

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

**SINDROMUL DE APNEE DE TIP
OBSTRUCTIV, FACTOR DE AGRAVARE
AL SINDROMULUI METABOLIC**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ELENA MOLDOVEANU

Student-doctorand:

LAURA-GEORGIANA MOISE

2019

CUPRINSUL TEZEI

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. SINDROMUL DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN (SASO)

- 1.1. Definiție, clasificare și factori de risc
- 1.2. Patogeneză și consecințe fiziopatologice
- 1.3. Algoritm de diagnostic și tratament
- 1.4. SASO, o problemă de sănătate publică

CAPITOLUL 2. SINDROMUL METABOLIC (SM) ÎN RELAȚIE CU SASO

- 2.1. Noțiuni introductive
- 2.2. Obezitatea, factor de risc
- 2.3. Alterări în metabolismul glucidic
- 2.4. Alterări în metabolismul lipidic
- 2.5. Modificări hemodinamice

CAPITOLUL 3. BIOMARKERI IMPLICAȚI ÎN RELAȚIA DINTRE SASO ȘI SM

- 3.1. Fosfolipaza A2 asociată LDL (Lp-PLA2)
- 3.2. Factorul de creștere și diferențiere 15 (GDF-15)
- 3.3. Factorul von Willebrand (FvW)

PARTEA SPECIALĂ – CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 4. METODOLOGIE GENERALĂ

- 4.1. Ipoteză de lucru. Obiective
- 4.2. Materiale și metode

CAPITOLUL 5. REZULTATE ȘI DISCUȚII

- 5.1. Analiza descriptivă și comparativă a loturilor de pacienți în funcție de diagnosticul de SASO și SM
 - 5.1.1. Distribuția pacienților
 - 5.1.2. Profilul clinic
 - 5.1.3. Profilul antropometric
 - 5.1.4. Profilul inflamator
 - 5.1.5. Profilul hemostatic
 - 5.1.6. Profilul biomarkerilor Lp-PLA2, GDF-15 și FvW
 - 5.1.7. Analiza parametrilor din timpul somnului
- 5.2. Analiza descriptivă și comparativă a loturilor de pacienți în funcție de severitatea SASO
 - 5.2.1. Distribuția pacienților
 - 5.2.2. Profilul clinic
 - 5.2.3. Profilul antropometric
 - 5.2.4. Profilul inflamator
 - 5.2.5. Profilul hemostatic
 - 5.2.6. Profilul biomarkerilor Lp-PLA2, GDF-15 și FvW
- 5.3. Corelații între parametrii care caracterizează profilul SM, SASO și SASO cu SM
 - 5.3.1. Profil antropometric - profil inflamator
 - 5.3.2. Profil antropometric - profil metabolic
 - 5.3.3. Profil antropometric - profil hemostatic
 - 5.3.4. Profil antropometric - parametrii somnului
 - 5.3.5. Parametrii somnului – profil inflamator
 - 5.3.6. Parametrii somnului - profil metabolic
 - 5.3.7. Parametrii somnului - profil hemostatic
 - 5.3.8. Parametrii somnului - profil clinic
- 5.4. Evaluarea loturilor de pacienți în relație cu locul de muncă

CAPITOLUL 6. CONCLUZII

BIBLIOGRAFIE

ABREVIERI

LUCRĂRI PUBLICATE

INTRODUCERE

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) este o problemă majoră de sănătate publică cu consecințe negative nu doar la nivel individual, ci și la nivelul întregii societăți. Prezența SASO este asociată cu numeroase tulburări cognitive, comportamentale, manifestări clinice și comorbidități care conduc la scăderea performanțelor profesionale și creșterea incapacității temporare de muncă prin accidente rutiere, accidente de muncă și consecințe psihosociale negative.

Este definit ca o afecțiune complexă caracterizată prin episoade repetitive de obstrucție parțială (hipopnee) sau completă (apnee) la nivelul căilor aeriene superioare, care apar în timpul somnului și se însoțesc de microtreziri care modifică arhitectura fiziologică a acestuia.

SASO generează hipoxemie intermitentă care activează în cascadă evenimente hemodinamice și inflamatorii cu consecințe cardiometabolice importante.

Este o boală multisistemică care asociază un spectru larg de afecțiuni precum obezitate, diabet zaharat (DZ), hipertensiune arterială (HTA), sindrom metabolic (SM), reflux gastroesofagian, boală cardiacă ischemică, accident vascular cerebral, fibrilație atrială și boli respiratorii obstructive.

Relația dintre SASO și SM a devenit un subiect de mare interes în contextul creșterii alarmante a prevalenței obezității din ultimele două decenii. Epidemia obezității și impactul ei asupra prevalenței SM și a SASO sunt deja o certitudine. La nivel național, patologia metabolică asociată obezității este o problemă de actualitate datorită comorbidităților asociate, deceselor premature, dizabilităților și a costurilor implicate în evaluarea și terapia acestor afecțiuni.

Numeroase studii clinice și populaționale care atestă asocierea dintre SASO și SM pun această relație pe seama mecanismelor patogenice comune ambelor sindroame, precum rezistența la insulină, activarea simpatică, disfuncția endotelială, inflamația sistemică, hipercoagulabilitatea și stresul oxidativ, care fac dificilă separarea celor două entități.

Hipoxemia intermitentă, o caracteristică distinctivă a SASO, pare să fie responsabilă de medierea căilor patogenice implicate în disfuncția metabolică, astfel că, mecanismele complexe și interconectate ale celor două sindroame fac posibilă o relație bidirecțională, cu efecte cumulative și sinergice.

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I - SINDROMUL DE APNEE OBSTRUCTIVĂ ÎN SOMN (SASO)

SASO este o afecțiune cronică complexă influențată de mulții factori ce acționează individual, sinergic și/sau aditiv. Principalii **factori de risc** implicați în apariția SASO sunt reprezentați de obezitate, vârstă, sex, rasă, anomalii craniofaciale, factori genetici, endocrini, tabagism, consum de alcool sau medicamente (Al Lawati, 2009).

Diagnosticul SASO necesită o evaluare combinată a caracteristicilor clinice relevante și demonstrarea obiectivă a evenimentelor respiratorii din timpul somnului. Acesta nu este întotdeauna facil de obținut, presupune un istoric detaliat, evaluare clinică extensivă, chestionare de evaluare a somnolenței, poligrafie cardiorespiratorie sau polisomnografie și deseori necesită o abordare multidisciplinară.

Cele mai frecvente simptome raportate sunt sforăitul, apneea raportată de partener în timpul somnului, somnolența diurnă, nicturia și modificările neuropsihice.

Antecedentele personale patologice pot evidenția afecțiuni care predispun la apariția SASO sau comorbidități ale sindromului care pot orienta medicul către un diagnostic prezumtiv de SASO precum: DZ, HTA, infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, fibrilația atrială, refluxul gastro-esofagian.

Majoritatea pacienților cu SASO prezintă la **examenul clinic**: obezitate, gât scurt, gros, cu diametrul de cel puțin 43 cm, modificări în sfera ORL. Permeabilitatea CAS se poate aprecia cu ajutorul scorului Mallampati.

Au fost elaborate și validate **chestionare** rapide, ușor de aplicat pentru identificarea pacienților cu risc crescut de apariție a SASO. Cele mai utilizate sunt scala de somnolență Epworth, chestionarul STOP-BANG și Berlin.

Confirmarea diagnosticului se realizează prin polisomnografie sau poligrafie cardiorespiratorie. Cea din urmă este o investigație medicală non-invazivă care înregistrează următorii parametri: fluxul aerian oro-nazal, sforăitul, efortul respirator toraco-abdominal, saturația în oxigen a sângelui arterial, frecvența cardiacă și poziția corpului. Pe baza înregistrării se obține un traseu, care este validat și interpretat, iar pe baza datelor obținute, se pune diagnosticul.

IAH este folosit ca și criteriu de diagnostic și cuantifică severitatea SASO astfel: un IAH cu valoare între 5 – 14,9 pe oră definește forma ușoară, IAH cu valori cuprinse între 15 – 29,9 pe oră forma moderată și IAH mai mare sau egal cu 30 reprezintă forma severă.

Tratamentul pacientului cu SASO trebuie particularizat și urmărește ameliorarea simptomatologiei, prevenirea evenimentelor obstructive, creșterea calității vieții și diminuarea morbidității și mortalității. Tratamentul gold standard în SASO îl reprezintă tratamentul cu ventilație cu presiune pozitivă ce presupune utilizarea unui dispozitiv care acționează ca o atelă pneumatică cu rol de a menține permeabilitatea CAS și de a preveni colapsul care furnizează prin intermediul unei interfețe de tip mască nazală, orală sau oro-nazală o presiune constantă care trebuie să o depășească pe cea care determină colapsul.

SASO netratat determină în timp oboseală cronică, tulburări neuropsihice cu alterarea performanțelor cognitive cu consecințe negative asupra activității de zi cu zi. Potențialul invalidant al acestui sindrom este confirmat de studii de specialitate care au arătat că SASO crește riscul de apariție al accidentelor rutiere (Karimi, 2015), dublează riscul de accidente la locul de muncă (Garbarino, 2016) și scade deci performanța și productivitatea angajaților.

CAPITOLUL II - SINDROMUL METABOLIC ÎN RELAȚIE CU SASO

La nivel național ne confruntăm cu o reală problemă de sănătate publică datorată în mare parte caracterului endemic dobândit de patologia metabolică asociată obezității. În contextul creșterii alarmante a prevalenței obezității, în ultimele două decenii, relația dintre SASO și disfuncția metabolică a devenit un subiect de mare interes și este în continuare supus multor controverse.

Inițial, în 1998, Wilcox și colaboratorii au propus conceptul de „sindrom Z” pentru a descrie coexistența SASO și a SM, cunoscut și sub denumirea de „sindrom X” (Reaven, 1988). Ulterior, numeroase studii au sugerat contribuția independentă a SASO la dezvoltarea SM, fapt care a condus la ipoteza că SASO ar trebui considerat o altă caracteristică a SM, alături de obezitatea centrală, HTA, rezistența la insulină și hiperlipidemia. În această privință, părerile sunt în prezent împărțite.

Prezența SASO crește probabilitatea de apariție a SM de până la 9 ori (Coughlin, 2004).

CAPITOLUL III - BIOMARKERI IMPLICAȚI ÎN RELAȚIA DINTRE SASO ȘI SM

Fosfolipaza A2 asociată LDL (Lp-PLA2) este recunoscută ca biomarker al inflamației vasculare și reprezintă legătura dintre metabolismul lipidic și inflamația *low-grade*, caracteristică bolilor cardiovasculare și metabolice (Moldoveanu, 2011). Lp-PLA2 manifestă efecte duale: antiinflamatorii și anti-trombotice prin degradarea fosfolipidelor oxidate, dar și proprietăți prooxidative și proinflamatorii, cu balanța înclinată spre cele din urmă. Aceasta ocupă un loc central în fiziopatologia aterosclerozei de la inițierea ei până la progresia complicațiilor cardiovasculare.

Mecanismele prin care SASO contribuie la progresia aterosclerozei cuprind o cascadă de mecanisme multiple, interdependente, în curs de studiu. Mecanismele principale care leagă SASO de ateroscleroză sunt consecințele hipoxemiei și a microtrezirilor din timpul nopții (Drager, 2009) care promovează inflamația sistemică, stresul oxidativ, activarea celulelor netede vasculare, creșterea moleculelor de adeziune, activarea monocitelor și a limfocitelor, creșterea numărului de celule spumoase, a peroxidării lipidice și a disfuncției endoteliale (Lévy, 2009).

Factorul de creștere și diferențiere 15 (GDF-15) este o citokină cu activități biologice multiple, sensibilă și reactivă la stres, cu reglare autocrină și paracrină (Xu, 2006). GDF-15 este secretat în condiții de stres (hipoxie, stres oxidativ, leziuni tisulare) în aproape toate țesuturile, cu precădere în macrofage, adipocite și multiple celule cardiovasculare (celule endoteliale, cardiomiocite, celulele musculare netede vasculare) (Adela, 2015). Deseori prezintă funcții duale proapoptotice și antiapoptotice, proangiogenice și antiangiogenice, proliferative, antiinflamatorii și imunosupresive. Astfel, GDF-15 exercită funcții complexe atât benefice, dar și nocive.

Factorul von Willebrand (FvW) este o glicoproteină plasmatică de adeziune, care exercită multiple funcții în procesul de coagulare și este sintetizat de celule endoteliale și megacariocite (De Meyer, 2009). Acesta are două funcții esențiale în hemostaza primară: susține o hemostază eficientă prin adeziunea trombocitară la nivelul leziunii endoteliale și promovează agregarea plachetară (Peyvandi, 2011). Determinarea FvW apreciază interacțiunea trombocit-trombocit sau trombocit-endoteliu. În prezent, este incert dacă SASO ca entitate independentă reprezintă un factor de risc pentru creșterea activității coagulante. În cea mai mare parte aceasta se datorează și comorbidităților asociate precum SM, care sunt recunoscute a perturba procesul de coagulare.

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 4. METODOLOGIE GENERALĂ

Premizele studiului

Dintre numeroasele afecțiuni cronice determinate de obezitate, SASO și SM constituie o povară majoră atât pentru individ, cât și pentru societate, datorită comorbidităților asociate, deceselor premature, dizabilităților și a costurilor implicate în evaluarea și terapia acestor afecțiuni. Din aceste motive, în ultimii ani, asocierea dintre obezitate, SM și SASO a devenit un subiect de mare interes și este în prezent intens studiată pe plan național și internațional.

Ipoteză de lucru

În cadrul cercetării de față am pornit de la ipoteza că atunci când cele două sindroame, SASO și SM coexistă, suprapunerea acestora poate fi rezultatul obezității subiacente, iar SASO poate agrava suplimentar disfuncția metabolică în rândul pacienților cu SM.

Materiale și metode

Lotul de studiu a fost inițial constituit din 102 pacienți de sex masculin cu suspiciune de SASO. Lotul martor a fost alcătuit din 16 voluntari sănătoși, nefumători.

Au fost incluși în studiu doar subiecți de sex masculin ținând cont de prevalența și incidența mai mare a SASO la bărbați față de femei. De asemenea, am dorit să evit o eventuală interferență între rezultatele studiului și efectele hormonilor estrogeni.

Evaluarea pacienților a urmărit colectarea următoarelor informații:

- date demografice și de contact, istoric medical;
- evaluarea simptomatologiei asociată SASO;
- examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace, a saturației oxigenului, calcularea indicelui de masă corporală (IMC), a procentului de grăsime corporală prin analiza impedanței bioelectrice, măsurarea perimetrului gâtului și a circumferinței abdominale, aprecierea scorului Mallampati;

- investigații biologice uzuale: hemoleucogramă completă, glicemie, hemoglobină glicozilată, acid uric, profil lipidic (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride), VSH, fibrinogen, proteina C reactivă;
- investigații biomarkeri speciali: Lp-PLA2, GDF-15, FvW;
- chestionare specifice care evaluează somnolența diurnă, preteste SASO;
- poligrafie cardio-respiratorie.

Scopul investigațiilor paraclinice a fost de a confirma diagnosticul de SASO și SM, de a aprecia severitatea bolilor, de a identifica comorbiditățile asociate și de a determina profilul pacienților în relație cu afecțiunile studiate.

În urma acestei evaluări, au fost incluși în studiu pacienții care au întrunit următoarele **criterii de includere**:

- vârsta cuprinsă între 30 – 60 ani;
- diagnostic de SASO sau SM;
- și au fost **excluși** pacienții:
- actuali fumători sau foști-fumători care au renunțat la fumat cu mai puțin de 12 luni înainte de studiu;
- istoric de hipertiroidism sau hipotiroidism;
- boală cardiovasculară severă sau instabilă, non-cardiacă cu prognostic rezervat;
- afecțiuni inflamatorii acute, procese infecțioase sau neoplasme;
- tulburări cognitive sau psihiatrice care ar face dificilă completarea chestionarelor;
- tulburări de somn, altele decât SASO;
- tratament cronic cu sedative, hipnotice, antiinflamatoare sau oxigenoterapie, tratament anterior cu PAP, chirurgical pentru SASO.

Din totalul de 102 pacienți cu suspiciune de SASO, 19 pacienți au fost excluși din studiu. **Lotul de studiu final** a cuprins date complete obținute de la **83** de pacienți.

Pacienții incluși în studiu au fost împărțiți în **3 loturi** conform criteriilor de diagnostic pentru SM și SASO:

- SM (13 pacienți)
- SASO (28 pacienți)
- SASO + SM (42 pacienți).

METODE UTILIZATE

Metodele utilizare au fost: măsurătorile antropometrice și examenul clinic, evaluarea prin chestionare specifice, determinarea parametrilor biologici și a biomarkerilor speciali, evaluarea prin poligrafie cardio-respiratorie și metoda statistică.

Măsurători antropometrice

Indicele abdomino-fesier (IAF) este definit de raportul dintre perimetrul abdominal și cel fesier. Limita considerată normală este 0.90. La sexul masculin, $IAF \geq 0.95$ definește obezitatea androidă (în formă de măr) și $IAF < 0.95$ pe cea ginoidă (în formă de pară).

Indicele abdominal (IA) reprezintă raportul dintre circumferința abdominală și înălțime și este considerat anormal dacă depășește valoarea de 0.5.

Indicele de adipozitate corporală (IAC) reprezintă o nouă metodă de calcul a masei adipoase din corp, ca alternativă la IMC. Valoarea IAC prag stabilită pentru obezitate este de 25 (Yu, 2016). Acesta se calculează cu ajutorul ecuației (Bergman, 2011):

$$IAC = \text{circumferința șoldurilor în cm} / [(\text{înălțime (m)})^{1.5} - 18]$$

Indicele de adipozitate viscerală (IAV) este un indice nou utilizat în evaluarea distribuției și funcției adipozității viscerale. Acesta se calculează pentru sexul masculin cu ajutorul formulei (Amato, 2010):

$$IAV = \text{circumferința abdominală} / [39.68 + (1.88 \times IMC)] \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL-C)$$

Indicele de acumulare lipidică (IAL) este un indice care estimează supraacumularea lipidică la populația adultă. La sexul masculin, acesta este calculat după formula (Kahn, 2005):

$$IAL = (\text{circumferința abdominală în cm} - 65) \times TG \text{ (mmol/L)}$$

Determinarea biomarkerilor de studiu

Determinările biomarkerilor biologici de studiu au fost efectuate în colaborare cu Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare în Domeniul Patologiei și Științelor Biomedicale „Victor Babeș” București. Dozarea biomarkerilor s-a făcut prin tehnica imunoenzimatică ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) utilizând următoarele kituri:

- SEA867Hu, ELISA kit for Human LpPLA2 (Cloud-Clone Corp, USA)
- DGD150 Human GDF-15 Immunoassay (R&D Systems)
- KA0512 Human Von Willebrand factor (Abnova)

Concentrația Lp-PLA2 este exprimată în ng/mL. Lotul de control a avut valori ale LpPLA2 cuprinse între 246.6 și 457.2 ng/mL cu media de 351.9 ± 105.3 ng/mL.

Concentrația GDF-15 este exprimată în pg/ml. Lotul de control a avut valori ale GDF-15 cuprinse între 358.336 și 1384.78 pg/mL cu media de 565 ± 194 pg/mL.

Nivelul seric al FvW se exprimă în mIU/mL ($1 \text{ IU/ml} = 9.8 \text{ } \mu\text{g/ml}$). Lotul de control a avut valori ale FvW cuprinse între 978.39 și 2890.88 mIU/mL cu media de 1715.534 ± 495.523 mIU/mL.

Evaluarea prin poligrafie cardiorespiratorie (PG)

Toți pacienții au fost investigați cu ajutorul PG pe parcursul unei nopți, fără supraveghere medicală. Am folosit un dispozitiv portabil cu 6 canale (Alice PDX; Philips Respironics) care a înregistrat fluxul oro-nazal, mișcările toracice și abdominale, pulsoximetria continuă, sforăitul și poziția corpului.

Metoda statistică

Pentru analiza statistică, datele au fost importate în SPSS versiunea 20.0. Testarea normalității distribuției datelor s-a realizat cu ajutorul testului Shapiro-Wilk. Datele normal distribuite au fost exprimate ca medii $\pm$ deviație standard (DS), iar cele fără distribuție normală ca mediane. Pentru compararea datelor, am utilizat testul t-Student clasic, one-way ANOVA, Mann-Whitney U și Kruskal-Wallis. Au fost testate corelații între variabilele clinice și paraclinice cu ajutorul testelor Pearson și Spearman.

O valoare $p < 0.05$ a fost considerată statistic semnificativă.

CAPITOLUL 5. REZULTATE ȘI DISCUȚII

5.1. Analiza descriptivă și comparativă a loturilor de pacienți în funcție de diagnosticul de SASO și SM

Caracterizarea lotului de pacienți

La analiza statistică a datelor s-au utilizat 4 loturi de studiu:

- 13 (15,67%) pacienți cu diagnostic de SM;
- 28 (33,73%) pacienți cu diagnostic de SASO;
- 42 (50,60%) pacienți cu diagnostic de SASO și SM (figura 5.1);
- 16 martori sănătoși.

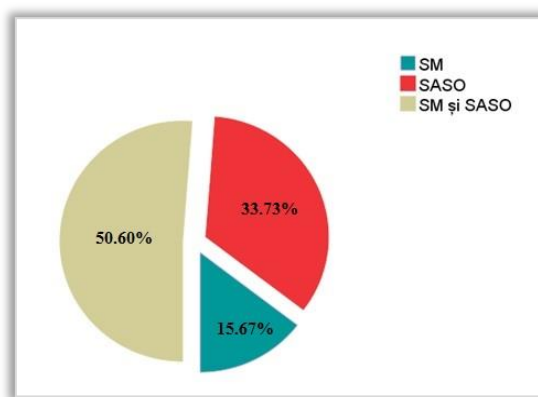


Figura 5.1. Distribuția pacienților conform criteriilor de diagnostic pentru SM și SASO

Vârsta pacienților este cuprinsă între 42 și 61 de ani, cu vârsta medie de 51.88 ± 5.72 .

Asocierea cu HTA

În întregul lot studiat, 58 (69,87%) de pacienți asociază HTA. Cea mai mare prevalență a HTA este de 45,78% (38 pacienți) în lotul SASO+SM. Indiferent de repartizarea pe loturi, 82,75 % (48 de pacienți) asociază HTA în prezența SASO. Pacienții din lotul SASO+SM își administrează un număr mai mare de medicamente antihipertensive comparativ cu celelalte două loturi. Dintre aceștia, 20 (52,63%) de pacienți urmează tratament cu trei și respectiv 4 medicamente antihipertensive.

Asocierea cu diabetul zaharat de tip II (DZ II)

În tot lotul studiat, 38 (46%) din pacienții incluși în studiu au DZ II, dintre care 28 de pacienți (73,6%) au SASO și SM. Prevalența generală a DZ II la pacienții diagnosticați cu SASO indiferent de lotul de studiu este de 38,5%. Aproximativ 50% din pacienții cu DZ II au SASO formă severă.

Evaluarea riscului cardiovascular global

S-a efectuat prin calcularea scorului Framingham (FRS). Cele mai mari valori s-au înregistrat în lotul SASO+SM (36,3%), urmat de lotul SM (13,3%), respectiv lotul SASO (12,5%) (figura 5.2.). După repartizarea pacienților în funcție de severitatea SASO (figura 5.6.), am observat că indivizii cu SASO sever au cele mai mari valori ale scorului FRS (40,25%) (figura 5.3.).

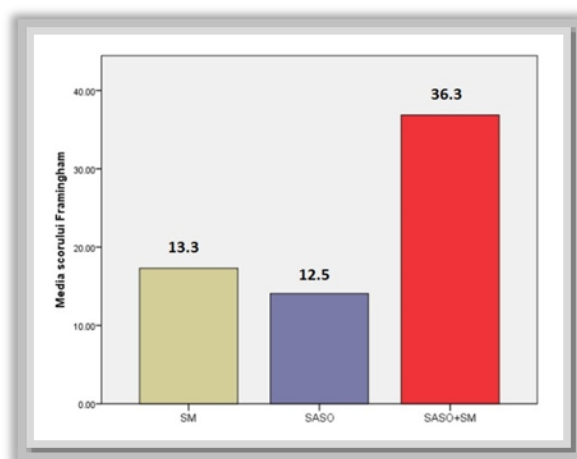


Figura 5.2. Scorul Framingham în loturile studiate

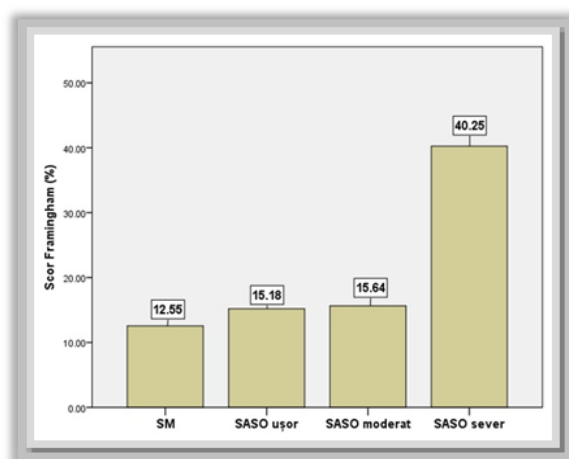


Figura 5.3. Scorul Framingham în funcție de severitatea SASO

Profilul antropometric

Pacienții din lotul SASO+SM prezintă cele mai crescute valori ale indicilor antropometrici ce caracterizează adipozitatea subcutanată și viscerală. Următorii indici au fost evaluați: circumferința gâtului (CG), circumferința abdominală (CA), procentul de grăsime corporală, indicele de adipozitate corporală (IAC), indicele abdomino-fesier (IAF), indicele abdominal (IA), indexul de adipozitate viscerală (IAV) și indexul de acumulare lipidică (IAL) (figura 5.4, 5.5, 5.6, 5.7).

Profilul lipidic

Nu există diferențe semnificative statistic între loturile SM, SASO și SASO+SM în ceea ce privește valorile colesterolului total și al lipoproteinelor cu densitate mică (LDL-C). Pacienții din lotul SASO+SM au cel mai scăzut nivel al lipoproteinelor cu densitate mare (HDL-C) și cel mai crescut nivel al trigliceridelor (TG) (figura 5.8). De asemenea, prezintă cele mai crescute valori ale rapoartelor lipidice (figura 5.9.).

Profilul inflamator

Proteina C reactivă și viteza de sedimentare a eritrocitelor

Lotul SASO+SM prezintă cele mai crescute valori ale proteinei C reactive (PCR) și a vitezei de sedimentare a eritrocitelor (VSH) (figura 5.12, 5.13.).

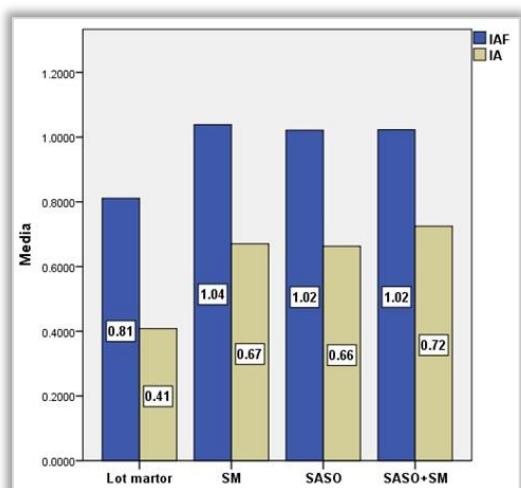


Figura 5.6. Distribuția valorilor medii ale IAF și ale IA

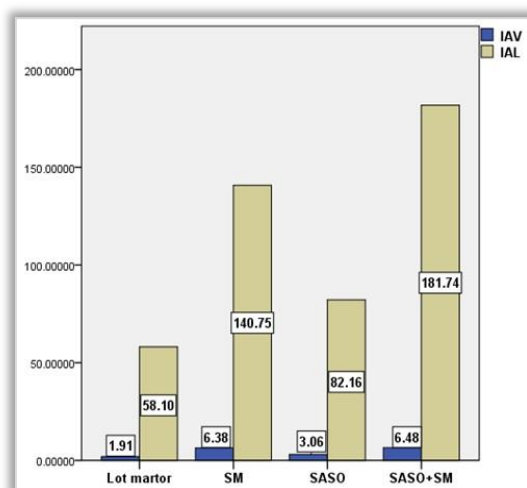


Figura 5.7. Distribuția valorilor mediane ale indexului IAV și IAL

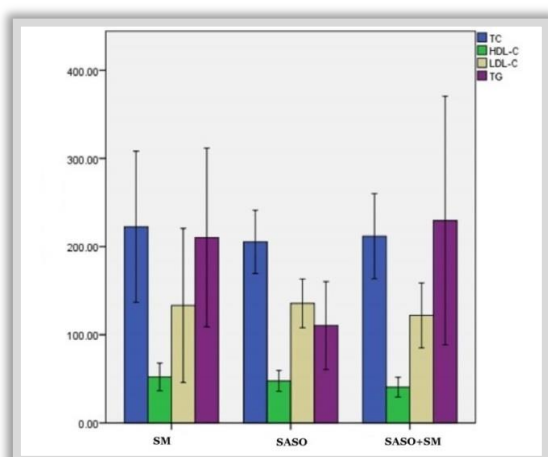


Figura 5.8. Distribuția profilului lipidic în loturile de studiu

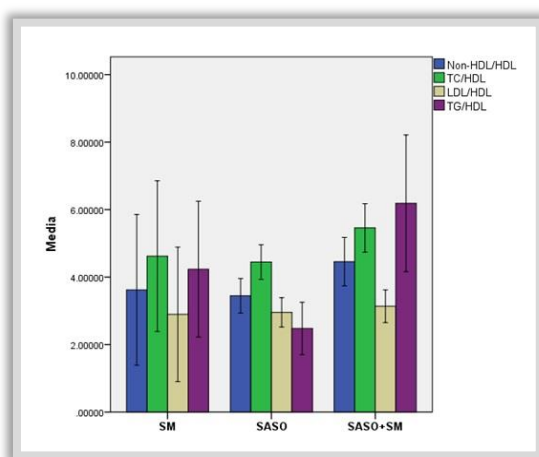


Figura 5.9. Distribuția profilului lipidic după rapoarte ale măsurătorilor lipidic

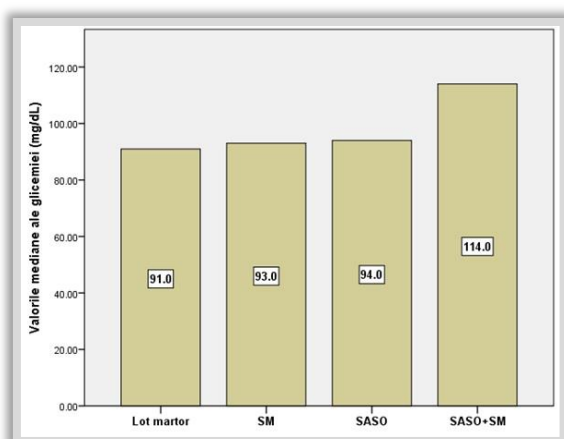


Figura 5.10. Distribuția valorilor mediane ale glicemiei în loturile studiate

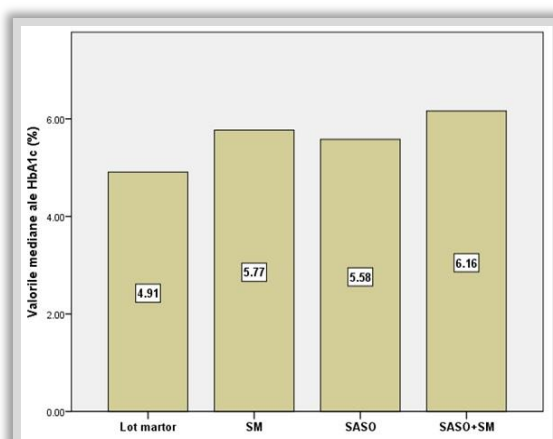


Figura 5.11. Distribuția valorilor mediane ale HbA1c în loturile de studiu

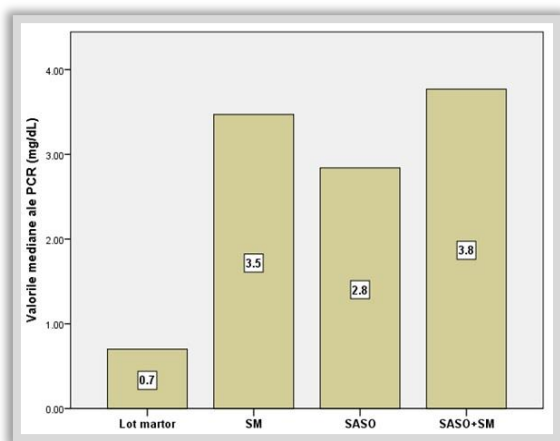


Figura 5.12. Distribuția valorilor mediane ale PCR în loturile de studiu

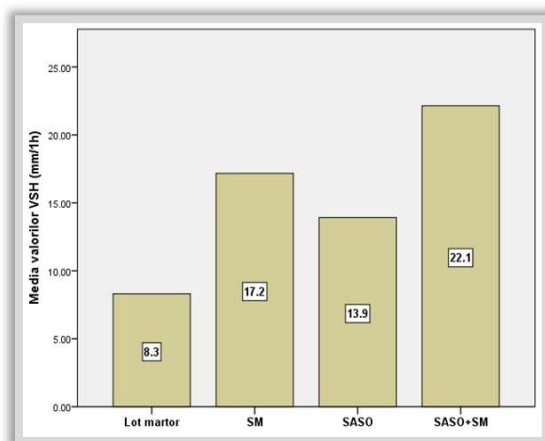


Figura 5.13. Distribuția valorilor medii ale VSH în loturile de studiu

Fibrinogenul

Lotul SASO+SM are cele mai crescute valori ale fibrinogenului (figura 5.14). Rezultatele sunt confirmate de un studiu în care pacienții obezi cu SASO au un nivel mai crescut al fibrinogenului comparativ cu cei fără SASO (Basoglu, 2011).

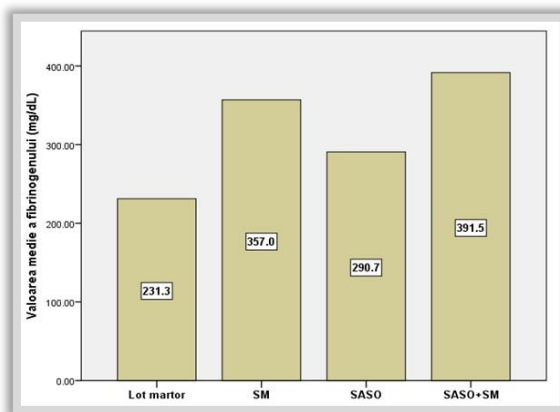


Figura 5.14. Distribuția valorilor medii ale fibrinogenului în loturile de studiu

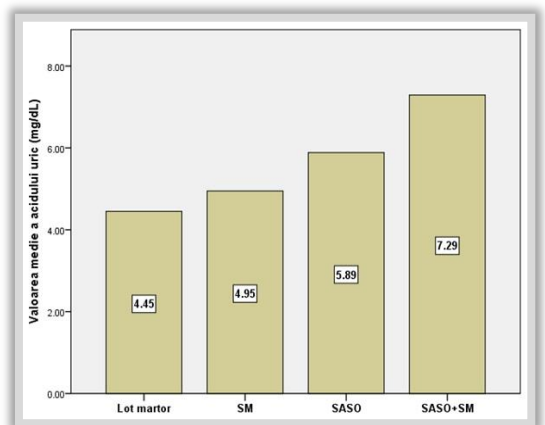


Figura 5.15. Distribuția valorilor medii ale acidului uric în loturile de studiu

Acidul uric

Cel mai crescut nivel al acidului uric se observă în lotul SASO+SM (figura 5.15.). Producția acidului uric este asociată cu formarea de radicali liberi, cu rol semnificativ în afectarea țesuturilor mediate de hipoxemie (Hirotsu, 2013).

Monocitele și raportul dintre monocite și HDL-C

Lotul SASO prezintă cele mai crescute valori ale monocitelor (figura 5.25.) și ale raportului MHR (figura 5.16.). Numărul monocitelor cresc odată cu severitatea SASO (figura 5.17).

Recent, MHR s-a dovedit a fi un nou marker de prognostic cardiovascular ce exprimă gradul de inflamație și stres oxidativ (Canpolat, 2016) cu rol semnificativ în apariția și agravarea aterosclerozei.

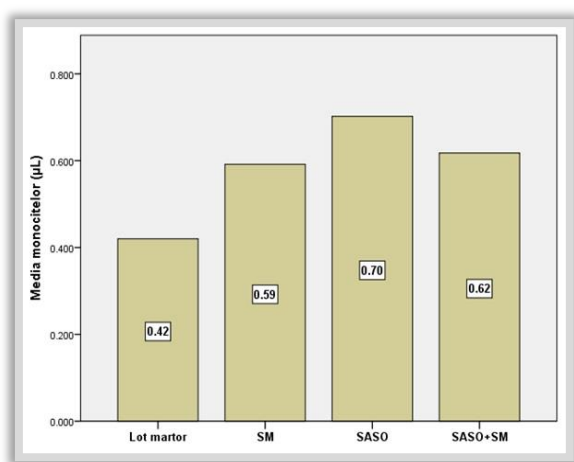


Figura 5.16. Distribuția valorilor mediane ale monocitelor în loturile de studiu

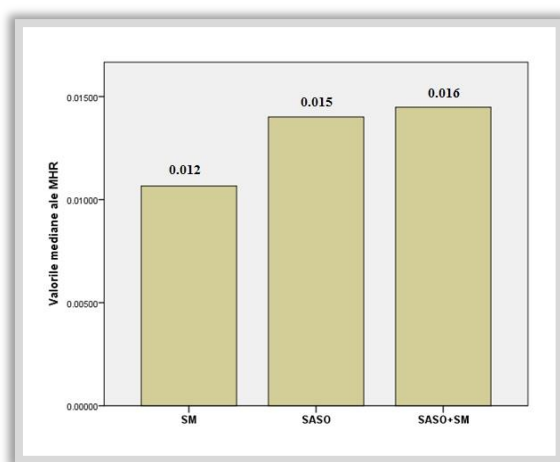


Figura 5.17. Distribuția valorilor mediane ale raportului monocite/HDL-C în loturile de studiu

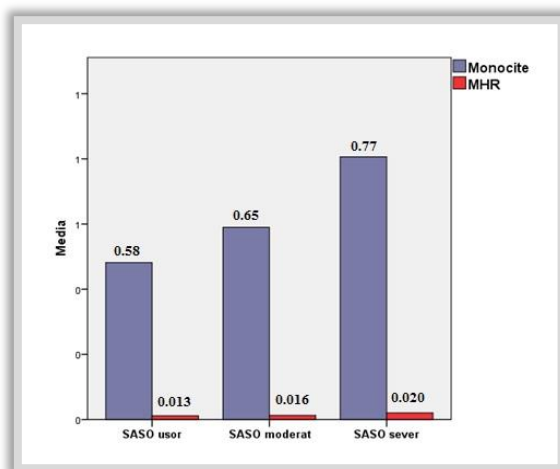


Figura 5.18. Distribuția monocitelor și raportului MHR în funcție de severitatea SASO

Profilul hemostatic

Hematocritul (Hct)

Se observă o creștere a Hct odată cu severitatea SASO (figura 5.19). Cele mai crescute valori ale Hct se înregistrează în lotul SASO+SM.

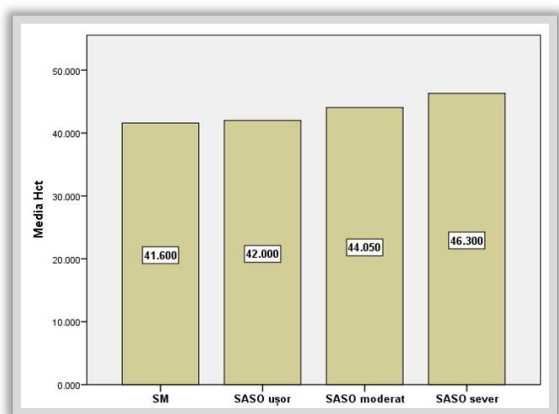


Figura 5.19. Distribuția Hct în funcție de severitatea SASO

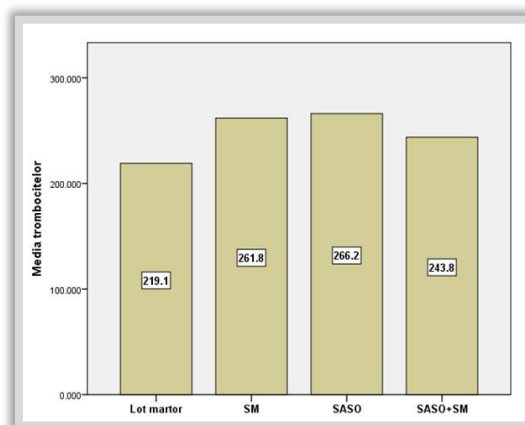


Figura 5.20. Distribuția valorilor medii ale trombocitelor în loturile studiate

Trombocitele

Pacienții din lotul SASO+SM au cele mai scăzute valori ale trombocitelor în loturile studiate (figura 5.20). Poate fi explicat de faptul că acest lot are cea mai mare prevalență a DZ II. Într-un studiu experimental recent (Fidler, 2017), s-a observat că trombocitele sunt extrem de dependente de capacitatea lor de a metaboliza glucoza. În cazul pacienților cu DZ, trombocitele utilizează prea multă glucoză, iar această creștere a metabolismului glucidic conduce la hiperactivitate trombocitară.

Volumul mediu plachetar (MPV)

Studiile au arătat că MPV este un marker al activării trombocitare, crește în obezitate, SM, DZ tip II și HTA. De asemenea, valori crescute ale MPV s-au observat și la pacienții cu SASO comparativ cu indivizii sănătoși (Kanbay, 2013). Aceste date sunt similare cu rezultatele obținute în lucrarea de față în care MPV este mai crescut în lotul SM (13,2 fL) și lotul SASO (12,6 fL) față de normal (9,34 fL). Cele mai mari valori ale MPV au fost obținute în lotul SASO+SM (13,8 fL).

Profilul biomarkerilor Lp-PLA2, GDF-15, FvW

Fosfolipaza A2 asociată LDL

Cel mai crescut nivel al Lp-PLA2 s-a observat în lotul SASO+SM (775.7 ng/mL), urmat de lotul SASO (598.8 ng/mL), respectiv lotul SM (570.9 ng/mL) (figura 5.21.). Astfel, pacienții care asociază ambele două sindroame prezintă un grad mai mare de inflamație vasculară comparativ cu pacienții cu un singur sindrom prezent. Literatura este extrem de săracă în ceea ce privește nivelul Lp-PLA2 la adulții cu SASO. La nivel global, există doar 4 studii în acest sens cu rezultate asemănătoare studiului de față în ceea ce privește nivelul Lp-PLA2 la pacienții cu SASO comparativ cu indivizii sănătoși.

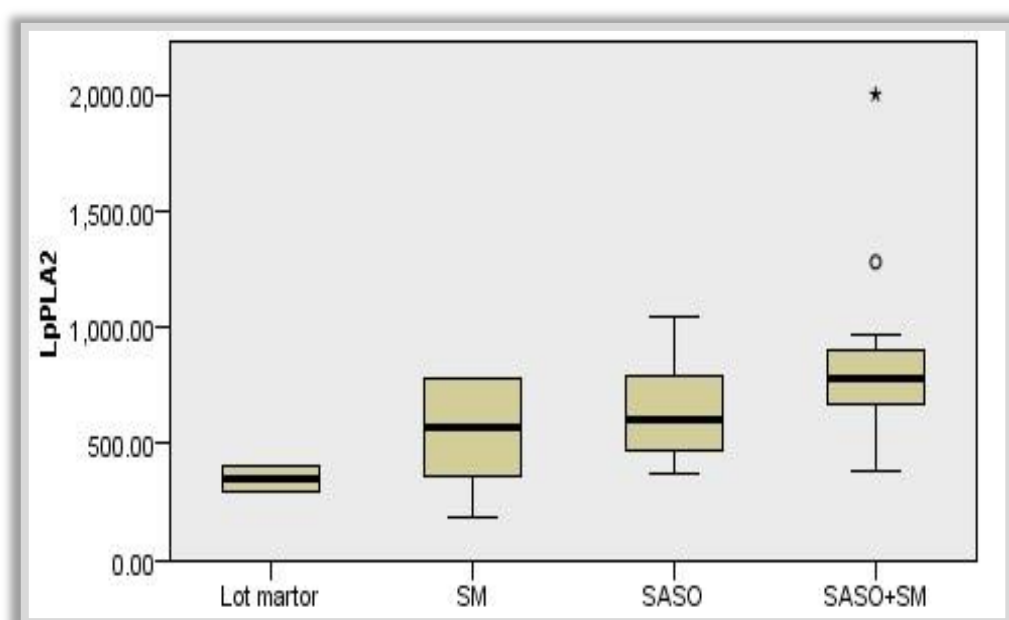


Figura 5.21. Distribuția nivelurilor serice ale Lp-PLA2 în loturile studiate

Factorul de creștere și diferențiere 15

Distribuția valorilor GDF-15 (figura 5.22.) arată cele mai crescute valori în lotul SASO+SM (801.2 pg/mL), urmate de lotul SASO (629.7 pg/mL), lotul SM (468.0 pg/mL), respectiv lotul martor (404.96 pg/mL). Există un singur studiu în literatură (Sari, 2015) care a arătat că valorile GDF-15 la pacienții cu SASO nu diferă față de lotul martor. Acestea nu sunt concordante cu rezultatele de față și poate fi explicat de faptul că jumătate din subiecții incluși în studiul respectiv au fost de sex feminin, iar expresia GDF-15 este influențată de modificările hormonale (Adela, 2015).

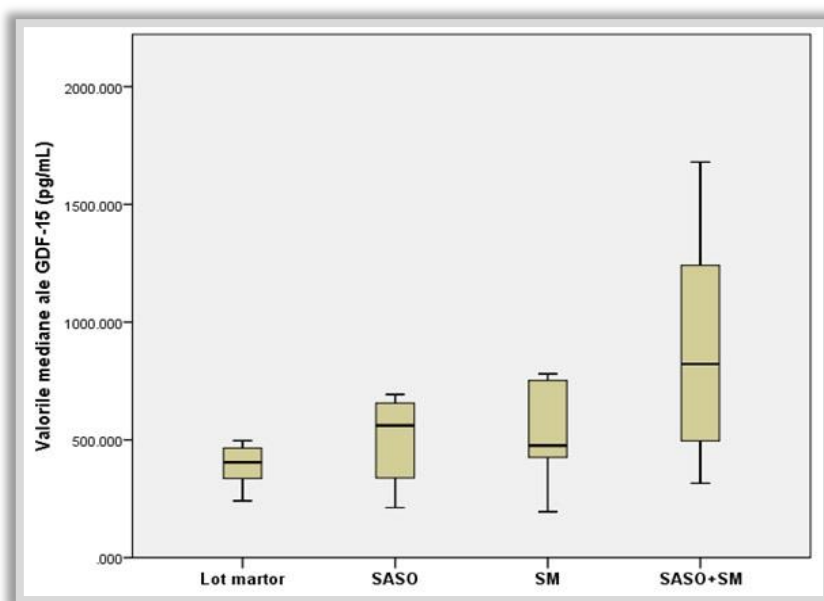


Figura 5.22. Distribuția nivelurilor serice ale GDF-15 în loturile studiate

Factorul von Willebrand

Cel mai crescut nivel al FvW se observă în lotul SM+SASO (2877 mIU/mL), urmat de lotul SM (2515.5 mIU/mL), respectiv lotul SASO (1938 mIU/mL) (figura 5.23).

Studiile care au evaluat nivelul FvW la pacienții cu SASO și rolul acestuia în hemostază au arătat valori mai crescute ale acestora față de indivizii sănătoși (El Solh, 2008). Aceste studii sunt însă puține și inconsecvente.

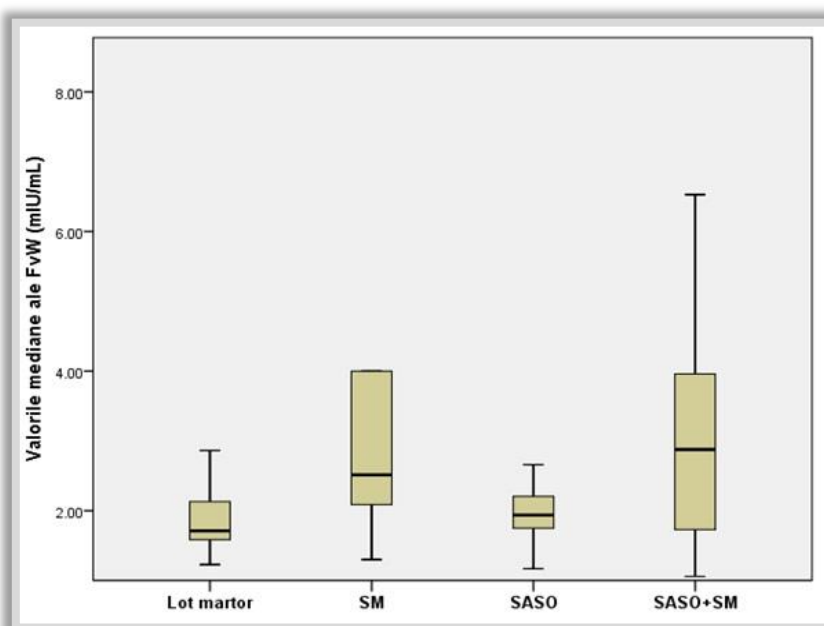


Figura 5.23. Distribuția nivelurilor serice ale FvW în loturile studiate

Analiza parametrilor din timpul somnului

Pacienții din lotul SASO+SM au cele mai mari valori ale indicilor care evaluează numărul de evenimente obstructive de tip apnee și hipopnee (IAH, IA, IH) și sunt însoțite de cele mai crescute valori ale indexului de desaturare (ID) (figura 5.24.).

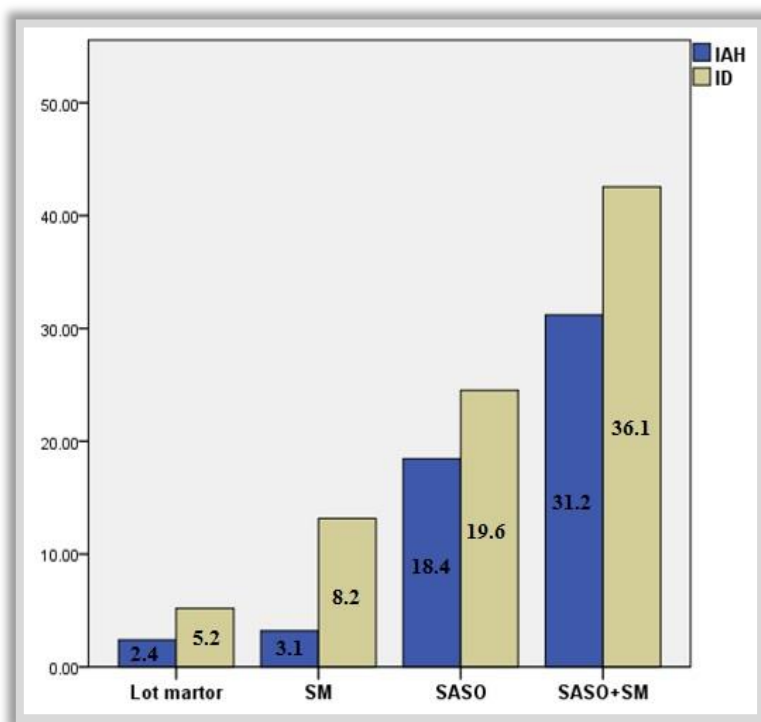


Figura 5.24. Distribuția IAH și ID în loturile de studiu

5.2. Analiza descriptivă și comparativă a loturilor de pacienți în funcție de severitatea SASO

Distribuția pacienților

Cei 83 de subiecți incluși în studiu au fost împărțiți în 4 grupuri în funcție de severitatea SASO exprimată prin IAH: 13 pacienți (15,7%) au IAH normal (<5 evenimente/h), 16,9% au o formă ușoară de SASO (IAH 5-14,9/h), 33,7% au SASO moderat (IAH 15-29,9/h) și 26,5% au SASO formă severă (IAH > 30/h) (figura 5.25.). Prevalența formei severe a SASO în populația studiată este de 26,5% și aproximativ 80% (22 pacienți) dintre aceștia asociază și SM.

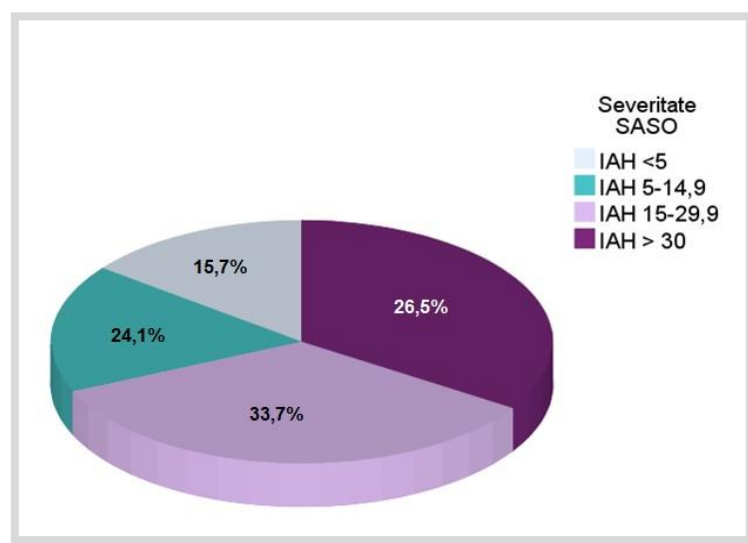


Figura 5.25. Distribuția severității SASO la pacienții din studiu în funcție de IAH (%)

Vârsta pacienților

Pacienții din grupul SASO sever au vârsta medie de 53.8 ± 0.9 ani, grupul SASO ușor de 52.7 ± 1.1 ani, SASO moderat prezintă vârsta medie de 51.0 ± 6.6 și grupul fără SASO vârstă medie de 49.0 ± 6.3 ani. Nu au existat diferențe semnificative statistic între vârstele pacienților.

Profilul clinic

Există diferențe semnificative statistic în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică (TAS) ($p < 0.001$), tensiunea arterială diastolică (TAD) ($p = 0.007$) și FRS ($p < 0.001$). Pacienții din grupul SASO sever au cele mai crescute valori ale TAS, TAD și ale FRS.

Asocierea cu hipertensiunea arterială (HTA)

Cea mai mare prevalență a HTA înregistrată este de 41,37% (24 pacienți) în grupul SASO sever. Aceste rezultate sunt în acord cu datele unui alt studiu care a arătat că numărul pacienților cu HTA crește odată cu severitatea SASO (Yu, 2014). Peste 90% (22 pacienți) din pacienții care își administrează cel puțin 3 medicamente antihipertensive aparțin grupului SASO sever și grupului SASO moderat, rezultate care sunt concordante cu faptul că severitatea SASO se asociază cu un control slab al TA și cu prezența HTA rezistentă la tratament (Harding, 2014).

Profilul antropometric

Indicele de masă corporală (IMC)

Cele mai mari valori ale IMC se observă în grupul SASO sever ($40.4 \pm 1.0 \text{ kg/m}^2$), urmat de grupul SASO moderat ($34.2 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$), grupul SASO absent ($34.0 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$) și grupul SASO ușor ($32.4 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$) (figura 5.26). Aceste date sunt similare unor studii recente care au arătat că valorile mai mari ale IMC se corelează cu severitatea SASO (Ciavarella, 2018).

Circumferința gâtului și circumferința abdominală

Circumferința gâtului (CG) și circumferința abdominală (CA) sunt markeri surogați pentru distribuția țesutului adipos subcutanat la nivelul acestor regiuni. Am observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește CG ($p=0.030$) și CA ($p<0.001$). Cele mai mari valori ale CG și CA se observă în grupul SASO sever (figura 5.27).

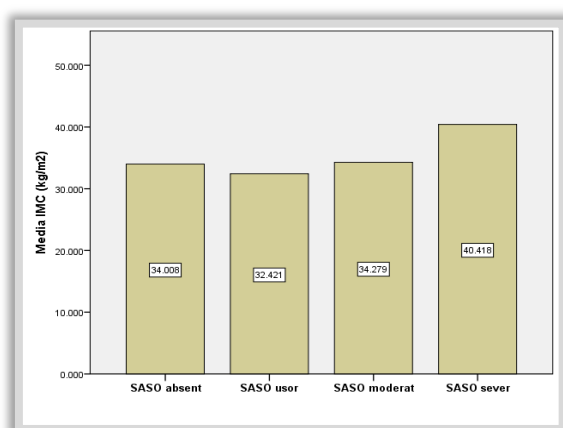


Figura 5.26. Distribuția IMC în funcție de severitatea SASO

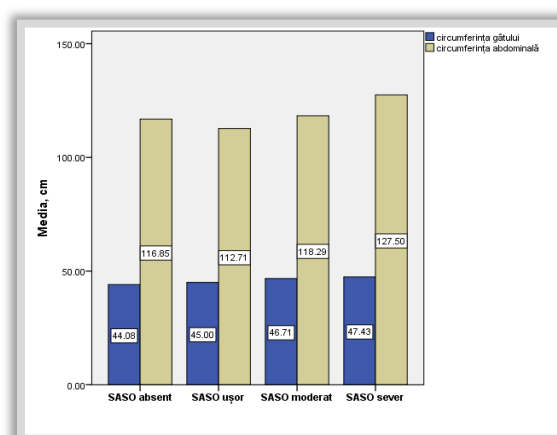


Figura 5.27. Distribuția CG și CA în funcție de severitatea SASO

Procentul de grăsime corporală

Cele mai mari valori se înregistrează în grupul pacienților cu SASO sever (41.4 ± 6.5 %), urmat de grupul SASO moderat (36.4 ± 6.0 %), grupul SASO absent (35.0 ± 5.1 %) și grupul SASO ușor (34.7 ± 5.5 %). Aceste rezultate sunt confirmate de un studiu care a evaluat relația dintre grăsimea corporală și severitatea SASO (Lovin, 2010).

Indicele de adipozitate corporală

Indicele de adipozitate corporală (IAC) apreciază masa adipoasă la nivelul corpului și reflectă procentul de grăsime corporală (Ramírez-Vélez, 2017). Cele mai crescute valori ale IAC se observă în grupul SASO sever (41.2 ± 7.1), urmat de grupul cu SASO moderat (33.4 ± 5.3), grupul cu SASO absent (32.4 ± 3.9) și grupul SASO ușor (32.5 ± 3.6) (figura 5.53.).

Indicele de adipozitate viscerală și indicele de acumulare lipidică

Indicele de adipozitate viscerală (IAV) este creat pe baza unor parametrii antropometrici și metabolici și reflectă cu exactitate gradul de adipozitate viscerală la nivel abdominal (Al - Daghi, 2013). Indexul de acumulare lipidică (IAL) este un marker utilizat ca potențial surogat pentru profilul aterogen (Cartolano, 2018).

Am constatat o diferență semnificativă statistic ale valorilor mediane ale IAV ($p=0.025$) și IAL ($p<0.001$) între grupuri. Cele mai crescute valori ale IAV se observă la pacienți diagnosticați cu SM.

În prezența SASO, valorile IAV cresc odată cu severitatea sindromului (figura 5.28.). Deși în prezent există puține informații legate de relația IAV-SASO, un studiu recent a determinat că IAV crește odată cu rezistența la insulină și cu scorul metabolic, însă nu prezice severitatea SASO (Mazucca, 2014), fapt ce sugerează că IAV este un mai bun marker pentru prezența SM față de SASO. Aceste date sunt în acord cu rezultatele cercetării de față.

În cazul IAL, cele mai crescute valori se observă în lotul SASO sever (figura 5.29.).

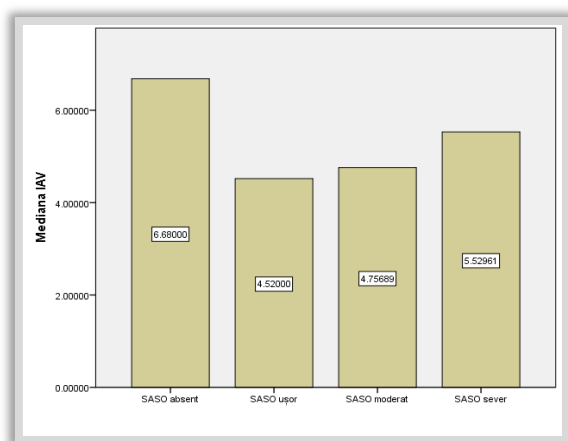


Figura 5.28. Distribuția IAV în funcție de severitatea SASO

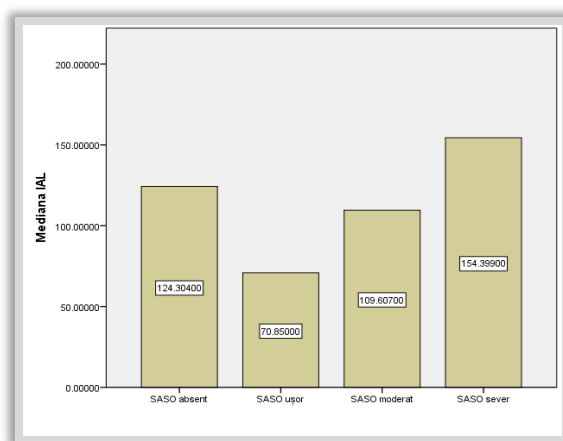


Figura 5.29. Distribuția IAL în funcție de severitatea SASO

Profilul lipidic

Lipoproteinele cu densitate mare (HDL-C)

Distribuția HDL-C arată o valoare medie de 42.7 ± 9.7 mg/dL pentru lotul SASO sever, mai mare față de cea a grupului cu SASO moderat 43.0 ± 15.5 mg/dL, respectiv a grupului SASO ușor (45.9 ± 12.8 mg/dL) și a grupului SASO absent (50.8 ± 14.9 md/dL). Aceste rezultate sunt în acord cu rezultatele altor studii care au arătat că prezența SASO scade HDL-C (Karkinski, 2017), iar acest efect este exacerbat de severitatea SASO (Kong, 2016).

Profilul glucidic

O parte din studii arată că prezența SASO afectează controlul glicemic la pacienții cu DZ tip II netratați și nou-diagnosticați, dar mai puțin pe a celor cunoscuți cu DZ tip II și tratați. Această afirmație ar putea explica de ce în studiul de față nu se observă o diferență semnificativă statistic între valorile HbA1c în grupurile studiate. Din totalul de 32 de pacienți cu SASO și DZ tip II incluși în studiu, 26 de pacienți urmează terapie cu anti-diabetice.

Profilul inflamator

Proteina C reactivă și viteza de sedimentare a eritrocitelor

Cele mai crescute valori ale PCR (figura 5.30.) și VSH (figura 5.31.) se remarcă în grupul SASO sever. Nu toate studiile au confirmat relația dintre SASO și nivelul crescut al PCR datorită prezenței altor factori de confuzie, precum obezitatea și eșantioanele mici de pacienți. Cu toate acestea, rezultatele studiului actual sunt în acord cu datele obținute de Lee și colaboratorii (2010). Asemeni PCR, nivelul VSH este mai mare în grupul SASO sever comparativ cu celelalte grupuri (figura 5.31.). Există doar câteva studii care atestă asocierea dintre VSH și severitatea SASO. Este dificil de apreciat rolul VSH ca marker de inflamație sistemică în relație cu severitatea SASO deoarece ca marker nespecific, poate varia ca răspuns la numeroși stimuli sau afecțiuni.

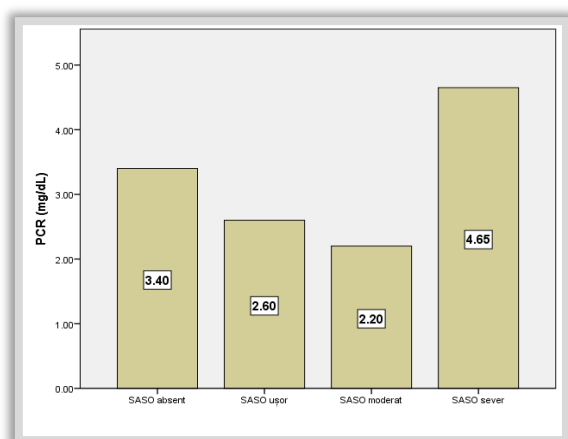


Figura 5.30. Distribuția valorilor PCR în loturile de studiu în funcție de severitatea SASO

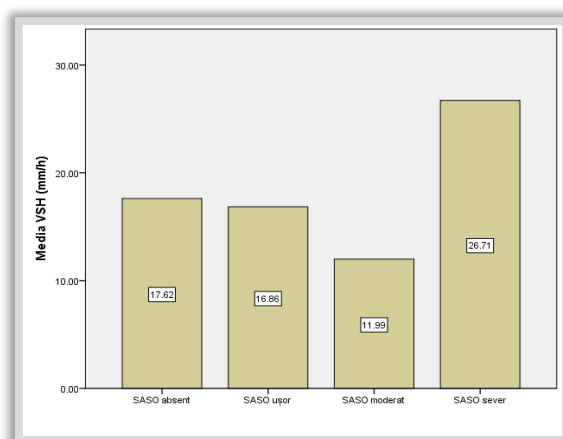


Figura 5.31. Distribuția valorilor VSH în loturile de studiu în funcție de severitatea SASO

Fibrinogenul

Cea mai crescută valoare medie a fibrinogenului a fost obținută în grupul SASO sever (figura 5.32.). Studiile sunt în acord cu rezultatele de față. Acest nivel crescut este explicat de prezența hipoxemiei intermitente care determină o sinteză crescută de citokine proinflamatorii și fibrinogen.

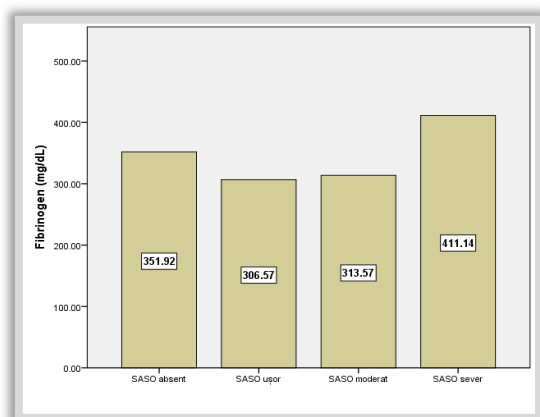


Figura 5.32. Distribuția fibrinogenului în loturile de studiu în funcție de severitatea SASO

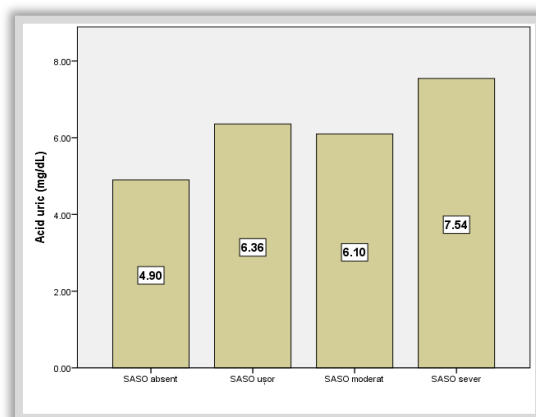


Figura 5.33. Distribuția acidului uric în loturile de studiu în funcție de severitatea SASO

Acidul uric

Cel mai crescut nivel al acidului uric s-a obținut în grupul SASO sever (7.5 ± 1.8 mg/dl), urmat de grupul SASO ușor (6.3 ± 1.7 mg/dL), grupul SASO moderat (6.1 ± 1.2 mg/dL) și grupul SASO absent (4.9 ± 0.4 mg/dL) (figura 5.33.). Aceste rezultate pot fi explicate de datele obținute într-un studiu recent care a arătat că excreția acidului uric se asociază cu hipoxemia nocturnă prezentă la pacienții cu SASO (Ozanturk, 2016).

Profilul biomarkerilor Lp-PLA2, GDF-15 și FvW

Fosfolipaza A2 asociată LDL (Lp-PLA2)

Analiza comparativă a valorilor Lp-PLA2 a evidențiat diferențe semnificative statistic pentru grupurile studiate, cu cel mai crescut nivel al Lp-PLA2 observat în grupul SASO sever (863.0 ng/mL), urmat de grupul SASO moderat (616.6 ng/mL), grupul SASO ușor (672.0 ng/mL), respectiv grupul fără SASO (491.5 ng/mL) (figura 5.34.). Aceste rezultate sugerează că pacienții cu SASO sever au un grad mai mare de inflamație vasculară comparativ cu celelalte grupuri studiate. Rezultatele cercetării de față sunt similare cu datele obținute de două studii care au fost singurele care au evaluat Lp-PLA2 în funcție de severitatea SASO (Badr, 2014; Widysanto, 2014). Nivelul crescut al Lp-PLA2 în grupul SASO sever poate fi pus pe seama principalelor mecanisme caracteristice SASO și anume hipoxemia intermitentă și microtrezirilor din timpul nopții (Drager, 2005).

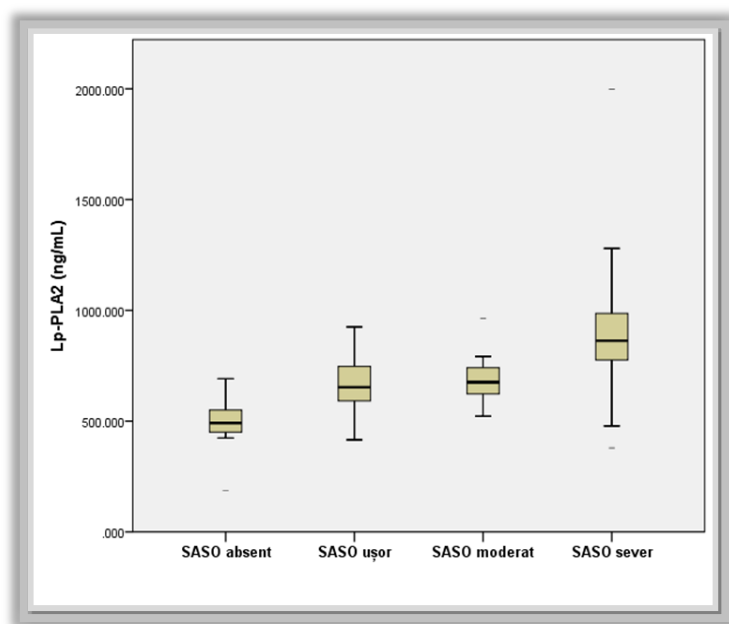


Figura 5.34. Distribuția Lp-PLA2 în loturile de studiu în funcție de severitatea SASO

Factorul de creștere și diferențiere 15 (GDF-15)

Cel mai crescut nivel al GDF-15 s-a observat în grupul SASO sever (801.2 pg/mL), urmat de grupul SASO moderat (629.7 pg/mL), grupul SASO ușor (421.6 pg/mL) și grupul SASO absent (338.6 pg/mL) (figura 5.35.). În prezent, la nivel global există un singur studiu (Sari, 2015) care a evaluat nivelul GDF-15 la pacienții cu SASO, aceștia însă nu au studiat relația dintre GDF-15 și severitatea SASO.

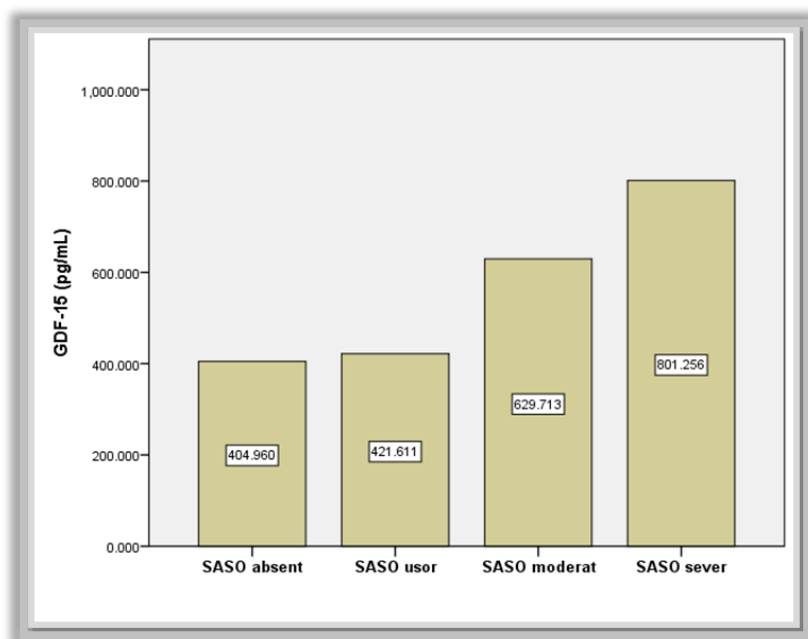


Figura 5.35. Distribuția GDF-15 în loturile de studiu în funcție de severitatea SASO

Factorul von Willebrand (FvW)

Remarcăm că nivelul FvW crește odată cu severitatea SASO și înregistrează cele mai crescute valori în grupul pacienților cu SASO sever (4.23 mIU/mL). Acest grup este urmat de grupul SASO moderat (2.14 mIU/mL), grupul SASO ușor (1.86 mIU/mL) și grupul SASO absent (1.71 mIU/mL) (figura 5.36.). În prezent, nu există studii care au evaluat relația dintre nivelul FvW și severitatea SASO.

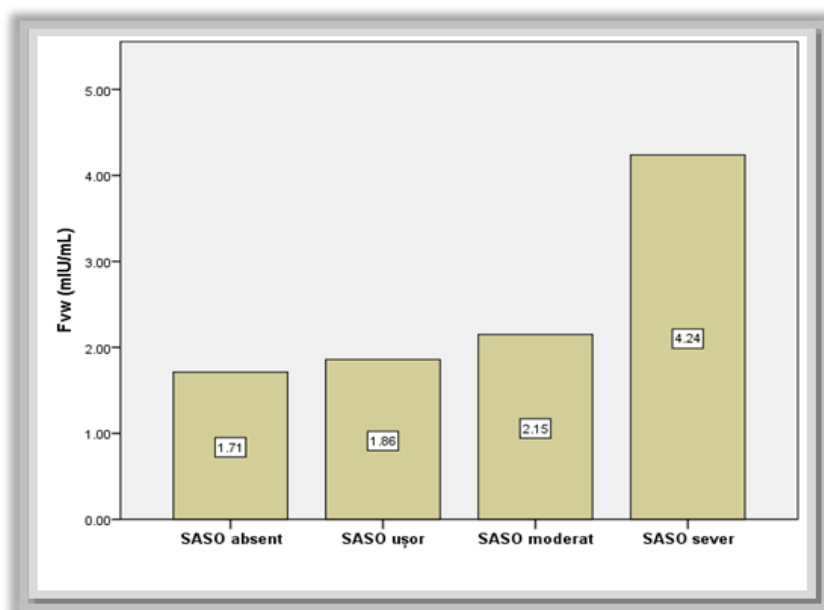


Figura 5.36. Distribuția FvW în loturile de studiu în funcție de severitatea SASO

5.3. Corelații între parametrii care caracterizează profilul SM, SASO și SASO asociat cu SM

Datele obținute în studiul actual ne-a permis să verificăm posibilele corelații între variabilele antropometrice, inflamatorii, metabolice, hemostatice, clinice și parametrii somnului.

LOTUL SM

- Corelații între profilul antropometric și profilul inflamator

Am identificat o relație pozitivă semnificativă statistic între IA și PCR ($r=84.9$; $p=0.033$) și IAC și PCR ($r=91.6$; $p=0.010$). Relația IA - PCR este confirmată și de alte studii care au observat că IA prezintă cea mai puternică asociere cu PCR, chiar și după ajustarea pentru vârstă, sex, status de fumător, activitate fizică și rezistență la insulină (Giannini, 2017). Astfel, PCR crește odată cu distribuția în exces a țesutului adipos la nivel abdominal. Acest lucru poate fi explicat de faptul că celulele proinflamatorii produse de țesutul adipos potențează sinteza hepatică de PCR.

- Corelații între profilul antropometric și profilul metabolic

O asociere pozitivă s-a observat între IMC și TC ($r=0.61$), LDL-C ($r=0.60$), relație confirmată și de rezultatele unui studiu internațional de dislipidemie (Lautsch, 2016). CG se asociază pozitiv cu nivelul TG ($r=0.56$), iar CA se corelează pozitiv cu glicemia ($r=0.83$) și HbA1c ($r=0.80$) (figura 5.82) și negativ cu HDL-C ($r=0.31$). Analiza de corelație a evidențiat asocieri pozitive semnificative statistic între glicemie și IA, IAC (figura 5.84.) și o relație inversă între IA și HDL-C (figura 5.37.).

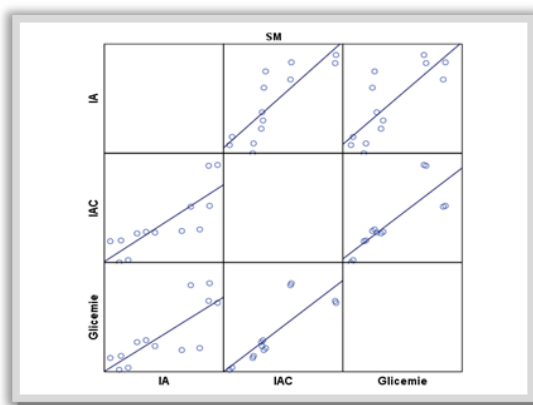


Figura 5.37. Corelații între IA, IAC și glicemie în lotul SM

- Corelații între profilul antropometric și profilul hemostatic

Cea mai puternică asociere pozitivă a fost determinată între FvW și IAC ($r=0.92$) (figura 5.38.), urmată de asocierile dintre CG și MPV ($r=0.84$), CG și MPV ($r=0.82$), IAF și Hct ($r=0.81$), respectiv IA și FvW ($r=0.71$) (figura 5.39.). Așadar, putem deduce că starea coagulantă a pacienților cu SM crește odată cu adipozitatea viscerală reflectată de indici antropometrici precum IAC și IAF.

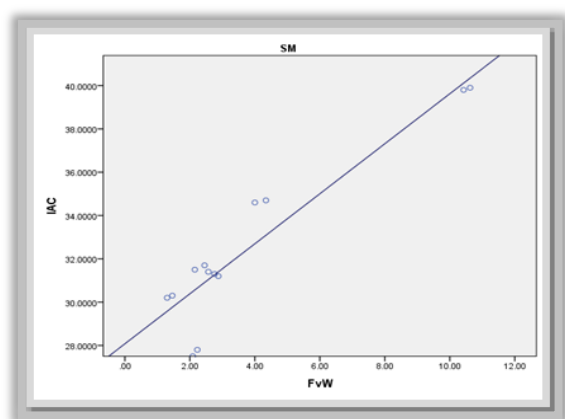


Figura 5.38. Corelație între IAC și FvW în lotul SM

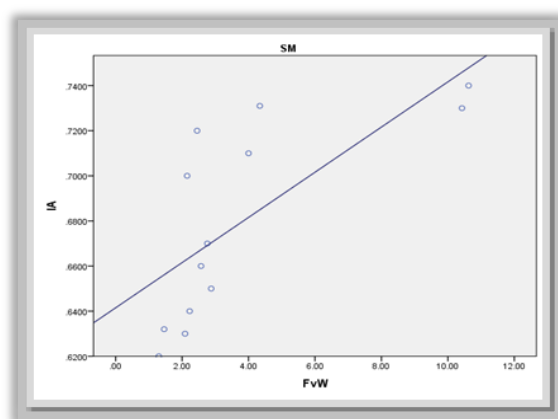


Figura 5.39. Corelație între IA și FvW în lotul SM

- Corelații între indicii antropometrici și parametrii somnului

AI se asociază pozitiv cu majoritatea indicilor antropometrici, însă cele mai puternice corelații le are cu IA ($r=0.74$), IAC ($r=0.66$) și IMC ($r=0.60$). Se observă o asociere puternică între IAV, indice al adipozității viscerale și ID ($r=0.85$) și numărul de desaturări în oxigen ($r=0.83$). S-a determinat o singură relație inversă de corelație între saturația minimă în oxigen și IAL ($r=-0.69$). Aceste rezultate sugerează că evenimentele obstructive de tip apnee cresc odată cu obezitatea generală exprimată de IMC și IA.

- Corelații între parametrii somnului și profilul inflamator

Lp-PLA2 se asociază pozitiv cu AI ($r=0.68$), ID ($r=0.74$) și cu numărul de desaturări în oxigen ($r=0.66$). Acesta din urmă se asociază de asemenea pozitiv cu valoarea monocitelor ($r=0.67$). Aceste date sugerează că numărul evenimentelor apneice și indicele de desaturări în oxigen cresc odată cu nivelul Lp-PLA2. În plus, numărul monocitelor crește odată cu numărul de desaturări în oxigen.

- Corelații între parametrii somnului și profilul metabolic

Indicele IAH se corelează pozitiv cu nivelul acidului uric ($r=0.71$), LDL-C ($r=0.56$) și TG ($r=0.57$). Nivelul TG este singura variabilă metabolică care se corelează pozitiv cu ID ($r=0.69$) în acest lot. Aceste rezultate arată că nivelul acidului uric crește odată cu scăderea saturației minime în oxigen și severitatea evenimentelor obstructive crește odată cu scăderea nivelului HDL-C.

LOTUL SASO

- Corelații între profilul antropometric și profilul metabolic

S-a identificat o corelație pozitivă între CA și acidul uric (figura 5.40.), IA și acidul uric (figura 5.41.), IAV și HbA1c, între IAL și glicemie și o relație inversă între IAF și HDL-C. În prezent, relația dintre acidul uric și rezistența la insulină nu este clar definită. Mecanismele prin care acidul uric contribuie la apariția rezistenței la insulină sunt încă dezbătute.

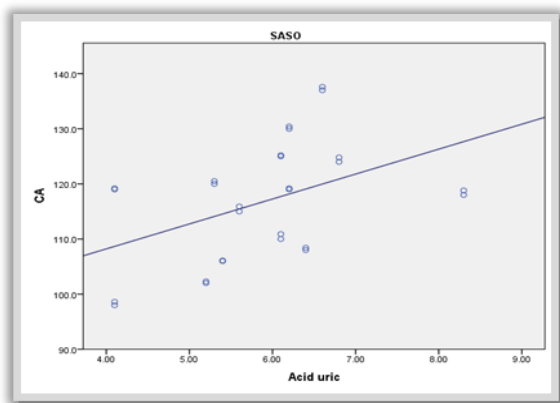


Figura 5.40. Corelație între CA și acid uric în lotul SASO

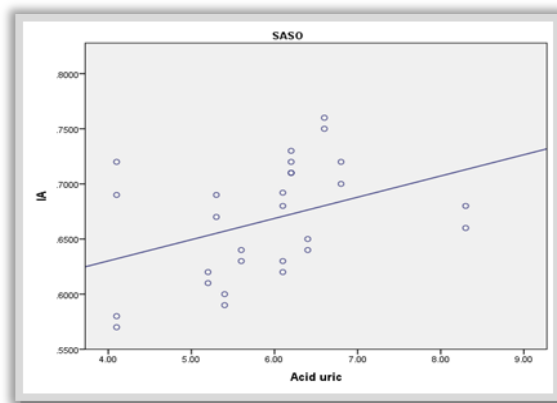


Figura 5.41. Corelație între IA și acidul uric în lotul SASO

- Corelații între profilul antropometric și profilul hemostatic

Ca și în cazul lotului SM, CA se asociază cu cele mai multe variabile hemostatice: MPV ($r=0.39$), Hct ($r=0.39$) și PDW ($r=0.38$). De asemenea, FvW se asociază pozitiv cu IAF (figura 5.42.), iar Hct s-a corelat cu indicii care reflectă adipozitatea viscerală și anume IAL ($r=0.60$) (figura 5.43.) și IAV ($r=0.38$).

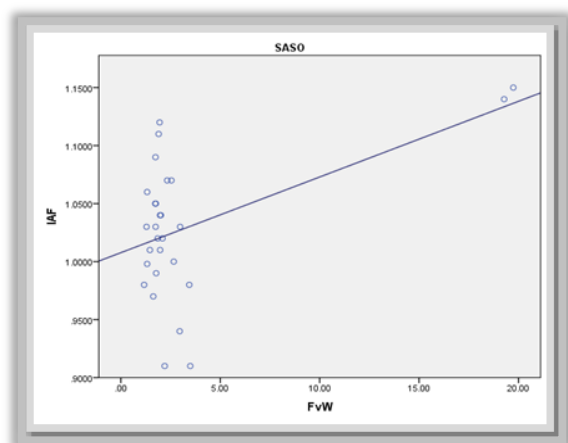


Figura 5.42. Corelație între IAF și FvW în lotul SASO

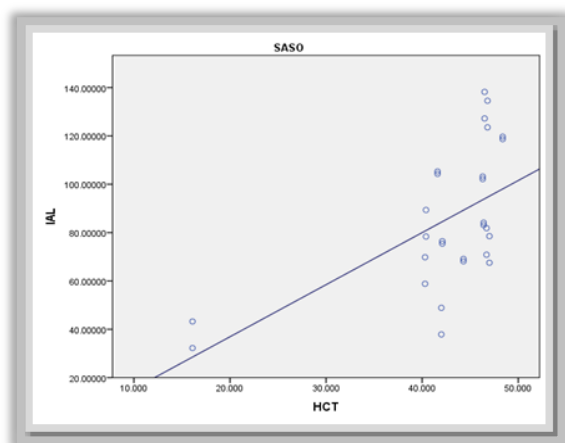


Figura 5.43. Corelație între IAL și Hct în lotul SASO

- Corelații între indicii antropometrici și parametrii somnului

Remarcăm că IAL are o asociere pozitivă mai puternică cu IAH, AI, ID și numărul de desaturări în oxigen, comparativ cu IAF. Indicele IAC este singurul care se corelează pozitiv cu HI ($r=0.37$). Aceste date sugerează că severitatea SASO este asociată cu creșterea IAL, marker surrogat pentru profilul aterogen. În plus, numărul de evenimente de tip hipopnee cresc odată cu adipozitatea corporală exprimat de IAC.

- Corelații între parametrii somnului și profilul inflamator

Am remarcat că GDF-15 se corelează negativ cu saturația minimă în oxigen ($r=-0.38$) (figura 5.44.), fapt care sugerează că GDF-15 răspunde la hipoxemia din cursul nopții la pacienții cu SASO. De asemenea, saturația minimă în oxigen s-a asociat negativ cu RDW ($r=-0.44$) (figura 5.45.).

- Corelații între parametrii somnului și profilul metabolic

Acidul uric se asociază pozitiv atât cu IAH ($r=0.54$) (figura 5.46.), cât și cu ID ($r=0.50$) (figura 5.47.).

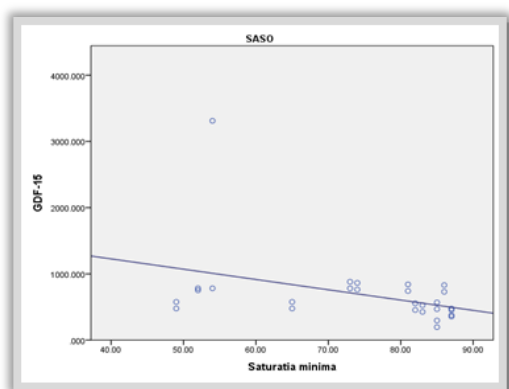


Figura 5.44. Corelație între GDF-15 și saturația minimă în oxigen în lotul SASO

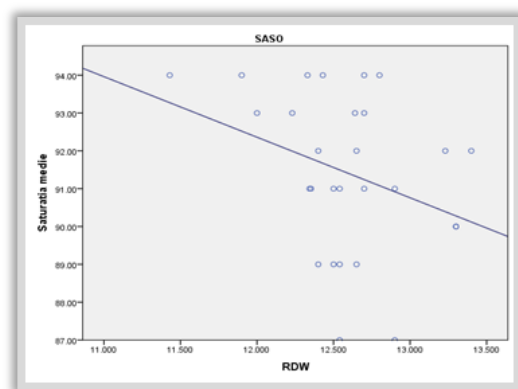


Figura 5.45. Corelație între saturația minimă în oxigen și RDW în lotul SASO

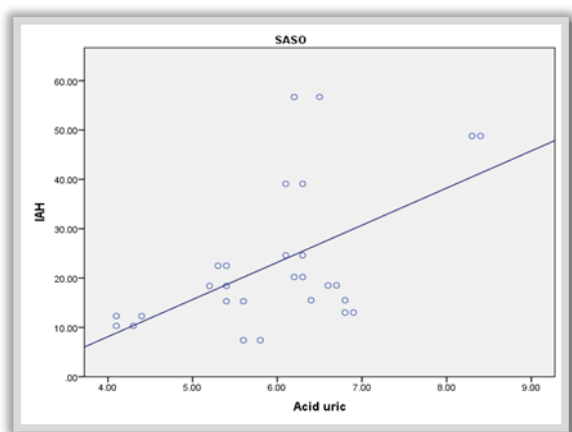


Figura 5.46. Corelație între IAHI și acidul uric în lotul SASO

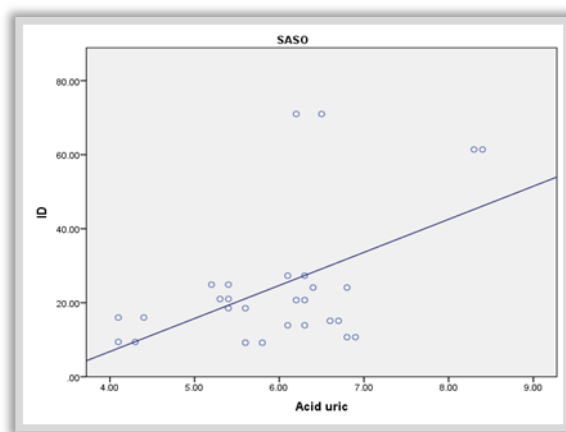


Figura 5.47. Corelație între ID și acidul uric în lotul SASO

- Corelații între parametrii somnului și profilul hemostatic

Nivelul FvW se asociază pozitiv cu numeroși parametrii de somn: IAHI ($r=0.66$), AI ($r=0.54$), HI ($r=0.65$), ID ($r=0.70$) (figura 5.48.) și numărul de desaturări în oxigen ($r=0.72$). De asemenea, fibrinogenul se corelează cu ID ($r=0.38$) și cu numărul de desaturări în oxigen ($r=0.39$) (figura 5.49.). Singurele corelații negative în acest lot se evidențiază între saturația minimă în oxigen și PDW ($r=-0,39.$) și HCT ($r=-0.42$).

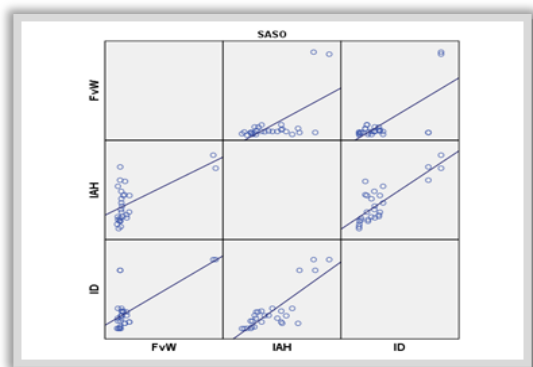


Figura 5.48. Corelații între IAHI, ID și FvW în lotul SASO

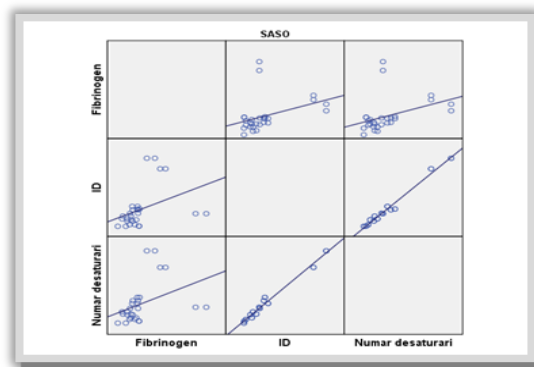


Figura 5.49. Corelații între numărul de desaturări în oxigen, ID și fibrinogen în lotul SASO

LOTUL SASO+SM

- Corelații între profilul antropometric și profilul inflamator

S-a observat o corelație pozitivă semnificativă statistic între IMC și Lp-PLA2 (figura 5.50.) și între IMC și PCR (figura 5.51.). Putem deduce că pe măsură ce IMC crește, de asemenea crește și inflamația sistemică reflectată de PCR și cea vasculară reprezentată de nivelul Lp-PLA2.

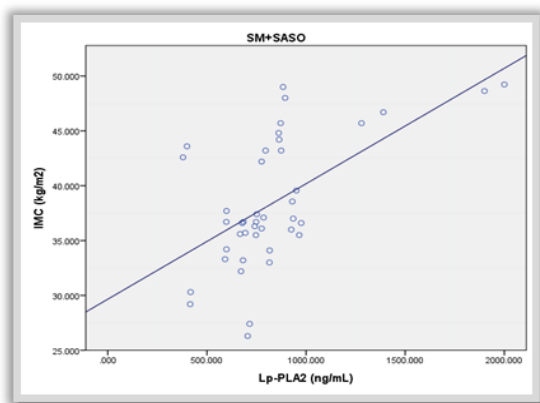


Figura 5.50. Corelație IMC-Lp-PLA2 în lotul SASO+SM

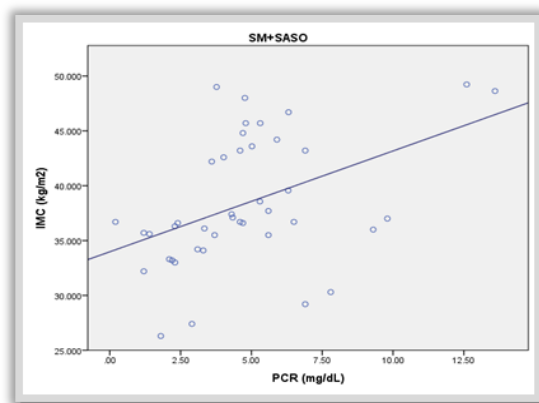


Figura 5.51. Corelație IMC-PCR în lotul SASO+SM

- Corelații între indicii antropometrici și parametrii somnului în lotul SASO+SM

O parte din variabilele antropometrice, mai precis IMC, CA, IA și IAC se corelează cu toți parametrii somnului. Aceste rezultate sugerează că severitatea SASO definită prin IAH, ID, număr de desaturări și saturațiile minime și medii în oxigen se asociază cu obezitatea generală exprimată de IMC, CA, IA, IAC.

- Corelații între parametrii somnului și profilul inflamator

Remarcăm că Lp-PLA2 este singurul marker inflamator care s-a asociat cu toți parametrii de somn. Cea mai puternică asociere pozitivă a Lp-PLA2 este cu numărul de desaturări în oxigen (figura 5.52.), urmată de HI ($r=0.66$) și IAH ($r=0.52$) (figura 5.53.). Aceste rezultate arată că la pacienții cu SASO+SM, severitatea SASO crește odată cu gradul de inflamație vasculară exprimată de Lp-PLA2, iar indicele și numărul de desaturări în oxigen cresc odată cu inflamația sistemică.

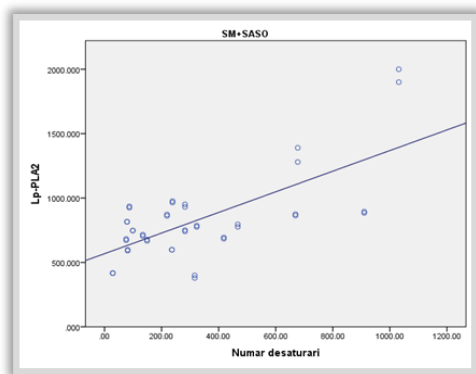


Figura 5.52. Corelație între Lp-PLA2 și numărul de desaturări în oxigen în lotul SM+SASO

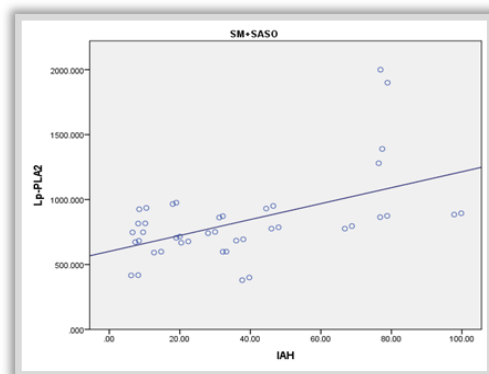


Figura 5.53. Corelație între Lp-PLA2 și IAH în lotul SM+SASO

- Corelații între parametrii somnului și profilul hemostatic

Indicele IAH se corelează cu toate variabilele profilului hemostatic, mai puțin cu Hct. Cele mai puternice asocieri pozitive ale IAH se evidențiază cu fibrinogenul ($r=0.69$) și FvW ($r=0.44$) (figura 5.54., 5.55.). De asemenea, indicele ID se asociază puternic pozitiv cu nivelul fibrinogenului ($r=0.69$). Nivelul FvW se asociază cu aproape toți parametrii somnului, cu excepția saturației minime în oxigen. Cele mai puternice corelații pozitive ale FvW se observă cu HI ($r=0.67$) și cu numărul de desaturări în oxigen ($r=0.52$). Există o asocierie puternică între scăderea saturației minime în oxigen și creșterea nivelului fibrinogenului ($r=-0.47$).

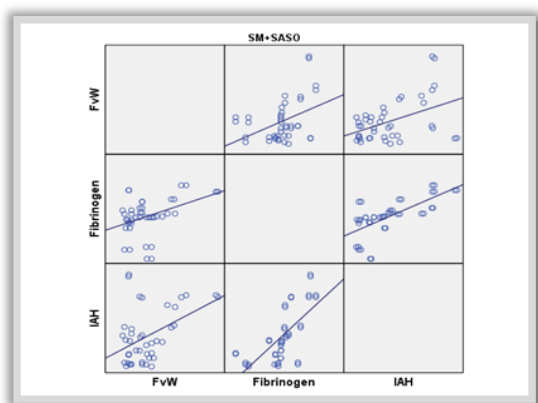


Figura 5.54. Corelații între IAH, FvW și fibrinogen în lotul SASO+SM

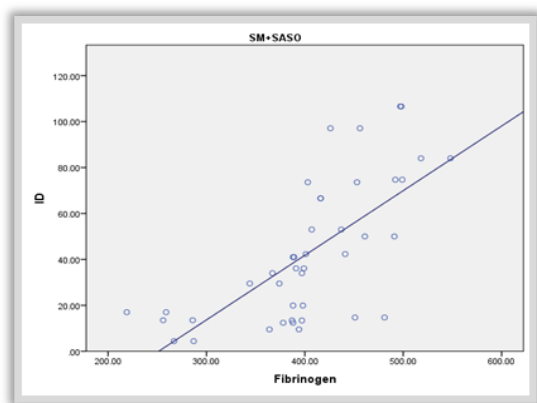


Figura 5.55. Corelație între ID și fibrinogen în lotul SASO+SM

5.4. Evaluarea loturilor de pacienți în relație cu locul de muncă

Pornind de la faptul că somnolența diurnă excesivă este una dintre cele mai importante manifestări ale SASO cu multiple consecințe negative asupra activității de zi cu zi, inclusiv la locul de muncă, toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați cu privire la profesia pe care o au, munca pe care o desfășoară, factorii de risc de la locul de muncă, riscul de accidente la locul de muncă și riscul de accidente rutiere.

Pacienții cu SASO moderat sau sever sunt antrenați în activități profesionale care asociate cu consecințele neuropsihice și comportamentale ale SASO reprezintă un pericol pentru siguranța acestora și a celor din jur.

Din pacienții incluși în studiu, 40% lucrează la înălțime (84% au SASO și 42% asociază și SM), 60% lucrează la înălțime și au SASO formă moderată sau severă, 56% lucrează în tură de noapte (85% au SASO și 60% asociază și SM), dintre care 68% au SASO moderat. Toți pacienții cunoscuți cu accidente de muncă sau cu accident cu autovehiculul la locul de muncă în antecedente au SASO moderat.

CONCLUZII

1. La nivelul întregului lot studiat format din 83 de pacienți s-a înregistrat o prevalență de 66,2% pentru sindromul metabolic, de 84,3% pentru sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) și de 60% pentru asocierea dintre SASO și sindromul metabolic.
2. La pacienții cu sindrom metabolic fără SASO, inflamația cronică se corelează cu gradul de adipozitate subcutanată și viscerală, cu factorii de risc tradiționali și cu factorii protrombotici.
3. La pacienții cu SASO fără sindrom metabolic, adipozitatea subcutanată și viscerală agravează evenimentele obstructive și episoadele de desaturare în oxigen.
4. La pacienții cu SASO și sindrom metabolic, am constatat cele mai crescute valori ale indicilor antropometrici, ale parametrilor profilului lipidic (colesterol total, colesterol HDL, trigliceride) și glucidic (glicemie, HbA1c), ale biomarkerilor inflamatori nespecfici cu sensibilitate mică (PCR, VSH, fibrinogen) și specfici pentru inflamația vasculară (Lp-PLA2), ale markerului de stres oxidativ (GDF-15) și ale factorului trombotic (FvW).
5. Prin urmare, am constatat că:
 - SASO pe paliere de severitate s-a corelat direct proporțional cu gradul de obezitate generală, adipozitatea viscerală, inflamația sistemică și vasculară, disfuncția metabolismului lipidic și glucidic, precum și cu nivelul de hipercoagulabilitate;
 - SASO reprezintă un factor de risc pentru disfuncția cardiometabolică;
 - Și disfuncția metabolică reprezintă un factor de risc pentru SASO.
6. **Ca o concluzie finală a studiului: somnolența diurnă excesivă generată de SASO alături de comorbiditățile sale asociate fac ca acest sindrom să reprezinte o problemă importantă de sănătate și siguranță în viața de zi cu zi și la locul de muncă.**

BIBLIOGRAFIE

1. Adela R, Banerjee, SK. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. *J Diabetes Res.* 2015;490842. doi: 10.1155/2015/490842.
2. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):285-93.
3. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care.* 2010;33(4):920-2.
4. Badr EA, Yousif M, Hazzaa SM. Lipoprotein-associated phospholipase A2 levels as a predictor of cardiovascular risks in patients with COPD and obstructive sleep apnea. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2014;63(2):405-10.
5. Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med.* 2011;6(3):120.
6. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, et al. A better index of body adiposity. *Obesity.* 2011;19(5):1083-9.
7. Canpolat U, Cetin EH, Cetin S, et al. Association of monocyte-to-HDL cholesterol ratio with slow coronary flow is linked to systemic inflammation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22: 476–82.
8. Cartolano FD, Pappiani C, Freitas MC, et al. Is lipid accumulation product associated with an Atherogenic lipoprotein profile in Brazilian subjects?. *Arq Bras Cardiol.* 2018;110(4):339-47.
9. Ciavarella D, Tepedino M, Chimenti C, et al. Correlation between body mass index and obstructive sleep apnea severity indexes—A retrospective study. *Am J Otolaryngol.* 2018;39(4):388-91.
10. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25(9):735-41.
11. De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K. Von Willebrand factor to the rescue. *Blood* 2009; 113:5049.
12. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, et al. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr.* 2009;4(2):89-95.
13. Fidler TP, Campbell RA, Funari T, et al. Deletion of GLUT1 and GLUT3 Reveals Multiple Roles for Glucose Metabolism in Platelet and Megakaryocyte Function. *Cell Rep.* 2017;20(4):881-94.
14. Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, et al. Risk of occupational accidents in workers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2016;39(6):1211-8.
15. Giannini DT, Kuschmir MC, de Oliveira CL, et al. Waist-to-Height Ratio as a Predictor of C-Reactive Protein Levels. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(8):624-30.
16. Harding SM. Resistant hypertension and untreated severe sleep apnea: slowly gaining insight. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(08):845-6.
17. Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C, et al. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample. *PloS one.* 2013;8(6):e66891.
18. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5(1):26.
19. Kanbay A, Tutar N, Kaya E, et al. Mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with cardiovascular diseases. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(5):532-6.

20. Karimi M, Hedner J, Häbel H, et al. Sleep apnea related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish traffic accident registry data. *Sleep*. 2015;38(3):341-9.
21. Karkinski D, Georgievski O, Dzekova-Vidimliski P, et al. Obstructive sleep apnea and lipid abnormalities. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(1):19.
22. Lautsch D, Ferrieres J, Ambegaonkar B, et al. Does Body Mass Index Correlate To Lipoproteins And Triglycerides? Findings From DYSIS In 52,916 Statin Treated Patients. *J Clin Lipidol*. 2016;10(3):674.
23. Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, et al. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):400-10.
24. Mazzuca E, Battaglia S, Marrone O, et al. Gender - specific anthropometric markers of adiposity, metabolic syndrome and visceral adiposity index (VAI) in patients with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*. 2014;23(1):13-21.
25. Moldoveanu E, Serban M, Marta DS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Biomarkers* 2011;6(7):587-9.
26. Ozanturk E, Ucar ZZ, Varol Y, et al. Urinary uric acid excretion as an indicator of severe hypoxia and mortality in patients with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol*. 2016;22(1):18-26.
27. Peyvandi F, Garagiola I, Baronciani L. Role of von Willebrand factor in the haemostasis. *Blood Transfusion*. 2011;9(Suppl 2):s3–s8.
28. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista J, González-Ruíz K, et al. The role of body adiposity index in determining body fat percentage in Colombian adults with overweight or obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10):1093.
29. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
30. Sari, K, Ede, H, Kapusuz G, et al. The correlation of serum growth differentiation factor-15 level in patients with obstructive sleep apnea. *Biomed Res Int*. 2015;(2015):Article ID 807683.
31. Widysanto A, Yunus F, Sutrisna B, et al. the Association Of Oxygen Desaturation Index And Lipoprotein Phospholipase A2 Towards Coronary Artery Disease In Obstructive Sleep Apnoea Male Subjects: ok-002. *Respirology*. 2014;19:40.
32. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res*. 2006;98(3):342-50.

LUCRĂRI PUBLICATE

Lucrări științifice publicate în reviste indexate ISI

1. **Moise LG**, Marta DS, Rașcu A, Moldoveanu E. Serum lipoprotein-associated phospholipase a2 in males with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. Acta Endocrinologica. 2018;14(1):36-42.
<https://acta-endo.ro/Archive/Abstract?doi=2018.36>
2. Rașcu A, **Moise L**, Naghi E, Rașcu A, Lăcătușu L. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in a Railroad Controller Worker. Romanian Journal of Internal Medicine. 2015;53(1):91-6.
<https://content.sciendo.com/view/journals/rjim/53/1/article-p91.xml>

Lucrări științifice publicate în reviste de specialitate indexate BDI

1. **Moise LG**, Marta DS, Clapon IȘ, Moldoveanu E. Serum level of GDF-15 in obstructive sleep apnea syndrome. Pneumologia. 2017;66(3):146-150.
<https://www.pneumologia.eu/en/serum-level-gdf-15-obstructive-sleep-apnea-syndrome>
2. Rașcu A, Naghi E, **Moise L**, Oțelea M. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome in a patient with chronic extrinsic allergic alveolitis. Pneumologia. 2016;65(4):212-5.
<https://www.pneumologia.eu/en/relationship-between-obstructive-sleep-apnea-syndrome-and-metabolic-syndrome-patient-chronic>

Lucrări științifice publicate în volumele unor manifestări științifice

1. Marta D, **Moise LG**, Burducea G, Moldoveanu E. GDF-15 si Lp-PLA2 în sindromul de apnee obstructivă în somn/ GDF-15 and Lp-PLA2 in obstructive sleep apnea syndrome. –CO – Conferința Națională a Facultății de Medicină a Universității "Titu Maiorescu" din București, Ediția a-2-a, 17-19 mai 2018, "Abordări Inovatoare în Medicina Modernă" - Secțiunea 1: Tendințe în medicina moleculară, Volum de rezumate pg. 10-11, ISBN 978-606-055-4.
2. Pântea CP, Codiță AM, **Moise LG**, Rașcu A. Who else beside Professional Drivers should require screening for Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS) under the National Legislation? Al 18-Lea Congres Național de Medicina Muncii cu participare Internațională, 2016, București, Romania. Volum de rezumate pg. 51, ISSN 1220-6067.
3. **Moise LG**, Rașcu A. Is Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS) an issue of interest among Occupational Physicians? Al 18-Lea Congres Național de Medicina Muncii cu participare Internațională, 2016, București, Romania. Volum de rezumate pg. 47, ISSN 1220-6067.