                                       | 150 [112-185]       |
| <b>FC de vârf (% din prezis)</b>                              | 85.56 [64.74-100]   |
| <b>Oxygen-puls de vârf (ml O<sub>2</sub>/bătăie cardiacă)</b> | 15 [10.8-20.73]     |
| <b>Oxygen-puls de vârf (% din prezis)</b>                     | 93.8 ± 3.08         |
| <b>Coeficient de schimb respirator de vârf (peakRER)</b>      | 1.175 [0.87 – 1.76] |

**Tabel 6.3. Rezultatele evaluării capacității de efort fizic**

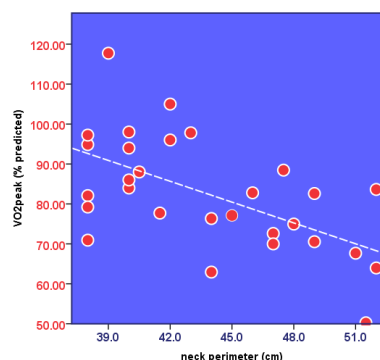
## Corelații

Analizând **întregul grup de pacienți**, am identificat corelații negative între obezitate și capacitatea de efort fizic. Valoarea absolută a distanței parcurse la testul de

mers 6 minute (DTM6, metri) s-a corelat negativ cu indicele de masă corporală ( $r$  -0.465,  $p$  0.011) (**fig 7.3**).



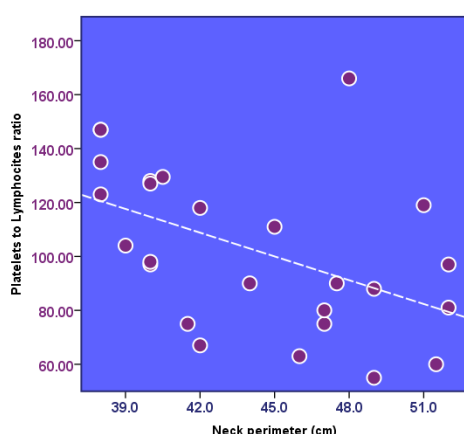
**Fig.6.3. Corelația între IMC și TM6D (m)**



**Fig.6.4. Corelația între PG și VO2 peak (%prezis)**

La testarea cardiopulmonară la efort, consumul de oxigen de vârf exprimat ca procent din prezis (**peakVO2pp**) s-a corelat negativ cu **perimetrul gâtului, PG** ( $r$  -0.528,  $p$  0.003) (**fig 7.4**) dar nu și cu raportul dintre perimetrul taliei și cel de la nivelul șoldurilor (waist to hip ratio, RTS).

Raportul trombocite/limfocite (**PLR**) s-a corelat **negativ** cu **obezitatea**, cele mai puternice corelații fiind cu perimetrul gâtului ( $r$  -0.559,  $p$  0.003, **fig. 5**) și greutatea ( $r$  -0.536,  $p$  0.005). Acest rezultat ar putea fi explicat printr-o legătură mai puțin importantă între obezitate și inflamația sistemică în SASO sever, această inflamație sistemică fiind rezultatul altor factori (SASO în sine, fumatului, rezistenței la insulină etc.).



**Fig.6.5. Corelația între PG și PLR**

**Capacitatea de efort maximal (peakVO2pp)** s-a corelat **negativ** cu **severitatea SASO** (IAH,  $r$  -0.474,  $p$  0.008 and ID,  $r$  -0.472,  $p$  0.010), ceea ce nu s-a întâmplat pentru

distanța parcursă la TM6 (TM6Dpp), fenomen cel mai probabil explicabil prin faptul că este necesar un efort mai mare pentru a decela o disfuncție cardiovasculară subclinică.

Nu a fost identificată nicio corelație între PLR și severitatea SASO sau capacitatea de efort maximal (peakVO2pp).

Impactul anumitor caracteristici ale pacienților asupra capacității de efort și inflamației sistemice: 1. pacienții mai vârstnici (>40 ani) au avut performanță mai bună la TM6M; 2. femeile au avut o performanță mai bună la TM6; 3. indexul de desaturare (ID) a fost semnificativ diferit la subiecții cu capacitate de efort scăzută (ID 36/oră la subiecții cu peakVO2 > 80%, respectiv 69/oră la cei cu peakVO2 <80% din prezis).

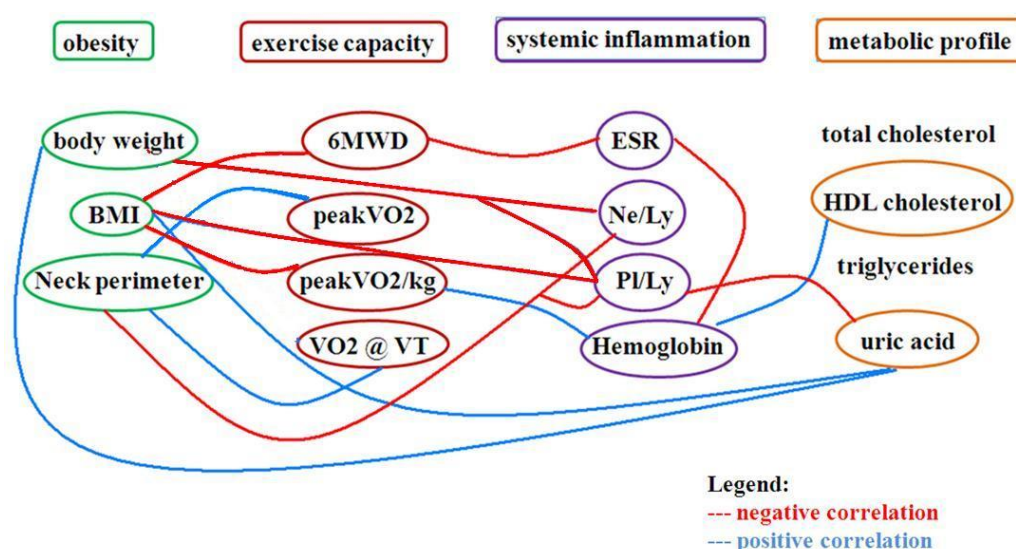


Fig.6. 6. Relații între obezitate, SASO, inflamație sistemică și capacitate de efort fizic

**Concluzii.** Studiul a evaluat o populație selectată de pacienți cu SASO sever, respectiv subiecți fără comorbidități cardiovasculare semnificative clinic, dezvăluind faptul că o proporție importantă a acestora au o capacitate de efort fizic scăzută. Performanța la efort maximal (peakVO2pp) s-a corelat negativ atât cu obezitatea cât și cu severitatea SASO. TCPE este mai sensibilă decât TM6 în identificarea unei scăderi incipiente a toleranței la efort fizic. PLR (ca marker al inflamației sistemice) a avut valori mai crescute la subiecți cu IMC mai scăzut. Este posibil ca inflamația sistemică să nu fie principalul mecanism al scăderii capacității de efort fizic la subiecții cu SASO sever și fără comorbidități cardiovasculare clinic semnificative, alte mecanisme fiind probabil implicate (disfuncția cardiacă).

## 7. EVALUAREA RELAȚIEI ÎNTRE OBEZITATE, INFLAMATIE SISTEMICĂ ȘI RISCUL DE ARITMIE CARDIACĂ (APRECIAT PRIN VALOAREA INTERVALULUI QTc) LA SUBIECTI CU SINDROMUL DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN

*O parte dintre datele expuse în acest capitol au fost prezentate în cadrul Conferinței Naționale One Health, Tirgu-Mures, 26 - 28 iunie 2017*

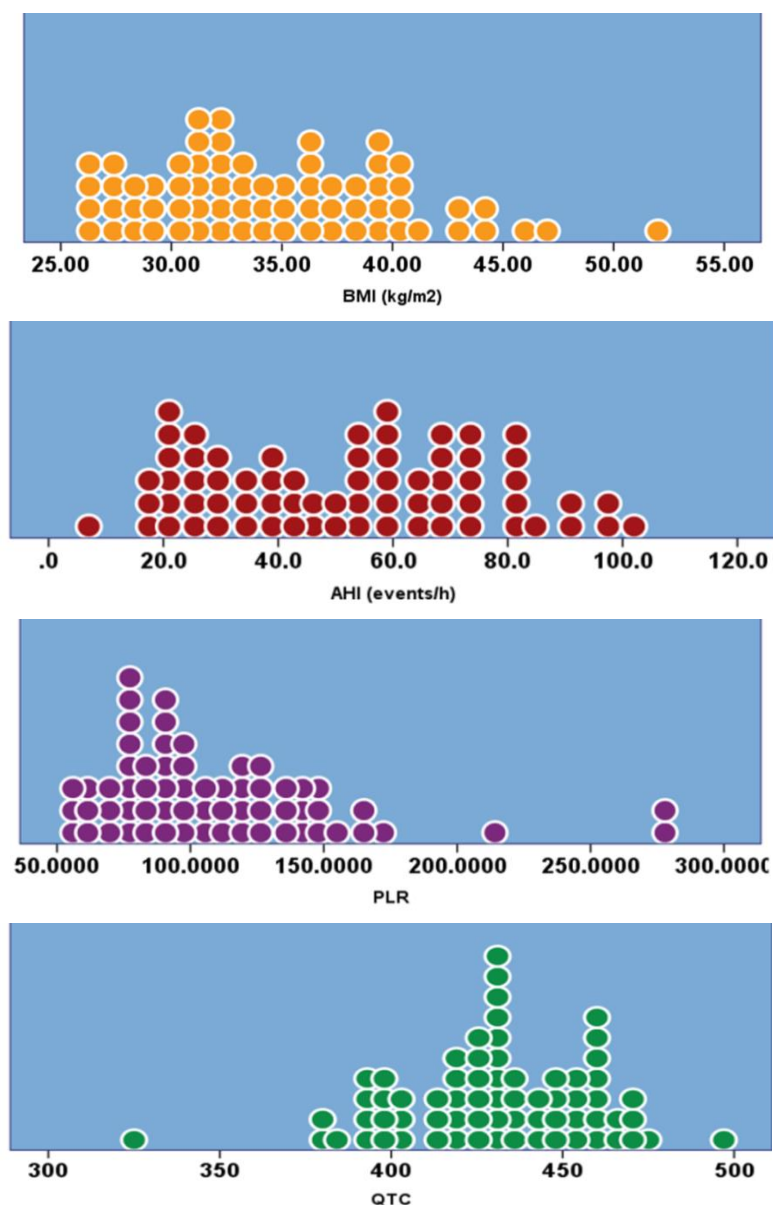
**Introducere.** Alungirea intervalului QT, care reflectă o tulburare de repolarizare ventriculară, este asociată cu un risc crescut de aritmii ventriculare. Monitorizarea ECG continuă în cursul polisomnografiei, a permis evidențierea efectului acut de prelungire a intervalului QT al episoadelor apneice (51) și a unei variabilități crescute a QT la subiecții apneici comparativ cu cei non-apneici (IAH > 5/oră) (52). Evaluarea electrocardiografică (ECG) de repaus în stare de veghe poate decela anomalii de repolarizare, respectiv QT prelungit, la subiecți cu SASO (53). **Obezitatea** este principalul factor de risc asociat cu SASO (caracterizat prin hipoxemie intermitentă în cursul somnului), este inductoare de inflamație sistemică și, în anumite cazuri, de hipoxemie nocturnă continuă (prin hipoventilație). Există studii care au evidențiat o asociere între obezitate și alungirea intervalului QT ca și scăderea acestuia în contextul scăderii ponderale, la subiecți considerați „sănătoși” (cu excepția obezității) (54) (55) (56).

**Obiectiv.** Evaluarea relației dintre intervalul QT corectat (formula Bazett) de pe ECG de repaus efectuat în stare de veghe, obezitate, inflamație sistemică și severitatea SASO, la pacienți nou diagnosticați, care nu au fost tratați cu CPAP.

**Material și metodă.** Pacienți nou-diagnosticați cu AOS moderat-sever (poligrafie cardiorespiratorie), consecutivi, neselectați, au efectuat examen clinic, hemoleucogramă și ECG de repaus.

**Rezultate.** Au fost incluși 68 pacienți (55 bărbați, 80%), cu următoarele caracteristici: 80% obezi, 75% cu SASO sever, 44% cu somnolență diurnă excesivă, 36% cu QTc > 440ms, 20% cu PLR > 140.





**Fig.7.1. Distribuția parametrilor evaluați**

Valorile medii sau mediane ale indicilor antropometrici sunt prezentate în tabelul 7.1.

| <i>Caracteristicile subiecților: date antropometrice</i> |               |
|----------------------------------------------------------|---------------|
| Vârstă (ani)                                             | 52.65 ± 12.8  |
| Sex masculin (număr, procent)                            | 55 (80%)      |
| Greutate (kg)                                            | 105.5 ± 17.2  |
| IMC (kg/mp)                                              | 33.75 [26-52] |
| Circumferință gât (cm)                                   | 44 [37-52]    |
| Circumpferință talie (cm)                                | 112 [95-157]  |
| Circumferință șold (cm)                                  | 118 [98-143]  |

**Tabel 7.1. Date antropometrice**

Datele poligrafice sunt prezentate în tabelul 2. Se observă o severitate crescută a afecțiunii la majoritatea subiecților testați.

| <i>Caracteristicile subiecților: poligrafie cardiorespiratorie și scor chestionar Epworth</i> |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Index de Apnei-Hipopnei (ev/oră)</b>                                                       | <b>51.6±24</b>      |
| <b>Index de Desaturare (ev/oră)</b>                                                           | <b>44 [4-103]</b>   |
| <b>Mediana SpO2 medii (%)</b>                                                                 | <b>92 [78-96]</b>   |
| <b>Timp cu SpO2 &lt; 90% (% TES)</b>                                                          | <b>9.5 [0-85.8]</b> |
| <b>Scor chestionar Epworth (nr puncte/24)</b>                                                 | <b>9 [0-22]</b>     |

**Tabel 7.2. Poligrafie cardiorespiratorie**

Valorile mediane ale markerilor surogat de inflamație sistemică și valoarea medie a QTc sunt prezentate în tabelul 7.3.

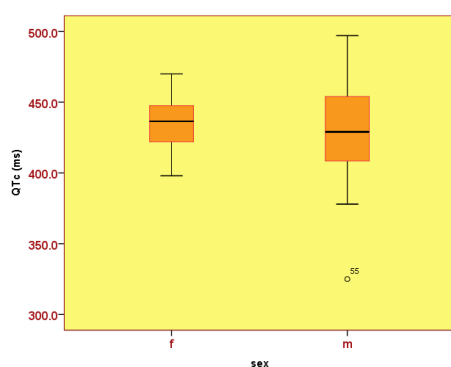
| <i>Caracteristicile subiecților: Analize de sânge și interval QTc</i> |                            |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>VSH (mm/1h)</b>                                                    | <b>7 [1-35]</b>            |
| <b>Raport neutrofile/limfocite</b>                                    | <b>2 [0.9-7.9]</b>         |
| <b>Raport plachete/limfocite</b>                                      | <b>98.33 [53.86-278.8]</b> |
| <b>Interval QTc (ms)</b>                                              | <b>430.12 ±29.02</b>       |

**Tabel 7.3. Inflamație sistemică și QTc**

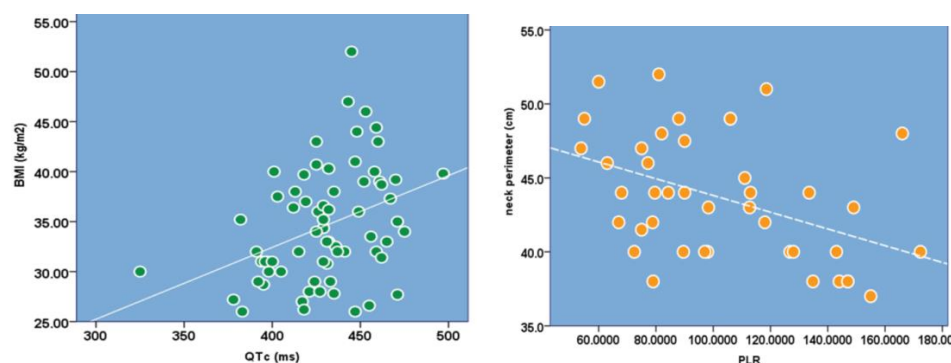
Valorile mediane și distribuția raportului neutrofile/limfocite (Ne/Ly) și a raportului plachete/limfocite (Pl/Ly) au fost diferite la cele două sexe, cu valori mai mari la femei, probabil datorită unui procent mai mare de țesut adipos. Valorile VSH au avut o distribuție similară.

Valorile intervalului QTc au avut o distribuție normală la ambele sexe, valori medii mai mari decât cele raportate la subiecți fără SASO și fără diferențe semnificative statistic între cele două sexe (435.5±20ms la femei și 428.96±30.6 ms la bărbați). Aceste valori sunt aparent mai mari decât cele raportate de *Shamsuzzaman și colab* (57).

După cum era de așteptat, a fost decelată o corelație pozitivă între severitatea SASO (**IAH**) și obezitate (**IMC**), **r 0.414**, la nivelul întregului grup de pacienți. Obezitatea (**IMC**) s-a corelat pozitiv, slab, cu valoarea intervalului QTc (**r 0.375**). Puterea acestei corelații este similară cu a celor raportate în literatură. Markerii de inflamație sistemică s-au corelat cu parametrii asociați obezității și SASO, respectiv **PLR cu perimetrul gâtului** iar **VSH cu timpul petrecut la SpO2 < 90% (TB90)**.



**Fig.7.3. Distribuția valorilor QTc**



**Fig.7.4. Corelațiile obezității**

**Concluzii.** Majoritatea pacienților evaluați au fost obezi și au avut o formă severă de SASO, o treime dintre aceștia au avut o valoare a QTc pe ECG de repaus în zona de graniță (borderline) sau deasupra acesteia iar unul din cinci a avut un nivel crescut al markerului surogat de inflamație sistemică (PLR). Nivelul obezității (IMC) s-a corelat cu severitatea SASO, cu nivelul inflamației sistemice (prin perimetrul gâtului) și cu valoarea intervalului QTc (IMC), respectiv cu riscul de aritmii cardiace. Inflamația sistemică, măsurată prin markeri surogat (PLR), și parametrii SASO (IAH, ID) nu s-au corelat cu valoarea QTc în lotul studiat.

## 8. CONCLUZII ȘI CONSIDERAȚII FINALE

Sindromul de apnee obstructivă în somn este o afecțiune cu prevalență în creștere, în special datorită creșterii prevalenței obezității, cu implicații importante asupra stării de sănătate a subiecților afectați și creșterea riscului de deces prematur. Există actualmente în România o creștere a nivelului de conștientizare a existenței acestei afecțiuni în rândul

medicilor, a autorităților implicate în politici de sănătate și al populației generale, ca urmare a efortului organizațiilor profesionale medicale.

Majoritatea pacienților aflați la prim diagnostic de sindrom de apnee obstructivă în somn, au o serie de comorbidități, în special cardiovasculare și metabolice. În plus, prevalența fumatului de țigarete (actual sau istoric) este crescută, ceea ce crește probabilitatea coexistenței unei patologii respiratorii cronice. Sedentarismul pare să fie o condiție *sine qua non*. În consecință, capacitatea de efort fizic a majorității acestor subiecți este rezultatul împletirii a mai multe mecanisme, rolul sindromului de apnee în somn fiind cert însă dificil de cuantificat.

Prognosticul pacienților se corelează în mai mare măsură cu capacitatea de efort fizic decât cu diferiți parametri funcționali cardiovasculari sau respiratori evaluați în repaus. Conștientizarea scăderii capacității de efort fizic pare să fie redusă în condițiile în care sarcinile zilnice ale omului modern nu presupun un efort fizic moderat sau mare sistematic. Pe de altă parte, evaluarea obiectivă, prin teste standardizate, a capacității de efort fizic a pacienților nu face parte din testele aplicate în mod uzual în ambulatoriile de specialitate și nici chiar în majoritatea clinicilor medicale din cadrul spitalelor. Aplicarea corectă acestor teste necesită personal instruit și dedicat ca și un cadru adecvat de desfășurare.

Evaluarea capacității de efort fizic maximal la subiecți cu AOS a făcut obiectul unui număr restrâns de studii, dintre care o minoritate cu lot control, și care au inclus un număr scăzut de participanți,

Cercetarea actuală a avut drept scop evaluarea capacității de efort fizic la subiecți nou diagnosticați cu sindrom de apnee obstructivă în somn și fără comorbidități semnificative clinic, printr-un test de efort submaximal/maximal efectuat în mod curent în clinica de pneumologie (TM6, test de mers 6 minute) și prin testare cardiopulmonară la efort (TCPE), investigație cu sensibilitate crescută în decelarea unei scăderi a capacității de efort dar mai puțin accesibilă în practica curentă. S-a încercat de asemenea identificarea mecanismelor implicate în scăderea capacității de efort la acești pacienți.

Recrutarea subiecților cercetării s-a dovedit a fi anevoioasă, principala problemă fiind asocierea de tabagism cronic, activ sau istoric, cu sau fără comorbidități respiratorii secundare acestuia. O altă problemă a fost reprezentată de coexistența de boli cardiace

cronice, secundare hipertensiunii arteriale și ateromatozei sistemice. Evaluarea la distanță a subiecților recrutați a fost efectuată pentru jumătate din cei înrolați (14, 47%), fapt explicat prin disponibilitatea redusă a acestora de a reveni în clinică. Aderența la terapia CPAP a fost de 40% la a doua vizită de control, efectuată după cel puțin 3 luni de terapie, rezultat ce se încadrează în intervalul de 30%-60% raportat în alte studii.

În lotul studiat, alcătuit din subiecți fără comorbidități semnificative clinic (cu excepția rinosinuzitei cronice, hipertensiunii arteriale sistemice, diabetului zaharat tip II non-insulinonecesitant și a obezității), cu sau fără istoric de tabagism, au fost evaluate caracteristicile generale. Toți subiecții au fost persoane active profesional, cu vârstă maximă de 61 ani, 28 din 30 având vârstă cuprinsă între 26 și 50 ani. Majoritatea au fost bărbați (76%), obezi (86.6%) și au avut SASO sever poligrafic (93%). Comorbiditățile cele mai prevalente au fost dislipidemia (60%), hipertensiunea arterială (53%), rinosinuzita cronică (43.33%), deviația de sept nazal (33%) și steatoza hepatică (20%).

Principalele rezultate ale lucrării prezente au fost:

1. Capacitatea de efort fizic a fost în afara limitelor prezise (scăzută) la 20% dintre subiecți la testul de mers 6 minute, respectiv la 53% la testarea cardiopulmonară la efort. Cauze probabile ale scăderii capacității de efort fizic la TCPE au fost decon condiționarea (77%), boala arterială periferică incipientă (10%), boala cardiacă ischemică (10%), respectiv hipertensiunea arterială necontrolată (3%). Nu a fost identificată o diferență semnificativă statistic între capacitatea de efort fizic la diagnostic și după o perioadă de cel puțin 3 luni de terapie CPAP.

Totuși, a fost observată o diferență la nivelul valorii maxime a oxigen-pulsului la testarea cardiopulmonară la efort constant, respectiv creșterea ușoară după terapie CPAP, ca și absența unei corelații între valoarea inițială și cea post terapie, ceea ce sugerează o ameliorare a performanței cardiace la efort.

2. Relațiile între severitatea SASO, capacitatea de efort fizic și aspecte morfologice și funcționale cardiace, au fost evaluate la un lot de 25 pacienți.

Ecocardiografia transtoracică a evidențiat **hipertrofie de ventricul stâng** la 68% (17/25) dintre cazuri; **volum crescut al atriului stâng** la 50% (9/18); **disfuncție diastolică a ventriculului stâng** la 28% (7/25) și **diametru crescut al tractului de ejeție al VD** la 20% (4/21). Indicii de severitate a SASO s-au corelat moderat, *pozitiv*, cu valorile unor parametri morfologici cardiaci (RDI, TB90% vs diametrul RVOT; r +

0.561, n 13 și r 0.447, n 21) și *negativ* cu capacitatea de efort maximal (IAH și ODI vs VO<sub>2</sub>max/kg, r -0.536). Capacitatea de efort maximal (VO<sub>2</sub>max/kg) s-a corelat moderat, negativ, cu LAV (r -0.632, n 17) și RVOT (r - 0.490, n 21).

În concluzie, în lotul studiat, capacitatea maximală de efort s-a corelat cu severitatea SASO și cu anomalile cardiace, disfuncția cardiacă, asociată evenimentelor obstructive din SASO sau secundară hipertensiunii sistemice induse de SASO, fiind aparent principalul mecanism asociat reducerii capacității de efort, independent de expunerea la tutun.

3. Relația între SASO, obezitate și inflamația sistemică, estimată prin markeri surogat, a fost evaluată la întregul lot de 30 pacienți. La acest grup, atât obezitatea cât și OSA severă au fost asociate cu o capacitate de efort fizic scăzută (corelație negativă între obezitate, IMC, și capacitatea de efort fizic (peakVO<sub>2</sub>, r -0.493), respectiv între SASO, IAH, și peakVO<sub>2</sub> (r -0.477). În mod surprinzător, obezitatea (IMC) s-a corelat negativ cu inflamația sistemică (PLR, r -0.4). Nu a fost identificată o relație între inflamația sistemică (PLR) și capacitatea de efort fizic maximal sau severitatea OSA. Este posibil ca inflamația sistemică să nu fie mecanismul principal al scăderii toleranței la efort în OSA severă, alte mecanisme fiind probabil implicate (disfuncția cardiacă).

4. *Relația între severitatea SASO și riscul de aritmie cardiacă*, evaluat prin valoarea intervalului QT corectat pe ECG de repaus în stare de veghe, la un grup de 68 pacienți nou diagnosticați cu SASO, a evidențiat: **80%** dintre subiecți au fost **obezi**; **75%** au fost diagnosticați cu **SASO sever**; mai puțin de jumătate (**44%**) prezentau, declarativ, **somnolență diurnă excesivă**; **36%** aveau un interval **QTc > 440ms** și **20%** aveau un nivel crescut al raportului plachete/limfocite (**PLR > 140**). După cum era de așteptat, **obezitatea** s-a corelat pozitiv cu severitatea SASO, cu markerii de inflamație sistemică și cu valoarea intervalului **QTc (r 0.375)**. Nici inflamația sistemică, măsurată prin markeri surogat, și nici parametrii SASO (IAH, ID) **nu** s-au corelat la lotul studiat cu valoarea QTc pe ECG de repaus în stare de veghe.

**Principalele limitări** ale cercetării au fost: (1) lipsa unui lor martor de subiecți obezi fără AOS, explicată de biasul de selecție datorat faptului că pacienții studiați au fost reprezentați de pacienți adresați clinicii pentru suspiciune pretest înaltă de AOS; (2) Numărul total de pacienți incluși redus datorită criteriilor de selecție a lotului foarte riguroase; (3) Numărul mic de pacienți evaluabili după intervenția terapeutică (CPAP), datorită aderenței scăzute la terapie, fapt constatat nu numai la noi în țară, cu atât mai mult cu cât nu există compensare pentru terapia CPAP actualmente în România.

În concluzie, din cunoștințele noastre, cercetarea reprezintă singura evaluare sistematică descriptiv-analitică a comportamentului la efort a pacienților obezi cu apnee obstructivă în somn din România, în care s-a studiat relația existentă între parametrii evaluați în cursul testării cardiopulmonare la efort, parametrii cardiaci (morfologici, funcționali, electrici) și inflamația sistemică.

Principalul rezultat obținut constă în identificarea unor anomalii morfologice și/sau funcționale cardiace asociate scăderii capacității de efort fizic, la pacienți obezi cu apnee în somn de tip obstructiv. Identificarea acestora ar putea constitui pe viitor un element important în decizia terapeutică, în sensul personalizării acesteia, și, posibil, în evaluarea riscului cardiometabolic viitor la această categorie de pacienți.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Peppard, P.** <https://pophealth.wisc.edu/Research/WSC>. [Interactiv]
2. *The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults.* **Terry Young, Mari Palta, Jerome Dempsey, James Skatrud, Steven Weber, and Safwan Badr.** s.l. : N Engl J Med 1993; 328:1230-1235.
3. *The gender bias in sleep apnea diagnosis: are women missed because they have different symptoms?* **Young, T.** s.l. : Arch Intern Med. 1996;156:2445–2451.
4. *Prospective study of the association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension.* **Peppard, PE.** s.l. : N Engl J Med 2000; 342:1378-1384.
5. *Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing.* **Peppard, PE.** s.l. : JAMA, 2000;284(23):3015-3021.
6. *Menopausal Status and Sleep-disordered Breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study.* **Young, T.** s.l. : Am J Respir Crit Care Med Vol 167. pp 1181–1185, 2003.
7. *Exercise and Sleep-Disordered Breathing: an Association Independent of Body Habitus.* **Peppard, PE.** s.l. : SLEEP, Vol. 27, No. 3, 2004).
8. *Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index.* **Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E.** s.l. : PLoS Med 1(3): e62.
9. *Association of Sleep-Disordered Breathing and the occurrence of stroke.* **Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, and Bradley TD.** s.l. : Am J Respir Crit Care Med Vol 172. pp 1447–1451, 2005.
10. *Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort.* **Young, T.** s.l. : SLEEP, Vol. 31, No. 8, 2008.
11. *Sleep-disordered Breathing and Cancer Mortality Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study.* **FJ, Nieto.** s.l. : Am J Respir Crit Care Med Vol 186, Iss. 2, pp 190–194, Jul 15, 2012.
12. *Longitudinal Association of Sleep-Related Breathing Disorder and Depression.* **Peppard, PE.** s.l. : Arch Intern Med. 2006;166:1709-1715.
13. *Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults.* **Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al.** s.l. : Am J Epidemiol 2013;177:1006-14.

14. *Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70.* **Durán.** s.l. : Am J Respir Crit Care Med Vol 163. pp 685–689, 2001.
15. *Sleep apnoea is a common occurrence in females.* **Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, et al.** s.l. : Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, et al.
16. *Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study.* **Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al.** s.l. : Lancet Respir Med 2015;3:310-8.
17. *The International Classification of Sleep Disorders, Second Edition (ICSD-2).* (2005), **American Academy of Sleep Medicine.** s.l. : ISBN 0-9657220-2-3.
18. *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The, Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force.* s.l. : Sleep. 1999 Aug 1; 22(5):667-89.
19. **Pépin, Ferran Barbé and Jean-Louis.** *Obstructive Sleep Apnoea.* s.l. : DOI: 10.1183/2312508X.erm6715, 2015. Vol. ISBN (electronic): 978-1-84984-060-6.
20. *Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects.* **Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM.** s.l. : N Engl J Med. 1993;328: 303–307.
21. *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea.* **Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM.** s.l. : J Clin Invest. 1995;96: 1897–1904.
22. *Serum amyloid a in obstructive sleep apnea.* **Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK.** s.l. : Circulation. 2003;108: 1451–1454. 90.
23. *Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea.* **Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK.** s.l. : Circulation. 2002;105:2462–2464.
24. *Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients.* **Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L.** s.l. : Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:934–939.
25. *Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea.* **Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L.** s.l. : Ann N Y Acad Sci. 2005;1051:340–350.
26. *Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases.* **Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM.** s.l. : Free Radic Biol Med. 2006;40:1683–1692.
27. *Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors.* **Von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE.** s.l. : Chest. 2007;131:733–739.
28. *The effect of adrenal medullectomy on metabolic responses to chronic intermittent hypoxia.* **Shin MK, Han W, Bevans-Fonti S, et al.** s.l. : Respir Physiol Neurobiol 2014; 203: 60–67.
29. *Regulatory T cells in obesity: the leptin connection.* **Matarese G, Procaccini C, De Rosa V et al.** s.l. : Trends Mol Med 2010; 16: 247–256.
30. *The role of leptin in the respiratory system: an overview.* **Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulíanis KI, et al.** s.l. : Respir Res 2010; 11: 152.
31. *Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes.* **Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al.** s.l. : Biochem Biophys Res Commun 2002; 290: 1084–1089.
32. *Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes.* **Chen B, Lam KS, Wang Y, et al.** s.l. : Biochem Biophys Res Commun 2006; 341: 549–556.
33. *Intermittent hypoxia suppresses adiponectin secretion by adipocytes.* **Magalang UJ, Cruiff JP, Rajappan R, et al.** s.l. : Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009; 117: 129–134.



34. *Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome.* **Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T.** s.l. : Chest 2007;131:1387–1392.
35. *Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome.* **Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, Racineux JL.** s.l. : Eur Respir J 2003;22:156–160.
36. *Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance.* **Makino S, Handa H, Suzukawa K, Fujiwara M, Nakamura M, Muraoka S, Takasago I, Tanaka Y, Hashimoto K, Sugimoto T.** s.l. : Clin endocrinol (Oxf) 2006;64:12–19.
37. *Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia.* **Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP.** s.l. : J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1151–1158.
38. *The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome.* **Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A.** s.l. : Cytokine 2004;28:87–91.
39. *Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination.* **Rofstad EK, Gaustad JV, Egeland TA, et al.** s.l. : Int J Cancer 2010; 127: 1535–1546.
40. *Sleep apnea awakens cancer: a unifying immunological hypothesis.* **Gozal D, Almendros I, Hakim F.** s.l. : Oncoimmunology 2014; 3: e28326.
41. *DNA damage and repair capacity in lymphocytes from obstructive sleep apnea patients.* **Kontogianni K, Messini-Nikolaki N, Christou K, et al.** s.l. : Environ Mol Mutagen 2007; 48: 722–727.
42. *Duration of sleep and breast cancer risk in a large population-based case-control study.* **McElroy JA, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, et al.** s.l. : J Sleep Res 2006; 15: 241–249.
43. *Sleep disturbance and incidence of thyroid cancer in postmenopausal women the Women's Health Initiative.* **Luo J, Sands M, Wactawski-Wende J, et al.** s.l. : Am J Epidemiol 2013; 177: 42–49.
44. *Gender-Related Differences in Symptoms of Patients with Suspected Breathing Disorders in Sleep: A Clinical Population Study Using the Sleep Disorders Questionnaire.* **Valipour A, Lothaller H, Rauscher H, Zwick H, Burghuber OC, Lavie P.** s.l. : Sleep. 2007;30(3):312.
45. *Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome screening in mood disorder patients.* **Hattori M, Kitajima T, Mekata T, et al.** s.l. : Psychiatry Clin Neurosci. 2009, 63: 385-91. 5.
46. *The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.* **Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, et al.** s.l. : J Affect Disord. 2016, 197: 259-67.
47. *Guidelines for the Six-Minute Walk Test.* **ATS, Statement.** s.l. : Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111–117.
48. *Obstructive sleep apnea, cardiac function and exercise capacity.* **Stroescu CC, Dumitrache-Rujinski S, Spinu O, Erhan I, Paraschiv B, Pele I, Bogdan MA.** s.l. : Pneumologia, Vol 66, no 1/2017, 24-29.
49. *Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms.* . **Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gudermann T, Schulz R, Seeger W, Grimminger F, Weissmann N.** s.l. : Eur Respir J. 2008 Dec; 32(6):1639-51. .
50. *Obesity, exercise capacity and systemic inflammation in severe obstructive sleep apnea.* . **Stroescu CC, Dumitrache-Rujinski S, Erhan I, Paraschiv B, Bogdan MA.** s.l. : Pneumologia, Vol 66, No 2/ 2017, 84-89.
51. *Changes in the QT interval during obstructive sleep apnea.* . **Gillis AM1, Stoohs R, Guilleminault C.** s.l. : Sleep. 1991 Aug;14(4):346-50.
52. *QT Interval Variability in Patients with Obstructive Sleep Apnea.* **MH Jazi, Amra B, Miadi1K, Jahangiri M, Gholamrezaei A, Tabesh F, Yazdchi MR.** s.l. : JAMMR, 26(11): 1-5, 2018).

53. *Daytime Cardiac Repolarization in Patients with Obstructive Sleep Apnea.* **Shamsuzzaman A, Amin RS, Van der Walt C, Davison DE, Okcay A, Pressman GS, Somers VK.** s.l. : Sleep Breath. 2015 December ; 19(4): 1135–1140.
54. *Effect of obesity and regional adiposity on the QTc interval in women.* **Park JJ, Swan PD.** s.l. : International Journal of Obesity (1997) 21, 1104±1110.
55. *Effect of uncomplicated obesity on QT interval in young men.* **Arslan E, Yiğiner O, Yavaşoğlu I, Özçelik F, Kardeşoğlu E, Nalbant S.** s.l. : Pol Arch Med Wewn. 2010 Jun;120(6):209-13.
56. *Body Weight Reduction and QTc Interval in Obesity. .* **Milovancev A, Stokic E, Popovic DS, Tomic-Naglic D, Rankov O and Ilincic B.** s.l. : Adv Weigh Loss Manag Med Dev 2016, 1:1.
57. *Daytime Cardiac Repolarization in Patients with Obstructive Sleep Apnea.* **Shamsuzzaman A, Raouf S. Amin, Christelle van der Walt, Diane E. Davison, Aynur Okcay, Gregg S. Pressman, and Virend K. Somers.** s.l. : Sleep Breath. 2015 Dec; 19(4): 1135–1140.