

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

**AFEȚIUNILE OCULARE LA PACIENȚII CU SINDROM
DE APNEE ÎN SOMN DE TIP OBSTRUCTIV
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. FLORIN MIHĂLȚAN

Student - doctorand:

TEODOR-RĂZVAN CRISTESCU

2021

Cuprins

Introducere.....	8
I. Partea generală.....	13
1. Sindromul de apnee în somn tip obstructiv - prezentare generală.....	13
1.1. Istoric.....	13
1.2. Clasificarea tulburărilor de respirație din timpul somnului.....	14
1.3. Simptome și semne SASO.....	15
1.4. Factori de risc.....	16
1.5. Diagnostic SASO.....	17
1.6. Diagnostic diferențial.....	21
1.7. Fiziopatologie.....	24
1.8. Opțiuni terapeutice.....	27
1.9. Tratamentul CPAP.....	29
1.9.1. Titrarea.....	29
1.9.2. Indicații.....	30
1.9.3. Contraindicații.....	31
1.10. Tratamentul BiPAP și APAP.....	31
2. Afecțiuni oftalmologice asociate cu SASO.....	33
2.1. Introducere.....	33
2.2. Sindromul de "floppy eyelid".....	33
2.3. Striurile angioide.....	36
2.4. Keratoconusul.....	37
2.5. Glaucomul.....	38
2.5.1. Introducere.....	38
2.5.2. Glaucomul cu tensiune normală.....	41
2.5.3. SASO sever și glaucomul.....	42
2.5.4. Câmpul vizual la pacienții cu SASO.....	43
2.5.5. OCT-ul și măsurarea RNFL-ului.....	45
2.5.6. Grosimea coroidiană.....	46

2.5.7. OCTA (Angiografia OCT).....	47
2.5.8. Potențialele evocate vizuale la bolnavii cu SASO.....	48
2.5.9. Tulburări de circulație ale nervului optic.....	49
2.5.10. Parametrii corneeni și apneea obstructivă.....	50
2.5.11. Evoluția glaucomului la pacienții cu apnee obstructivă.....	52
2.6. DMLV și SASO.....	54
2.7. SASO și corioretinita seroasă centrală.....	55
2.8. Neuropatia optică ischemică.....	57
2.9. Suprafața oculară la pacienții cu SASO.....	60
2.9.1. Sindromul de ochi uscat (DED).....	60
2.9.2. Tratamentul CPAP și ochiul uscat.....	63
3. Bolile generale asociate cu SASO, cu răsunet asupra ochiului.....	67
3.1. Afecțiunile cardiovasculare.....	67
3.1.1. Hipertensiunea arterială.....	67
3.1.2. Prevalența SASO la pacienții hipertensivi.....	68
3.1.3. SASO și rigiditatea arterială.....	69
3.1.4. Insuficiența cardiacă congestivă (ICC).....	70
3.1.5. Tulburările de coagulare.....	72
3.1.6. Endoteliul vascular și secreția de VEGF.....	74
3.1.7. Vascularizația coroidiană la pacienții cu SASO.....	76
3.1.8. Date despre vascularizația retinei în SASO.....	77
3.1.9. Circulația retrobulbară la pacienții cu SASO.....	78
3.1.10. SASO și riscul cardiovascular.....	79
3.1.11. Răspunsul hemodinamic la apneea în somn.....	81
3.2. Afectarea neurologică în apneea obstructivă.....	82
3.2.1. Circulația cerebrală în SASO.....	82
3.2.2. Edemul papilar.....	83
3.2.3. Hipertensiunea intracraniană (HIC) idiopatică.....	84
3.2.4. SASO, factor de risc pentru AVC și AIT?.....	87
3.3. Diabetul zaharat și SASO.....	89
3.3.1. Introducere.....	89

3.3.2. Edemul macular diabetic.....	89
3.3.3. Sindromul metabolic.....	91
3.3.4. Neuropatia diabetică.....	93
4. Efectul CPAP asupra ochiului.....	94
4.1. Efectul pe tensiunea intraoculară.....	94
4.2. Efectul CPAP pe suprafața oculară.....	95
4.3. CPAP și efectul său pe HTA și retinopatia hipertensivă.....	96
4.4. CPAP și hipercoagulabilitatea sangvină.....	99
II. Contribuția personală (originală).....	100
5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	100
6. Metodologia generală a cercetării.....	103
7. Corelația tensiunii oculare și glaucomului cu SASO.....	108
7.1. Introducere.....	108
7.2. Materiale și metode.....	108
7.3. Rezultate.....	109
7.3.1. Analiza descriptivă a pacienților cu SASO.....	109
7.3.2. Analiza descriptivă a grupului control și comparații.....	114
7.3.3. Analize statistice și reprezentări grafice.....	118
7.3.4. raportul cupă/disc și legătura cu parametrii SASO.....	126
7.3.5. Comparația pacienți cu și fără obezitate.....	132
7.4. Discuții.....	133
7.5 Concluzii.....	145
8. Afecțiuni de suprafață oculară în apneea obstructivă în somn.....	146
8.1. Introducere.....	146
8.2. Materiale și metode.....	146
8.3. Rezultate.....	148
8.3.1. Sindromul de ochi uscat în SASO.....	148
8.3.2. Sindromul de floppy eyelid și laxitatea palpebrală.....	152
8.3.3. Oxigenarea sangvină în SASO și secreția lacrimală.....	156
8.3.4. Afectarea suprafeței oculare la obezi.....	167

8.4. Discuții.....	169
8.5 Concluzii.....	180
9. Influența tratamentului CPAP asupra stării oculare.....	181
9.1. Introducere.....	181
9.2. Materiale și metode.....	181
9.3. Rezultate.....	182
9.4. Discuții.....	186
10. Concluzii și direcții viitoare de cercetare.....	195
10.1. Concluzii.....	195
10.2. Limitele studiului și punctele forte.....	197
10.3. Direcții viitoare de cercetare.....	199
10.3.1. Bolile autoimune și SASO.....	199
10.3.2. Secreție deficitară a lacrimilor sau evaporare exagerată...202	
10.3.3. Continuarea studiilor asupra efectului CPAP în SASO.....203	
10.3.4. Obezitatea și problemele oculare.....	204
10.4. Contribuții personale.....	205
Bibliografie.....	207
Anexe.....	250

I. Partea generală - rezumat

1. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv

Sindromul de apnee în somn, tipul obstructiv (SASO), reprezintă o afecțiune respiratorie cronică, întâlnită mai des la bărbații de vârstă mijlocie. Tulburările de respirație asimptomatice pe parcursul somnului pot fi întâlnite la 9% la femei și 24% la bărbați, însă în asociere cu simptome (somniază diurnă excesivă), procentele se ridică la 2% dintre femei și 4% dintre bărbați [1]. SASO se poate diagnostic prin polisomnografie, însă există două criterii: fie în urma acestei analize se identifică un număr de cel puțin 15 evenimente obstructive respiratorii pe oră de somn, fie rezultă cel puțin 5 astfel de evenimente, asociate cu simptomatologie specifică pe parcursul zilei (somniază diurnă excesivă) [2].

Fiziopatologic, boala se manifestă prin îngustarea până la maxim a căilor aeriene superioare, însă, conform studiilor CT, sediul obstrucției poate varia. Cel mai frecvent este implicat faringele (nazofaringe, orofaringe sau hipofaringe) [3], dar în anumite situații, hipertrofia amigdaliană poate juca un rol (mai frecvent în cazurile pediatrice) [4].

Tratamentul principal în acest moment este terapia cu presiune pozitivă aeriană continuă pe mască nazală (CPAP), descris încă din 1981 [5]. În cazurile ușoare se recomandă măsuri igienico-dietetice, cum ar fi scăderea în greutate, oprirea fumatului și consumului de alcool, dormirea în poziție laterală și evitarea somnului cu fața în sus [6]. În stadiile avansate, tratamentul chirurgical poate da rezultate pozitive. Se poate propune uvulo-palato-faringo-plastia, în care amigdalele palatine, uvula și palatul posterior sunt rezecate, procedură ce are o eficiență de 50%. Alte tehnici ce pot fi luate în considerare sunt: tonsilectomia, uvuloplastia LASER, suspensia hioidului, rezecția parțială a bazei limbii și avansarea maxilo-mandibulară [7].

După ce se ia decizia de inițiere a tratamentului CPAP, se demarează procedura de titrare, care presupune determinarea presiunii optime de ventilare. Nivelul CPAP minim cu care trebuie început este de 4 cmH₂O, iar nivelul maxim recomandat de efectuare a CPAP este 15 cm H₂O pentru pacienții pediatrice (<12 ani) respectiv 20 cm H₂O pentru pacienții adulți. Presiunea trebuie crescută până ce evenimentele respiratorii patologice (apneile și hipopneile) dispar, sau până când frecvența lor scade sub un prag considerat sigur [8].

2. Afecțiunile oftalmologice asociate cu SASO

Sindromul de "floppy eyelid" (FES) a fost printre primele tulburări oculare asociate cu apnee obstructivă în somn. Se caracterizează prin pleoape superioare flexibile, ușor evertibile atât la tracțiunea ușoară cu degetul, cât și spontan în timpul nopții, asociate cu conjunctivită papilară cronică de regulă unilaterală (pe partea de somn) [9]. O meta-analiză a 6 studii făcute pe acest subiect a relevat că prevalența FES este crescută în populația de bolnavi cu apnee obstructivă. Astfel, un model statistic a relevat o valoare a "odds ratio" de 4,12 pentru SASO per ansamblu. În schimb, șansa de a avea FES în categoria pacienților cu SASO sever s-a dovedit a fi de 7,64 ori mai mare [10].

Glaucomul este o afecțiune oculară definită ca o neuropatie optică progresivă, ce se prezintă cu aspect caracteristic al papilei nervului optic (excavația glaucomatoasă) și cu modificări de câmp vizual. Cel mai important factor predictiv pentru glaucom este tensiunea intraoculară. Ea este și principalul parametru care poate fi modificat prin tratament, și implicit ținta principală a terapiei în încercarea de stopare a evoluției bolii [11]. Conform unui studiu, s-a arătat că prezența SASO se asociază cu un risc crescut de apariție a glaucomului în următorii 5 ani. Rata de incidență pe această perioadă este de 11,26 la 1000 de persoane cu apnee obstructivă, respectiv 6,76/1000 în cazul absenței sindromului apneic. Riscul relativ ajustat de glaucom este de 1,67 ori în aceste situații [12].

Investigații efectuate în acest domeniu au evidențiat o corelație între hipertensiunea oculară și glaucomul, însă nu au putut stabili o legătură între indicele de apnee/hipopnee și parametrii cum ar fi tensiunea oculară sau indicii de câmp vizual [13].

O măsurătoare a gradului de ochi uscat efectuată la bolnavii cu apnee în somn a reliefat existența unui deficit de producție lacrimală la aceștia. Pacienții cu SASO sever au avut o secreție de lacrimi măsurată pe testul Schirmer la 6,97 +/- 2,15 mm, comparativ cu populația indemnă de boală, la care a rezultat o valoare de 10,76 +/- 3,58 mm [14].

Există informații și despre asocierea corioretinitei seroase centrale cu SASO. Astfel, un studiu a identificat o incidență anuală a CRSC de 17,2 și 40,8 la femei respectiv bărbați fără apnee obstructivă. Prin comparație, în populația non-SASO incidențele anuale au fost de 9,6 respectiv 23,4 [15]. Nu în cele din urmă, se bănuiește și o asociere cu keratoconusul [16] și neuropatia optică ischemică anterioară (NOIA) [17].

3. Bolile generale asociate cu SASO, cu răsunet asupra ochiului

Hipertensiunea arterială, una dintre cele mai frecvente probleme de sănătate întâlnite la omul modern, afectează aproape toate sistemele și aparatele din organismul uman, iar ochiul nu face excepție. În formele grave, de hipertensiune malignă, efectele asupra ochiului pot fi dramatice, cu leziuni vasculare extinse, exudate, hemoragii și chiar pierdere de vedere. Riscul de apnee în somn pare a fi crescut la bolnavii hipertensivi. Un studiu de prevalență a găsit apnee obstructivă (definită ca IAH peste 10/h) la 30,4% dintre bărbații hipertensivi, comparativ cu 8,8% la bărbații normotensivi [18].

Diabetul zaharat reprezintă o comorbiditate frecventă a SASO. Dintre persoanele cu IAH peste 15/oră, aproximativ 14,7% sunt diagnosticate cu diabet tip II, conform datelor din literatură. Din contră, persoanele cu IAH mic, sub 5 evenimente/oră, au prezentat un risc semnificativ mai mic, de doar 2,8%, de a primi același diagnostic [19]. Importanța acestei asocieri nu trebuie neglijată, având în vedere că ambele patologii pot avea în combinație efecte agresive asupra ochiului.

4. Efectul CPAP asupra ochiului

În ceea ce privește efectul CPAP pe starea oculară, Kadyan a observat că pacienții ce urmează acest tratament au o stare semnificativ îmbunătățită a filmului lacrimal ($p=0,029$), precum și iritație oculară diminuată [20]. Un grup de cercetători a observat un efect al CPAP și pe presiunea oculară. Efectuând experimental acest tratament pe parcursul zilei, s-a demonstrat că presiunea intraoculară crește semnificativ doar la pacienții diagnosticați în antecedente cu glaucom. Astfel, s-a observat o elevație presională de aproximativ 2 mmHg (de la 20,3 +/- 6,3 la 22,3 +/- 5,7 mmHg) atunci când s-a montat aparatul pentru 15 minute [21].

II. Partea specială

5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Pe baza cercetărilor preliminare și a studiului bibliografic se formulează următoarele ipoteze: (1) tensiunea oculară diferă la persoanele care suferă de sindrom de apnee în somn de tip obstructiv față de populația generală, (2) tensiunea oculară variază în funcție de indicele de apnee/hipopnee, (3) tensiunea oculară poate fi ușor diferită în funcție de grupul de gravitate SASO, (4) glaucomul se asociază cu sindromul de apnee în somn. Următoarele ipoteze iau în calcul un efect al apneei în somn asupra funcției lacrimale și al suprafeței oculare: (1) la bolnavii SASO apare o producție insuficientă de lacrimi; (2) secreția lacrimală variază între grupele de gravitate ale SASO, fiind mai afectată pe măsură ce afecțiunea progresează, sau pe măsură ce apneile obstructive devin mai proeminente; (3) se emite ipoteza apariției laxității palpbrale și a ”floppy eyelid syndrome”. Ipotezele următoare au în vedere efectul terapiei cu presiune continuă pozitivă pe căile aeriene asupra constantelor oculare și asupra funcției acestui organ: (1) terapia CPAP are un efect de reduce a tensiunii intraoculare (2) tratamentul CPAP ar putea reduce prevalența și severitatea glaucomului, (3) CPAP-ul îmbunătățește producția de lacrimi, măsurată prin testul Schirmer I (4) acest procedeu terapeutic contribuie la apariția de modificări structurale și funcționale la nivelul globilor oculari.

6. Metodologia generală a cercetării

Lotul de pacienți include un număr de 64 de persoane, diagnosticate în urma studiului polisomnografic cu sindrom de apnee în somn, și încadrate în una din cele trei grade de severitate ale bolii (ușor, mediu, sever). Lotul de control a inclus 36 de persoane fără SASO, ce a urmat o repartiție asemănătoare cu grupul de studiu în ceea ce privește sexul și vârsta participanților. A fost efectuat un screening cu scala de somnolență Epworth și cu chestionarul STOP-BANG, urmărind includerea în acest grup doar a celor fără suspiciune de SASO.

Pacienții au efectuat polisomnografie nocturnă, cu înregistrarea a diferiți parametrii, printre care indicele de apnee/hipopnee, indicele de masă corporală, indicele de desaturare și saturația minimă arterială în oxigen. Examinarea oftalmologică a presupus măsurarea tensiunii intraoculare cu un tonometru portabil de tip iCare. Evaluarea secreției lacrimale a fost făcută cu ajutorul testului Schirmer cu hârtie de filtru, urmărind cantitatea de lacrimi care a produs îmbibiția acesteia într-un interval de maxim 5 minute. Laxitatea palpebrală a fost apreciată prin ușurința cu care s-a făcut eversia pleoapei superioare, precum și prin distanța față de globul ocular la care a putut fi extinsă temporal și în afară pleoapa. Reevaluarea pacienților după sau fără CPAP a fost făcută la un interval mediu de 3 luni, în cadrul unui cabinet oftalmologic. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul unui program Prism Graph-pad.

7. Corelația tensiunii oculare și glaucomului cu SASO - rezultate

Am studiat 64 pacienți cu sindrom de apnee în somn, repartizație pe sexe bărbați : femeii în raport de 2,36 : 1. Cazurile de SASO grav, mediu și ușor sunt întâlnite în cote relative de 4,44 : 1,88 : 1. Principalele puncte finale ale analizelor statistice, în principiu mediile de vârstă, de indice de apnee/hipopnee, IMC, tensiunea oculară, gradul de ochi uscat și altele, sunt reprezentate în tabelul 7.1

	Valoare	minim	maxim
IAH	38,48 (SD: +/- 20,04)	6	84
Vârstă	59,45 (SD: +/- 11,24)	34	98
IMC	34,09 (SD: +/- 7,007)	23,2	57
nadir SaO2	76,23% (SD: +/- 10,32)	43 %	92 %
Indice desaturare (lds)	36,65 (SD: +/- 26,46)	0,8	132,7
Tensiunea oculară medie (AO)	14,63 (SD: +/- 3,48) mmHg	8	23
Test Schirmer	8,766 (SD = +/- 5,148) mm	1	15
raportul cupă/disc (excavația)	0,2109 (SD: +/- 0,1067)	0,1	0,6

Tabel 7.1. Principalele rezultate finale ale analizelor statistice.

Patologia	frecvența
Glaucomul (de orice fel)	3,13 %
Hipertensiunea oculară (HTIO)	4,69 %
FES (sindromul de floppy eyelid)	1,56 %
LES (laxitatea palpebrală)	15,625 %
DED (sindromul de ochi uscat)	51,56 %

Tabel 7.2. Frecvențele diferitelor patologii oculare depistate la bolnavii cu SASO.

Cele mai frecvente boli oculare depistate la pacienții cu apnee obstructivă în somn sunt reprezentate în tabelul 7.2, împreună cu procentele respective.

Un număr de 36 de persoane au fost introduse în grupul de control. Grupul a cuprins 23 de bărbați (63,89 %) și 13 femei (36,11 %). Vârsta persoanelor variază de la 46 la 90 de ani, cu o medie la 63,05. Bărbații au o vârstă medie de 63,13 ani, iar femeile 62,92 ani, deci nu se evidențiază o deosebire în această privință. De asemenea, vârsta nu e diferită față de grupul SASO, nici pentru femei, respectiv bărbați: $p=0,3$, $p=0,2246$ (vezi figura 7.4). În ceea ce privește tensiunea oculară, s-au reliefat următoarele aspecte specifice acestui grup: tensiunea oculară medie, indiferent de sexul participanților, este 15,08 +/- 3,77 mmHg. Analizele descriptive evidențiază o tensiunea oculară medie la bărbați de 14,85 mmHg, în timp ce la femei tensiunea oculară medie este 15,5 mmHg. Un grup de 3 persoane au fost identificate și confirmate în urma analizelor cu glaucom cronic. IMC-ul mediu este 27,28 , cu valori ce merg de la un minim de 19,03 la un maxim de 37,38.

O regresie liniară simplă arată o tendință ca persoanele cu IAH mai mare să aibă și o tensiune intraoculară mai mare, dar această tendință nu atinge o semnificație statistică relevantă ($p = 0,0821$). S-a observat că tensiunile oculare medii la cele două grupuri au valori nedistincte statistic. Astfel, bolnavii cu apnee în somn au o tensiune oculară medie de 14,63 +/- 3,48 mmHg, iar cei fără apnee în somn au 15,08 +/- 3,77 mmHg. Procentual, observăm aceeași tendință ca și în cazul prezenței glaucomului, de a fi mai puține cazuri în grupul persoanelor cu apnee obstructivă: 4,69% versus 8,33% ($p = 0,46$). Dimensiunea excavației papilei nervului optic a reliefat valoarea medie de 0,2109 în cazul bolnavilor SASO iar în cel de-al doilea grup aceasta a fost calculată la 0,2319 ($p=0,3549$).

Rezultatele studiului meu sunt în concordanță cu datele științifice găsite și publicate de mai multe grupuri de cercetători. De exemplu, Cohen et al au măsurat tensiunea intraoculară în mod similar cu un tonometru mobil de tip iCare, și au găsit următoarele rezultate la pacienții cu SASO: $13,33 \pm 2.04$ mmHg la pacienții propuși pentru tratament CPAP, și 14.02 ± 2.44 mmHg la persoanele la care nu s-a indicat acest tratament. Aceste valori sunt comparabile cu tensiunile găsite la pacienții mei, care duc la o medie de 14,63 mmHg [22].

8. Afecțiuni de suprafață oculară în apneea obstructivă în somn

Frecvența pacienților cu DED este de 51,56%, în cazul bolnavilor cu sindrom de apnee în somn. În cazul celor din grupul control, sindromul de ochi uscat, definit ca un test Schirmer de sub sau maxim 10 mm la 5 minute, este întâlnit în procent de 27,78%. Rezultatele au fost sugestive pentru o preponderență a acestor cazuri la grupul de apnee în somn ($p=0,0093$, Fischer's test). Procentual, am avut de-a face cu aproape 36% ochi uscat sever la bolnavii apneici, față de 11,11% în lotul martor.

Secreția lacrimală bazală, măsurată prin testul Schirmer I, fără administrare de anestezie locală, nu se corelează în nici un mod cu indicele de apnee / hipopnee ($p=0,8819$). O mărime medie a testului Schirmer de 8,766 (SD = +/- 5,148) se păstrează de-a lungul spectrului de valori IAH, fără a se remarca o situație specială la persoanele cu indice de apnee hipopnee mare sau mic. Secreția lacrimală este afectată la bolnavii cu apnee obstructivă în somn. Acest lucru reiese din analizele statistice care găsesc o diferență de puțin peste 3 mm în valorile medii ale testului Schirmer la cele două grupe. În grupul bolnavilor SASO, media este de 8,766 (SD : +/- 5,148), cu intervale de confidență de 95% între 7,48 și 10,05. În grupul control, valoarea atinsă de producția lacrimală măsurată pe benzile Schirmer este de 11,81 (SD : +/- 4,245, IC 95% : 10,37 - 13,24), menținându-se în marja normalității, fiind semnificativ diferită față de valoarea celor cu apnee obstructivă (T-test: $p=0,0033$). Testul Schirmer pe grupe de gravitate SASO relevă faptul că valoarea secreției lacrimale la cele trei grupe de gravitate ale SASO nu diferă semnificativ ($p=0,688$, ANOVA one-way). Astfel, în categoria de SASO ușor, media testului Schirmer al celor 8 pacienți se situează la nivelul de 7,69 mm (CI 95% : 3,73 - 11,64). În al doilea rând, la cei

cu formă medie de boală, secreția lacrimală este în medie 9,5 mm, (CI 95%: 7,021 și 11,98). În cele din urmă, la pacienții cu SASO sever, se manifestă o producție de lacrimi măsurată în medie la 8,66 mm (CI 95% : 6,85 - 10,39).

Studiul prezent reliefează întradevăr că laxitatea palpebrală este întâlnită mult mai frecvent la acești pacienți. Astfel, 10 din cei 64 de subiecți luați în cadrul acestei analize au o astfel de manifestare (15,625%). Totuși, FES propriuzis a fost diagnosticat doar la un pacient (1,56%). Prin comparație, în grupul de control, doar unul din 36 de oameni au prezentat un grad de laxitate palpebrală (2,78%), semnificativ mai puțini decât în primul caz (test chi-square: $p = 0,0487$).

S-a observat că pacienții cu LES au un IAH mediu de 42,21 (SD: +/- 17,04), plecând de la o valoare minimă de 16,3 și mergând până la un maxim de 72. Pacienții fără LES au un IAH medie de 39,09 (SD: +/- 21,16), mai mic decât al celorlalți, dar fără semnificație statistică ($p = 0,662$). Media IMC-ului la pacienții cu laxitate palpebrală este de 36,83 kg/m² (CI 95% : 31,16 - 42,5), însă valorile merg de la un minim de 26 până la un maxim de 51,9. Pacienții fără laxitate palpebrală au un IMC mediu mai mic, mai exact de 33,14 (CI de 95 % : 31,23 - 35,04), diferență între cele două nefiind însă semnificativă ($p = 0,137$).

Datele avute la dispoziție arată că la persoanele cu secreție lacrimală normală (>10 mm) au o saturație medie de 73,85% (DS: +/- 12,52). Aceasta nu diferă semnificativ de cea de la grupul persoanelor cu ochi uscat ușor (test schirmer între 5-10 mm la 5 minute), fiind de 79,25%. Valoarea este apropiată de cea întâlnită la persoanele cu ochi uscat sever, și anume 77,8%. Saturația minimă în oxigen este repartizată în mod uniform de-a lungul liniei de distribuție a valorilor testului Schirmer. În ceea ce privește indicele de desaturare în oxigen, desaturările observate în caz de ochi normal, uscat ușor și sever sunt nedistincte, însă spre deosebire de cazul precedent, deviațiile standard sunt mari. În primul caz s-a măsurat o medie de 41,65 evenimente/oră (SD : +/- 31,65), apoi 28,69 (SD: +/- 20,79) și respectiv 34,5 (SD: +/- 21,22).

Date din literatura de specialitate vin în susținerea rezultatelor obținute aici. Astfel, un sindrom de ochi uscat definit prin test Schirmer scăzut a fost observat atât în studiul prezent, cât și în alte studii de specialitate. Astfel, grupul de cercetători conduși de Karaca a identificat o secreție lacrimală, măsurată prin testul Schirmer I, de 7,9 +/- 4,7 mm la

persoanele cu SASO sever. Aici am găsit un rezultat de 8,461 +/- 5,335, concordant cu cel de mai devreme, și sugerând o formă medie de ochi uscat la acești pacienți. În legătură cu grupul cu SASO ușor, Karaca a găsit o secreție lacrimală în medie de 12,9 +/- 6,7 mm, pe când în studiul prezent am obținut un rezultat de 8,66. Astfel, deși aici nu am găsit o diferență între formele ușoare și severe de SASO în ceea ce privește ochiul uscat, literatura aduce argumente și în favoarea acestei posibilități [23].

9. Influența tratamentului CPAP asupra stării oculare

Complianța pacienților la tratamentul CPAP a fost una scăzută, per ansamblu. Dintre cele 64 de persoane cu SASO incluse în studiu, 20 s-au prezentat la un al doilea consult, de control. 10 dintre acestea (50%), au avut indicație de tratament cu presiune pozitivă continuă pe mască nazală și au respectat-o cu rigurozitate. Aceștia au făcut tratamentul în fiecare noapte, cel puțin 4 ore pe sesiune. Ceilalți 10 pacienți fie nu au făcut deloc tratamentul, fie nu au respectat indicațiile medicale de a folosi aparatul de CPAP un timp suficient în fiecare noapte.

Presiunea intraoculară la persoanele luate în această analiză a variat între o minimă de 9,5 mmHg și o maximă de 21 mmHg. Post-CPAP, presiunile medii oculare au fost cuprinse între 11,5 și 17,5 mmHg, cu o medie nedestinctă de valoarea inițială. Tensiunea inițială scade de la o medie de 14,85 mmHg (IC de 95% : 12,56 - 17,14) la o valoare de 14,8 (IC de 95% : 13,3 - 16,3) după terapia cu presiune aeriană pozitivă, la pacienții complianți. Scăderea nu atinge o semnificație statistică (T-test: $p = 0,946$), sugerând o lipsă de efect a CPAP pe valoarea presiunii intraoculare. În grupul de control, al pacienților necomplianți la terapia CPAP, tensiunea oculară manifestă în mod similar o ușoară scădere, de asemenea ne semnificativă ($p = 0,37$). Tensiunea inițială medie s-a ridicat la o valoare de 15,3 mmHg (IC de 95% : 13,44 - 17,16), apropiată de cea din grupul SASO ($p = 0,8822$), iar la controlul efectuat peste aproximativ 3 luni, TO medie a fost măsurată la 14,7 mmHg (IC 95% : 12,75 - 16,65).

Secreția lacrimală măsurată prin testul Schirmer crește la aproximativ 3 luni de la inițierea terapiei CPAP astfel: inițial se observă o medie de 9,5 mm pe banda de hârtie de filtru, la cei 10 pacienți luați în calcul. După perioada de timp menționată, secreția

lacrimală măsurată prin același test Schirmer se ridică la o valoare de 11,35 mm, creștere semnificativă statistic (T-test : $p = 0,003$). S-au studiat comparativ cei 10 pacienți care nu au urmărit în mod riguros tratamentul CPAP, la care a fost măsurată secreția de lacrimi la momentul 0, precum și după o perioadă de 3 luni. Se observă că al doilea grup, cel de control, are un test Schirmer mediu inițial de 9,25 mm, iar producția lacrimală se modifică de la această valoare inițială, până la o medie de 9,35 mm, o creștere ușoară și fără a fi relevantă statistic ($p = 0,88$).

Tratamentul CPAP a urmărit evoluția a 10 pacienți cu SASO, iar dintre aceștia, la primul consult, jumătate au avut secreție lacrimală redusă, și au fost clasificați ca suferinzi de DED. După aproximativ trei luni de terapie cu presiune continuă pozitivă, dintre cei 10 pacienți, doar 4 au mai avut sindrom de ochi uscat. Scăderea numărului de cazuri, de la 50% la 40%, nu a fost însă semnificativă statistic ($p = 0,653$).

Aceeași direcție de cercetare prezentată anterior au urmat-o și Hayirci et al. Astfel, într-un studiu care a urmărit evaluarea efectului CPAP pe suprafața oculară, aceștia au identificat că, în urma acestei terapii, scorul testului Schirmer crește semnificativ. Acest fenomen este în deplină concordanță cu rezultatele prezentei lucrări, și mai mult decât atât, aduce o valoare statistică superioară care să susțină validitatea rezultatului: $p = 0,008$ [24].

Într-o lucrare care a urmărit evoluția a șase pacienți cu SASO și glaucom primitiv cu unghi deschis de-a lungul a unui an de terapie CPAP, autorii declară că presiunea intraoculară la finalul acestei perioade a crescut față de momentul de pornire (19,08 în medie, față de 17,83). Conform aceluiași cercetători, și presiunea de perfuzie oculară a avut de suferit, ea diminuându-se de la 45,24 mmHg la 42,21 mmHg [25].

10. Concluzii și direcții viitoare de cercetare

Tensiunea oculară nu depinde de indicele de apnee / hipopnee. Mai mult, gravitatea SASO nu are o legătură proporțională cu hipertonia oculară, nici cu prezența glaucomului. Pacienții cu forme severe de apnee obstructivă au tensiuni oculare comparabile cu cei cu forme ușoare de SASO. Persoanele fără apnee obstructivă au tensiuni oculare ușor mai mari decât cei cu această afecțiune, fără să fie semnificativ. Frecvența glaucomului nu este mai mare la un grup sau la altul.

Persoanele cu indice de apnee / hipopnee mai mare nu au o afectare a nervului optic observabilă. În cadrul studiului meu am observat că excavația papilară nu este mai mare la cei cu formă mai avansată de SASO. De asemenea, persoanele fără sindrom de apnee în somn au un raport cupă/disc similar statistic cu cei ce au boala. Conform celor observate, acest sindrom nu determină o atrofie a nervului optic.

Sindromul de laxitate palpebrală, parte constitutivă esențială a sindromului de floppy eyelid, se găsește cu preponderență la persoanele cu apnee obstructivă, comparativ cu cele fără această patologie. Laxitatea palpebrală însă nu se corelează cu indiciile de apnee hipopnee, acesta din urmă manifestând o variație similară la cele 10 persoane cu LES comparativ cu restul de 54.

S-a observat din analizele noastre că secreția lacrimală este redusă la bolnavii SASO față de cei non-SASO. În schimb, Gravitatea SASO și IAH-ul nu influențează secreția lacrimilor, așa cum este ea măsurată prin testul Schirmer. Adicional, se observă că valoarea testului Schirmer I nu este diferită nici când sunt analizate cele trei grupe clasice de gravitate, bazate pe valoarea indicelui de apnee/hipopnee: ușor, mediu și sever. O explicație a acestor rezultate poate fi dată de efectul unui somn mai odihnitor, care contribuie la bunăstarea glandelor lacrimale, și implicit la o funcționare în parametrii optimi a acestora.

Tratamentul CPAP nu are efect pe tensiunea intraoculară. Valorile pre-tratament și cele post-tratament nu diferă într-un mod semnificativ. Riscul de glaucom indus de o eventuală creștere a presiunii în interiorul globului ocular nu este confirmat în acest studiu, iar eficientizarea oxigenării arteriale nu modifică statusul ocular prin intermediul parametrilor presionali.

Tratamentul CPAP îmbunătățește starea filmului lacrimal, și ajută la combaterea sindromului de ochi uscat. Studiul arată că producția de lacrimi este îmbunătățită semnificativ în urma terapiei cu presiune pozitivă pe sondă nazală. În ciuda eventualelor efecte adverse care pot apărea ca urmare a montării defectuoase a aparatului cu mască nazală, per ansamblu se observă o revenire spre normal a stării suprafeței oculare.

Pe viitor, studiile pot urmări stabilirea unor corelații suplimentare și găsirea unor asocieri între anumite boli generale cu afectare oculară și SASO. În vedere pot intra patologii precum dermatita atopică, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjogren, boala

Behcet etc. Acestea se asociază cu complicații oculare cunoscute, dar legătura lor cu SASO rămâne de descoperit. Direcțiile viitoare de cercetare pot de asemenea să urmărească o analiza mai amănunțită a suprafeței oculare la bolnavii cu SASO, prin determinarea OSDI și TBUT în plus față de testul Schirmer. De asemenea, se poate avea în vedere studierea asocierii diferitelor grupe de gravitate ale FES cu SASO. Informațiile rămân inconsecvente în ceea ce privește beneficiul CPAP asupra suprafeței oculare sau asupra tensiunii intraoculare. E nevoie de studii efectuate pe un număr mare de persoane, pentru a evita erorile de tip bias și gradele reduse de semnificație statistică care pot apărea în grupurile restrânse. O pistă importantă care merită urmărită de cercetători este efectul CPAP asupra inflamației oculare.

Bibliografie

1. Young et al, The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
2. Sateia, Michael J . *International Classification of Sleep Disorders-Third Edition.* CHEST, Volume 146, Issue 5, 1387 - 1394
3. Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM, Bleecker ER. Computerized tomography in obstructive sleep apnea: correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:221–226.
4. Moser RJ, Rajagopal KR. Obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Arch Intern Med.* 1987 Jul;147(7):1265-7.
5. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1:862–5
6. Menon, Akshay, and Manoj Kumar. “Influence of body position on severity of obstructive sleep apnea: a systematic review.” *ISRN otolaryngology* vol. 2013 670381. 8 Oct. 2013, doi:10.1155/2013/670381
7. Kevin K. Motamedi, BS,* Andrew C. McClary, ScB,* and Ronald G. Amedee, MD†. *Obstructive Sleep Apnea: A Growing Problem* *Ochsner J.* 2009 Fall; 9(3): 149–153.
8. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA; Positive Airway Pressure Titration Task Force; Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med.* 2008 Apr 15;4(2):157-71.
9. McNab AA. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1997 Jun;13(2):98-114.
10. Wang P, Yu DJ, Feng G, Long ZH, Liu CJ, Li H, Zhao TL. Is Floppy Eyelid Syndrome More Prevalent in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients? *J Ophthalmol.* 2016;2016:6980281. doi: 10.1155/2016/6980281. Epub 2016 Jun 5. PMID: 27366328; PMCID: PMC4913017.

11. Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European Glaucoma Prevention Study. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 266–75.
12. Lin CC, Hu CC, Ho JD, Chiu HW, Lin HC. Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma: a population-based matched-cohort study. *Ophthalmology*. 2013 Aug;120(8):1559-64. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.01.006. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23601803.
13. Bahr K, Bopp M, Kewader W, Dootz H, Döge J, Huppertz T, Simon P, Prokosch-Willing V, Matthias C, Gouveris H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for primary open angle glaucoma and ocular hypertension in a monocentric pilot study. *Respir Res*. 2020 Oct 8;21(1):258. doi: 10.1186/s12931-020-01533-7. PMID: 33032589; PMCID: PMC7545869.
14. Acar, M., Firat, H., Acar, U. et al. Ocular surface assessment in patients with obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome. *Sleep Breath* 17, 583–588 (2013). <https://doi.org/10.1007/s11325-012-0724-0>
15. Carolyn K., PanDaniel, VailJayanta, Bhattacharya Michelle, Cao Prithvi, Mruthyunjaya. The Effect of Obstructive Sleep Apnea on Absolute Risk of Central Serous Chorioretinopath. *AJO*, Published:June 19, 2020DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.05.040>
16. Gupta PK, Stinnett SS, Carlson AN. Prevalence of sleep apnea in patients with keratoconus. *Cornea*. 2012 Jun;31(6):595-9. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8acd.
17. Aptel F, Khayi H, Pépin JL, et al. Association of Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Consequences for Obstructive Sleep Apnea Screening and Treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(7):797-804. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0893
18. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1985 Aug;103(2):190-5. doi: 10.7326/0003-4819-103-2-190. PMID: 4014900.

19. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(12):1590-1595. doi:10.1164/rccm.200504-637OC
20. Kadyan, A., Asghar, J., Dowson, L. et al. Ocular findings in sleep apnoea patients using continuous positive airway pressure. *Eye* 24, 843–850 (2010). <https://doi.org/10.1038/eye.2009.212>
21. Alvarez-Sala R, García IT, García F, et al. Nasal CPAP during wakefulness increases intraocular pressure in glaucoma. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1994;49(5):394-395.
22. Cohen Y, Ben-Mair E, Rosenzweig E, Shechter-Amir D, Solomon AS. The effect of nocturnal CPAP therapy on the intraocular pressure of patients with sleep apnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(12):2263-2271. doi:10.1007/s00417-015-3153-5
23. Karaca, Emine Esra et al. “Evaluation of Ocular Surface Health in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome.” *Turkish journal of ophthalmology* vol. 46,3 (2016): 104-108. doi:10.4274/tjo.57778
24. Hayirci E, Yagci A, Palamar M, Basoglu OK, Veral A. The effect of continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea syndrome on the ocular surface. *Cornea.* 2012 Jun;31(6):604-8. doi: 10.1097/ICO.0b013e31824a2040. PMID: 22410644.
25. Hirunpatravong P, Kasemsup T, Ayudhya WN, Apiwattanasawee P. Long-term Effect of Continuous Positive Air Pressure Therapy on Intraocular Pressure in Patients with Primary Open-angle Glaucoma with Obstructive Sleep Apnea. *J Curr Glaucoma Pract.* 2019;13(3):94-98. doi:10.5005/jp-journals-10078-1262

Lucrări științifice publicate

1. Cristescu Teodor Răzvan, Mihaltan Florin Dumitru. Eyelid laxity and sleep apnea syndrome: a review. Rom J Ophthalmol. 2019 Jan-Mar;63(1):2-9. PMID: 31198891; PMCID: PMC6531778. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31198891/>
2. Cristescu Teodor Răzvan, Mihălțan Florin Dumitru. Ocular pathology associated with obstructive sleep apnea syndrome. Rom J Ophthalmol. 2020 Jul-Sep;64(3):261-268. PMID: 33367159; PMCID: PMC7739556. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33367159/>