

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE
DOMENIUL MEDICINĂ

Teză de Doctorat

**SINDROMUL DE APNEE
OBSTRUCTIVĂ DE SOMN
DE LA SIMPLU LA COMPLEX**

IMPACTUL FUMATULUI ȘI AL COMORBIDITĂȚILOR

- REZUMAT -

Conducător de doctorat

Prof. Univ. Dr. Oana Cristina Arghir

Student-doctorand

Mihaela Petrof (Trenchea)

CONSTANȚA

2018

ABREVIERI UTILIZATE ÎN TEXT

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine, Academia Americană de Medicină s Somnului</i>
AVC	accident vascular cerebral
BPOC	boală pulmonară obstructivă cronică
CFT	circumferința taliei
CG	circumferința gâtului
CO	monoxid de carbon
DS	deviație standard
DZ	diabet zaharat
FA	fibrilație atrială
FC	frecvență cardiacă
HbA_{1c}	hemoglobina glicozilată
HbCO	carboxihemoglobină
HTA	hipertensiune arterială sistemică
IAH	index de apnee-hipopnee
ICC	insuficiență cardiacă congestivă
ICSD-2	<i>International Classification of Sleep Disorders, Clasificarea Internațională a Patologiei Somnului, versiunea 2</i>
ICSD-3	<i>International Classification of Sleep Disorders, Clasificarea Internațională a Patologiei Somnului, versiunea 3</i>
IDO	index de desaturare al oxigenului
IL-6	interleukina 6
IMC	indice de masă corporală
IS	index de sforăit
NS	nesemnificativ statistic
PA	indice pachete-an
PCR	proteină C reactivă
PG	poligrafie cardiorespiratorie
ppm	părți per milion
PSG	polisomnografie
RDI	respiratory disturbance index, index de tulburare respiratorie
SpO₂	saturația oxigenului în sângele arterial
SAS	sindromul apneei de somn
SASC	sindromul apneei de somn de tip central
SASO	sindromul apneei de somn de tip obstructiv
SD	somnolență diurnă
SDE	somnolență diurnă excesivă
SM	sindrom metabolic
SOH	sindrom de obezitate-hipoventilație
SRCRS	sindrom de rezistență al căilor respiratorii superioare
TRS	tuburări respiratorii în timpul somnului
TSSpO₂90%	timpul de somn petrecut la SpO ₂ sub 90%

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	19
1. Bazele științifice ale Medicinii Somnului	21
1.1. Istoric	21
1.2. Arhitectura somnului	22
1.3. Mecanismele somnului	22
1.3.1. Mecanismele neurofiziologice ale somnului	22
1.3.2. Mecanismele biochimice ale somnului	23
1.4. Implicațiile fiziopatologice ale somnului	24
1.4.1. Modificările sistemului respirator	24
1.4.2. Modificările sistemului cardiovascular	25
1.4.3. Modificările sistemului endocrine	25
1.5. Clasificarea patologiei somnului	25
1.6. Clasificarea tulburărilor respiratorii din timpul somnului	27
1.6.1. Sindroamele apneei de somn de tip obstructiv (SASO)	28
1.6.2. Sindroamele apneei de somn de tip central (SASC)	28
1.6.3. Sindroamele legate de hipoventilație în somn	29
1.6.4. Sindroamele legate de hipoxemie în somn	30
2. Sindromul de Apnee Obstructivă de Somn	31
2.1. Locul SASO în patologia somnului	31
2.2. Epidemiologie și prevalență	31
2.3. Fiziopatologie	32
2.4. Factori de risc	34
2.4.1. Factori de risc socio – demografici	34
2.4.2. Factori de risc susținuți de puternice dovezi științifice	35
2.4.3. Factori cu risc potențial	36
2.5. Diagnostic SASO	38
2.5.1. Anamneză, tablou clinic și investigații paraclinice	38
2.5.2. Criterii de diagnostic și severitate	41
2.6. Tratament SASO	43
2.7. Evoluție naturală și mortalitate	44
3. Efectele fumatului asupra tulburărilor de somn	47
3.1. Compoziția fizico-chimică a tutunului și a fumului de tutun	47
3.2. Efectele fumatului asupra somnului	49
3.3. Efectele fumatului asupra SASO	50
3.4. Expunerea la fumat în lume și în România	55
4. Comorbiditățile agravante Sindromului de Apnee Obstructivă de Somn	59
4.1. Hipertensiunea arterială și SASO	59
4.2. Afecțiunile cardiovasculare și SASO	60
4.3. Afecțiunile cerebrovasculare și SASO	64
4.4. Afecțiunile pulmonare obstructive cronice și SASO	64
4.5. Diabetul zaharat și SASO	67
4.6. Sindromul metabolic și SASO	67
4.7. Afecțiunile ORL și SASO	68
4.8. Afecțiunile endocrine și SASO	70
4.9. Afecțiunile psihice și SASO	72
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	75
1. Premizele cercetării. Fumatul – potențial factor de risc al SASO	77
1.1. Interrelația Fumat – SASO	77
1.2. Influența fumatului asupra comorbidităților SASO	77
2. Obiectivele cercetării	81
3. Metodologie generală	83
4. Studiul 1. Definirea caracteristicilor demografice, clinice, antropometrice, poligrafice la pacienții screenați TRS	87
4.1. Material și metodă	87
4.2. Rezultate	89
4.2.1. Caracteristicile demografice	89
4.2.2. Caracteristicile clinice	91
4.2.3. Caracteristicile antropometrice	93
4.2.4. Caracteristicile poligrafice	96
4.3. Discuții	102
5. Studiul 2 - Determinarea spectrului TRS și evaluarea pacienților diagnosticați cu TRS în funcție de expunerea la fumat și comorbidități	105
5.1. Material și metodă	105

5.2. Rezultate	107
5.2.1. Diagnosticul TRS	107
5.2.2. Caracteristicile pacienților diagnosticați cu TRS	109
5.2.3. Caracteristicile pacienților diagnosticați cu TRS expuși la fumat	119
5.2.4. Spectrul comorbidităților pacienților diagnosticați cu TRS	125
5.3. Discuții	131
6. Studiul 3 - Determinarea prevalenței SASO în rândul subiecților screenați poligrafic pentru TRS, definirea caracteristicilor demografice, clinice, antropometrice și poligrafice ale pacienților diagnosticați cu SASO, cu identificarea spectrului comorbidităților și definirea fumatului drept factor cu risc potențial în determinismul apariției SASO	135
6.1. Material și metodă	135
6.2. Rezultate	136
6.2.1. Prevalența SASO	136
6.2.2. Caracteristicile demografice ale pacienților diagnosticați cu SASO	136
6.2.3. Aspecte clinice, antropometrice și poligrafice la pacienții cu SASO	138
6.2.4. Spectrul comorbidităților pacienților diagnosticați cu SASO	152
6.2.5. Fumatul - factor cu risc potențial SASO	165
6.3. Discuții	166
7. Studiul 4 - Evaluarea impactului fumatului individual și asociat comorbidităților în determinismul apariției și severității SASO	171
7.1. Material și metodă	171
7.2. Rezultate	172
7.2.1. Caracteristicile pacienților cu SASO expuși la fumat	172
7.2.2. Evaluarea impactului fumatului și a magnitudinii expunerii la fumul de tutun asupra SASO și a comorbidităților	180
7.2.3. Caracteristicile pacienților cu SASO expuși la fumat cu sau fără comorbidități în funcție de severitate	183
7.2.4. Evaluarea impactului fumatului asociat comorbidităților asupra severității SASO	188
7.3. Discuții	193
8. Studiul 5 - Evaluarea biomarkerilor cu rol potențial în patogenia și severitatea SASO, în relație cu fumatul și comorbidităților	199
8.1. Material și metode	199
8.2. Rezultate	201
8.2.1. Caracteristicile biomarkerilor potențiali din perspectiva triadei fumat-SASO-comorbidități	201
8.2.2. Hemoglobina glicozilată – biomarker metabolic potențial SASO	206
8.2.3. Biomarkerii inflamatori potențiali SASO – Interleukina 6, protein C reactivă și fibrinogenul	212
8.2.4. Interrelația biomarkerilor metabolic și inflamatori în determinismul apariției SASO	215
8.3. Discuții	217
9. Concluzii	223
10. Originalitatea tezei	227
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	229
ANEXE	243

Cuvinte Cheie: tulburări respiratorii în timpul somnului, sindrom de apnee obstructivă de somn, fumat, prevalență, comorbidități, biomarkeri potențiali

Notă: Tabelele și figurile inserate în rezumatul tezei de doctorat păstrează numerotarea originală din teză. Cuprinsul din rezumat este cel regăsit în cadrul tezei de doctorat.

INTRODUCERE

Interesul pentru patologia obstructivă a somnului a crescut simțitor în ultimii ani și în România, prin înființarea a peste 70 laboratoare de somn funcționale în centrele mari de pneumologie, în care cercetarea românească trebuie să aibă la bază un parteneriat clinic multidisciplinar dar se poate afirma că, la începutul mileniului al III-lea, Sindromul apneei de somn (SAS) rămâne o afecțiune cvasinecunoscută și subdiagnosticată sau tardiv diagnosticată.

Factorii de risc și comorbiditățile Sindromului de apnee obstructivă de somn (SASO) nu sunt complet identificate, dar bolile cardiovasculare (hipertensiune arterială și în special forma rezistentă la tratament, boala coronariană, aritmiile, infarctul miocardic, moartea subită), bolile metabolice (sindromul metabolic și diabetul zaharat), bolile respiratorii obstructive, bolile endocrine, bolile neurologice și psihice pot fi considerate consecințe patologice ale SASO.

"Pandemia" obezității a crescut riscul de SASO iar creșterea continuă a prevalenței obezității contribuie la creșterea exponențială a morbidității și mortalității de toate cauzele, dar mai cu seamă cardiovasculară^[1]. Patogeneza bolilor cardiovasculare la pacienții cu SASO nu este pe deplin înțeleasă, fiind caracterizată printr-un model unic de hipoxemie nocturnă intermitentă, diferit de hipoxemia nocturnă a bolilor pulmonare cronice, care activează cascada pro-inflamatorie, accelerează ateroscleroza^[2,3] și amplifică severitatea SASO^[4]. Devin astfel necesare studii multicentrice de evaluare a diferiților markeri inflamatori asociați cu SASO, aprecierea impactului lor asupra morbidității cardiovasculare și a eventualelor modalități potențiale de tratament.

Fumatul și SASO sunt în interacțiune, fumatul fiind un factor de risc important al SASO prin modificarea specifică a arhitecturii somnului, prin hipoxia prelungită și răspunsul inflamator sistemic susținut și poate crește gradul de severitate al SASO. Fumatul și SASO au ambele o prevalență în creștere în populația generală, fiind asociate cu morbiditate și mortalitate semnificativă. Cu toate acestea, deși asocierea dintre fumat și SASO este plauzibilă, nu sunt suficiente studii referitoare la impactul fumatului asupra SASO iar dovezile actuale sunt puțin concludente.

Alegerea acestei teme este justificată atât de prevalența mare a tulburărilor respiratorii din timpul somnului în populația generală din țara noastră cât și de prevelența crescută a fumatului, cu grave consecințe cumulate asupra mortalității și morbidității generale.

Teza de doctorat este structurată după model clasic și cuprinde o parte generală alcătuită din patru capitole însumând 50 de pagini și o parte specială, de cercetare personală, alcătuită din nouă capitole însumând 150 de pagini, 415 referințe bibliografice, 141 figuri, 27 tabele și 71 de anexe explicite.

PARTEA GENERALĂ

1. Clasificarea tulburărilor respiratorii din timpul somnului (TRS)

Clasificarea Internațională a Patologiei Somnului ICSD-3 (*International Classification of Sleep Disorders*)^[5] utilizată din 2014 până în prezent, împarte tulburările respiratorii din timpul somnului (TRS) în 4 categorii: *Sindromul Apneei de Somn de tip Obstructiv (SASO)*, *Sindroamele Apneei de Somn de tip Central (SASC)*, *Sindroamele legate de hipoventilație în somn și Sindroamele legate de hipoxemie în somn*.

Sindroamele apneei de somn de tip obstructiv (SASO) se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene superioare, frecvent consecința modificărilor anatomice și/sau controlului anormal al mușchilor implicați în menținerea permeabilității locale și determină creșterea efortului respirator și ventilație inadecvată.

Diagnosticul **SASO la adult** necesită semne și/sau simptome (somniaolență diurnă asociată, oboseală, insomnie, sforăit, tulburări respiratorii nocturne subiective sau apneea observată de anturaj) sau condiții medicale asociate (hipertensiune arterială, boli coronariene, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă, accident vascular cerebral, diabet zaharat, disfuncții cognitive sau tulburări psihice) cuplat cu 5 sau mai multe evenimente obstructive respiratorii (apnei obstructive și mixte, hipopnei sau microtreziri legate de efortul respirator) pe ora de somn evidențiate în timpul PSG. Alternativ, o frecvență de evenimente respiratorii obstructive ≥ 15 pe ora de somn îndeplinește criteriile diagnostice, chiar în absența simptomelor sau tulburărilor asociate. Se pune accent pe indexul de evenimente respiratorii nocturne raportat la timpul de somn efectiv și nu la timpul total de înregistrare al somnului^[5].

Termenul individual de **Sindrom de rezistență al căilor respiratorii superioare (SRCRS)**^[6], caracterizat prin prezența RERA ≥ 10 pe ora de somn, index de apnee-hipopnee (IAH) < 5 pe ora de somn și saturația minimă nocturnă a oxigenului în sângele arterial (SpO₂ minimă) $\geq 92\%$ reprezintă o variantă de SASO și nu un diagnostic separat, cu nomenclatură distinctă^[5].

2. Epidemiologia și prevalența SASO

În 1993 s-a efectuat primul studiul populațional de cohortă, studiul de referință Wisconsin^[7], care a raportat la populația de vârstă medie (30-60 de ani) o prevalență SASO de 4% la bărbații și 2% la femei.

Între 1995-2014 am identificat, la nivel mondial, 13 studii populaționale^[8-20] care demonstrează interesul permanent pentru patologia somnului și evidențiază o creștere constantă a prevalenței SASO^[21,22]. Prevalența SASO nu diferă substanțial între continente, fapt care sugerează că această boală este comună atât în țările dezvoltate, cât și în țările în curs de dezvoltare. La nivel mondial

studiile^[7-20], remarcă diferențe statistice între grupurile populaționale pe categorii de gen care susțin creșterea prevalenței SASO, la bărbați de la 4%^[7] la 17,6%^[19] iar la femei de la 2%^[7] la 17%^[19]. Rezultatele pot fi de asemenea influențate în timp de magnitudinea epidemiei obezității și a fumatului.

Pe fondul interesului mondial pentru patogenia SASO, experiența pneumologiei românești din ultimul deceniu este remarcată la nivel european. În România singurul studiu retrospectiv a fost efectuat în perioada 1997-2007 la Institutul Național de Pneumologie "Marius Nasta" București, rezultatele publicate în 2008 au evidențiat o prevalență a SASO de 62,4%, valoare mult apreciată comparativ cu studiile de referință deoarece s-a raportat la o populație strict selecționată^[23].

3. Factori de risc

În ciuda tuturor progresele clinice și științifice privind SASO din ultimele două decenii, o majoritate mare dintre acești pacienți (70-80%) rămân nediagnosticați prin subestimarea individuală a simptomatologiei^[24].

Pe baza dovezilor științifice disponibile la nivel mondial, frecvent aplicate de lumea occidentală, un grup de cercetători din India, Sharma și colab.^[25] propun în 2014 primul ghid cu abordare multidisciplinară a SASO cu aplicabilitate și în țările în curs de dezvoltare. În acord cu noua abordare, în funcție de calitatea dovezilor științifice, multipli factori de risc bine cunoscuți pot fi grupați în trei clase: factori socio-demografici (vârstă, sex, rasă), factori susținuți de puternice dovezi științifice (obezitate, dispoziția centrală a adipozității, circumferința gâtului, anomaliile craniofaciale) și factori cu risc potențial (predispoziția genetică și istoricul familial, **fumatul**, consumul de alcool, graviditatea, menopauza, tulburările hormonale).

Fumatul, un binecunoscut și dovedit factor predispozant pentru afecțiunile respiratorii și cardiovasculare, devine obiectul a numeroase studii^[26-33], fiind evaluat în principal din perspectiva asocierii cu sforăitul și subevaluat ca factor independent al patologiei respiratorii din timpul somnului. Fumatul influențează gradul de severitate al SASO, fapt exprimat statistic încă din studiul de referință Wisconsin din 1993, fumătorii prezentând risc crescut de SASO moderat și sever față de nefumători (OR estimat=4,44)^[34].

4. Criterii de diagnostic și severitate SASO

Diagnosticul SASO este complex, presupunând de cele mai multe ori munca în echipă, un parteneriat între pacient și partenerul său de viață pe de o parte și echipa medicală pe de altă parte formată din specialiști pneumologi, cardiologi, neurologi, endocrinologi, ORL-iști, psihiatrii, interniști și medici de familie. Anamneza, examenul clinic și investigațiile paraclinice complementare trebuie susținute de investigarea nocturnă a somnului prin **poligrafie cardiorespiratorie** (PG) la domiciliul pacientului suspionat de SASO și/sau **polisomnografie** (PSG) în laboratorul de studiu al somnului.

Criteriile de standardizare a evenimentelor respiratorii din timpul somnului au suferit de-a lungul timpului modificări în funcție de experiența clinică și dovezile științifice, ultima versiune a manualului AASM^[35] publicată în 2014. În funcție de frecvența evenimentelor respiratorii anormale din timpul somnului, **severitatea SASO** este evaluată ca fiind: **ușoară** (5-15 evenimente/h), **moderată** (15-30 evenimente/h) și **severă** (peste 30 evenimente/h).

6. Efectele fumatului asupra tulburărilor de somn și în particular SASO

Fumătorii curenți au o dificultate mai mare în inițierea și menținerea somnului, fiind nemulțumiți de calitatea somnului lor^[34] și prelungirea intervalului de latență a adormirii dar fără modificări comparabile ale arhitecturii somnului între fumători și nefumători^[36].

Fumatul poate modifica arhitectura nocturnă a somnului prin acțiunea nicotinei din fumul de țigară care stimulează eliberarea mai multor neurotransmițători importanți participanți colectiv la reglarea ciclului somn-veche^[37], scăderea aportului de nicotină în timpul somnului la fumătorii curenți determinând treziri frecvente și fragmentarea somnului^[37] și în prezența bolile obstructive pulmonare secundare fumatului care perturbă continuitatea somnului și au impact negativ asupra arhitecturii acestuia^[38].

Prevalența TRS este mai mare în rândul fumătorilor activi în comparație cu exfumătorii sau nefumătorii^[36], fumatul contribuind la dezvoltarea și progresia SASO prin **mecanismele directe** independente (efectele nicotinei de stimulare directă a excitabilității neuronale^[39] și indirect de potențare a activității neuromusculare a căilor aeriene superioare^[40], modificarea arhitecturii somnului, inflamația căilor respiratorii indusă de componentele fumului de tutun) și **indirecte**, dependente de prejudiciile extinse la nivel cardio-cerebro-vascular (modificări hemodinamice, endoteliale, trombogenice, inflamatorii, lipidice), respirator, metabolic (modificări în metabolismului glucozei și lipidelor cu scăderea sensibilității și creșterii rezistenței la insulină), endocrin (prin activarea axelor hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană, hipotalamo-hipofizo-gonadală și hipotalamo-hipofizo-tiroidiană, respectiv a hipofizei anterioare și posterioare) și psihic.

7. Expunerea la fumat în lume și în România

Tabagismul este pe cale să devină principala cauză de morbiditate și mortalitate în lume^[41].

În 2004, în România, primele anchete de autoevaluare a stării de sănătate efectuate la Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală^[42] arată o creștere a procentului de persoane fumătoare de la 25,9% în 1989 la 28% în 1994, procentul global al fumătorilor fiind de 3 ori mai mare la bărbați comparativ cu femeile, chiar dacă s-a remarcat o creștere a frecvenței fumătorilor de sex feminin de la 11.3% în 1989 la 15.2% în 1994.

8. Comorbiditățile Agravante SASO

Hipertensiunea arterială este cea mai frecventă comorbiditate SASO iar la rândul lui SASO este un factor de risc independent pentru HTA^[43]. Frecvența HTA la pacienții cu SASO depinde de severitatea SASO, cu risc de 3 ori mai mare la pacienții hipertensivi cu IAH peste 15 evenimente respiratorii pe ora de somn, creșterea cu un singur eveniment apneic respirator pe ora de somn însoțindu-se de creșterea riscului de HTA cu 1%^[44].

Boala coronariană asociată SASO este reprezentativă pentru afectarea aterosclerotică, rata progresiei aterosclerotice, nu numai că prezice rata evenimentelor cardiovasculare viitoare dar, contribuie și la creșterea riscului de AVC^[45].

Infarctul miocardic nocturn are probabilitate mai mare de manifestare la pacienții cu SASO decât la cei fără SASO.

Aritmiile nocturne au fost evaluate prin metoda Holter, **fibrilația atrială** (FA) fiind cea mai frecventă și mai importantă aritmie sinusală asociată tulburărilor respiratorii din timpul somnului^[46]. **Bradiaritiile** secundare SASO, consecința hipoxemiei apneilor prelungite, au o prevalență extrem de ridicată, de până la 59% a SASO la pacienții cu peacemaker, în creștere la 68% la pacienții cu SASO care asociază și BAV.^[47]

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) simptomatică se asociază TRS în 40-50% din cazuri, SASO fiind consideră cauza apariției ICC în timp ce SASC este considerată efectul ICC, poate chiar compensată^[48].

Afecțiunile cerebrovasculare de tip AVC ischemic au risc crescut de apariție la pacienții cu SASO secundare variațiilor TA, scăderii fluxului sanguin cerebral, alterării autoreglării cerebrale, afectării funcției endoteliale, accelerării aterogenezei și a statusului protrombotic și proinflamator^[49]. Prevalența crescută a leucoariozei la pacienții cu AVC și SASO concomitent^[50], sugerează rolul SASO în apariția AVC.

Afecțiunile pulmonare obstructive cronice asociate bidirecțional SASO au primit denumirea de *sindroame de suprapunere*: “*overlap syndrome*” cu BPOC, respectiv “*overlap syndrome alternative*” cu astmul bronșic, având ca punct de plecare descrierea lui Flenley, în urmă cu 30 de ani, a combinației dintre BPOC și SASO^[51]. Flenley recomandă din secolul trecut un studiu al somnului tuturor pacienților obezi cu BPOC, sforăitori și cu persistența cefaleei după inițierea oxigenoterapiei. Și tot Flenley a constatat că pacienții cu overlap BPOC-SASO au evoluție nefavorabilă în comparație cu pacienții cu afecțiuni individuale, BPOC și SASO, lucruri care sunt valabile și în prezent^[52].

Deoarece în practica curentă întâlnim ambele combinații, BPOC-SASO precum și astm-SASO, triungiul Astm-BPOC-SASO a primit denumirea de **OLDOSA** - “*sindromul combinației bolilor*”

pulmonare obstructive – apnee obstructivă de somn” (obstructive lung disease and obstructive sleep apnea)^[51].

Diabetul zaharat asociază SASO prin rezistență la insulină și intoleranță la glucoză, condiții independente de asocierea obezității. SASO induce o stare severă de rezistență la insulină, considerată factor de risc pentru bolile cardiovasculare, chiar în absența DZ tip 2, cu instalarea compensatorie a hiperinsulinemiei și creșterea cerinței exogene de insulină.

Sindromul metabolic, termen utilizat în mod obișnuit pentru gruparea obezității, rezistenței la insulină, HTA și dislipidemiei, care afectează milioane de oameni din întreaga lume și asociază creșterea riscului pentru boli cardiovasculare și DZ tip 2, este dovedit științific drept secundar SASO, încurajându-se evaluarea sistematică a co-existenței anomaliilor metabolice alături de SASO, asocierea lor primind, la sfârșitul anilor 1990, denumirea de “**Sindromul Z**”.

Afecțiunile ORL contribuie la dezvoltarea SASO, fiind menționate drept anomalii craniofaciale, fără a se defini în mod exact interrelația dintre ele, deși în practica clinică curentă întâlnim frecvent asocierea TRS cu obstrucția nazală.

Afecțiunile endocrine care se asociază cu o prevalență în creștere a SASO sunt hipotiroidismul, excesul hormonului de creștere, boala ovarelor polichistice sau substituția testosteronului.

Afecțiunile psihice sunt adesea comorbide SASO dar și frecvent nediagnosticate la această categorie de pacienți, fapt care contribuie la creșterea riscului pentru bolile cardiovasculare, agravarea funcțiilor cognitive, accentuarea simptomelor bolilor psihice și influențează negativ răspunsul terapeutic la anumite medicamente psihiatrice prin creșterea severității SASO.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Obiectivele Cercetării

Deși interesul pentru patologia obstructivă a somnului a cunoscut un progres în ultimii ani și în România, numărul studiilor de cercetare referitoare la patologia respiratorie în timpul somnului în general și în mod special la Sindromul de apnee de somn de tip obstructiv este redus.

În contextul alinierii actuale a României la „pandemia” mondială a obezității, concomitent cu prevalența fumatului în continuă creștere, se impune **evaluarea SASO din perspectiva impactului fumatului în asociere cu diverse comorbidități**, în scopul recunoașterii și diagnosticării precoce a SASO, elaborării de programe pentru combaterea factorilor de risc SASO, cu scăderea morbidității și mortalității.

Obiectivele cercetării patologiei obstructive a somnului, din această perspectivă a expunerii la fumat și/sau fumat-comorbidități, la subiecții susceptibili pentru TRS, screenați prin metoda poligrafiei cardiorespiratorii nocturne, în două laboratoare de somnologie din județul Constanța, într-un interval de 42 de luni, cuprins între 01 octombrie 2011 și 08 aprilie 2015, au fost:

1. Definirea caracteristicilor demografice, antropometrice, clinice și poligrafice la subiecții cu suspiciune TRS – studiu statistic descriptiv de tip transversal,
2. Determinarea spectrului TRS în funcție de expunerea la fumat și comorbidități – studiu statistic descriptiv de tip transversal,
3. Determinarea prevalenței SASO în rândul subiecților screenați poligrafic pentru TRS, definirea caracteristicilor demografice, clinice, antropometrice și poligrafice ale pacienților diagnosticați cu SASO, cu identificarea spectrului comorbidităților asociate și definirea fumatului drept factor de risc potențial în determinismul apariției SASO - studiu statistic descriptiv de tip transversal,
4. Evaluarea impactului fumatului individual și asociat comorbidităților în determinismul apariției și severității SASO,
5. Evaluarea biomarkerilor cu rol potențial în patogenia și severitatea SASO, în relație cu fumatul și comorbiditățile - studiu statistic analitic observațional de tip cazuri-martori 1:1.

2. Material și metode

Studiile clinice au inclus un lot de 326 subiecți adulți (237 bărbați și 89 femei), cu vârste cuprinse între 20-83 ani, care s-au adresat laboratorului de somnologie, personal sau la îndrumarea unui medic specialist (pneumolog, cardiolog, endocrinolog, ORL-ist, diabetolog, neurolog sau medic de familie) cu suspiciunea de TRS, în perioada octombrie 2011-aprilie 2015. (Figura 2) Diagnosticul TRS a fost confirmat poligrafic conform manualului AASM 2014^[35].

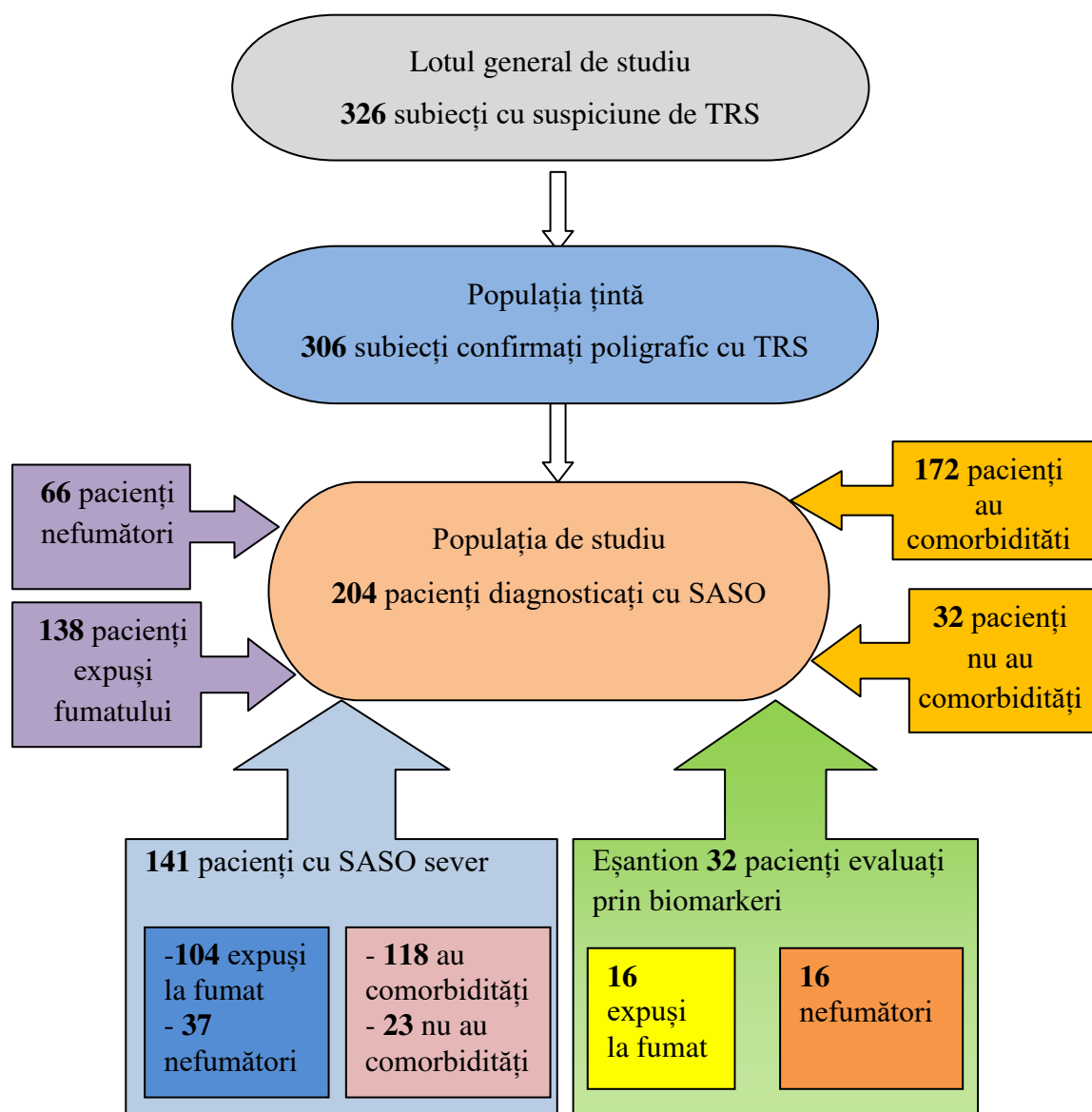


Figura 2. Organigrama studiilor (TRS=tulburări respiratorii în timpul somnului; SASO=sindrom de apnee de somn de tip obstructiv; FA=fumători activi, FF=foști fumători)

Toți participanții și-au exprimat în deplină cunoștință acordul privind participarea la studiu printr-un **consimțământ informat** datat și semnat la prezentarea în laboratorul de somn.

Pe baza evaluării anamnestice, clinice și paraclinice, am elaborat **Fișa statistică de studiu** care a cuprins date socio-demografice (sex, vârstă, domiciliu, statut social), clinice (simptome diurne și nocturne), antropometrice (CG, CFT, IMC, scor Mallampati), expunerea și dependența la fumat, istoric personal de comorbidități și grupate pe categorii specifice și date poligrafice: IAH, IDO, SpO₂ minimă, SpO₂ medie, TSSpO₂ 90%, IS și FC.

O analiză separată s-a făcut subgrupului de 138 de pacienți diagnosticați cu SASO expuși la fumat (actual sau în antecedente), cu și fără comorbidități, statutul de fumător activ fiind confirmat

prin valorile **monoxidului de carbon** (CO) **în aerul expirat** și ale concentrației **carboxihemoglobinei** (**HbCO**) **echivalente sangvin** determinată pe baza unui algoritm matematic de corelație cu valorile CO din aerul expirat^[53].

32 de pacienți diagnosticați cu SASO și-au dat acordul pentru participarea la **teste biologice suplimentare** (hemoglobină glicozilată, interleukina 6, proteina C reactivă, fibrinogen, glicemie, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, gama glutamil transferaza, alaninaminotransferaza și aspartataminotransferaza) și au fost evaluați potențialii biomarkeri cu rol în patogenia și severitatea SASO, în relație cu fumatul și comorbiditățile.

Datele au fost prelucrate statistic folosind programul IBM SPSS (versiunea 20.0), variabilele continue le-am exprimat prin valori medii±deviație standard (DS) și mediane iar variabilele calitative procentual. Procedurile statistice folosite au fost: teste descriptive, teste parametrice (testul t, testu One-Way Anova) și nonparametrice (testul Mann-Whitney U, testul Kruskal-Wallis), analiza de corelație exprimată prin coeficienții Pearson (r) sau Spearman și analiza de regresie liniară cu determinarea contribuțiilor independente ale fiecărei variabile pe care am considerat-o factor de risc la apariția variabilei dependente apreciată efect.

Luând în considerare ipoteza nulă conform căreia diferențele dintre grupurile studiate nu se datorează decât întâmplării, se consideră semnificație statistică valorile lui $p < 0,05$ (încredere 95% că există o asociere între factori) și $p < 0,01$ (încredere 99% că există o asociere între factori). Valorile $p > 0,05$ sunt nesemnificative statistic (NS), încredere sub 95% de a considera că există o asociere între factori iar ipoteza nulă nu poate fi respinsă. În funcție de valoarea numerică a coeficientului de corelație (r) am evaluat statistic interrelația variabilelor astfel: lipsa asocierii între variabile ($r=0$), corelație scăzută ($r=0,2-0,4$), corelație medie ($r=0,4-0,6$), corelație înaltă ($r=0,6-0,8$), corelație foarte înaltă ($r=0,8-1$) și corelație perfectă ($r=1$).

Analiza statistică a factorilor de risc s-a efectuat cu ajutorul programul Epi info (versiunea 7.2) și a exprimat: proporția și prevalența expușilor și neexpușilor la factorii de risc, **riscul relativ (RR)**, ($RR > 1$ semnifică legătură de cauzalitate între factorul de risc și apariția bolii; $RR < 1$ traduce rolul protector al factorului de risc) și **odd ratio (OR)** sau "raportul șanselor", ($OR > 1$ are semnificație statistică și traduce asocierea expunerii la factorul de risc și apariția bolii; OR apropiat de 1 traduce lipsa de influență a factorului de risc asupra bolii).

3. Rezultate

Studiul 1. Definirea caracteristicilor demografice, clinice, antropometrice și poligrafice la subiecții screenați pentru suspiciune TRS

Lotul de studiu a inclus 326 de subiecți, adulți, cu risc pentru dezvoltarea TRS, 237 bărbați și 89 femei. Vârsta medie a subiecților screenați a fost 53,15 $\pm$ 11,47 ani. Peste 50% din cazurile investigate au fost adulți ≥ 50 ani (n=219/326; 67,17%), predominant bărbați (n=145/219; 66,21%), cu vârsta medie semnificativ statistic (p=0,001) mai mică decât la femei (51,82 $\pm$ 11,42ani vs 56,70 $\pm$ 10,76ani).

Distribuția pe sexe a evidențiat preponderența bărbaților (73% vs 27%), cu diferențe semnificative statistic în funcție de genul subiecților screenați (p=0,010).

Simptomatologia subiecților a fost polimorfă, atât nocturnă (100%) cât și diurnă (57,1%), frecvent asociată. **Simptomele diurne**, somnolența diurnă (SD) și cefaleea matinală, au fost de 2 ori mai frecvente la bărbați decât la femei (52,74% vs 61/89; p<0,01), cu valori maxime în grupa de vârstă 50-59 ani (38,17%; p<0,05). Riscul de SD la valoarea ≥ 10 puncte a scorului Epworth este influențat de decada de vârstă (p=0,001) dar nu diferă în funcție de sex (p=0,221). **Simptomele nocturne** au fost raportate de toți subiecții investigați, peste 1/2 dintre ei (60,12%) având simultan ≥ 4 simptome, indiferent de sex (p=0,196) dar cu diferențe pe decade de vârstă (p=0,013). Cele mai frecvente trei simptome nocturne au fost: sforăitul (99,1%), trezirile nocturne (81,3%) și apneile nocturne sesizate de anturaj (79,1%), bărbații prezentând risc relativ (RR) crescut de apariție a apneilor nocturne (RR=1,27; p<0,0002). (Tabelul III)

Tabelul III. Reprezentarea statistică diferențiată pe sexe a simptomelor nocturne

Sex	Sforăit		Apnei nocturne		Treziri nocturne		Nicturie		Sufocare în somn	
	da	nu	da	nu	da	nu	da	nu	da	Nu
Bărbați	235	2	201	34	184	53	139	98	105	132
Femei	88	1	57	28	81	8	58	31	56	33
Total cazuri	323/326		258/326		265/326		197/326		161/326	
OR	1,3352 (0,1196-14,9105)		2,9040 (1,6255-5,1880)		0,3429 (0,1559-0,7540)		0,7581 (0,4566-1,2586)		0,4688 (0,2841-0,7734)	
RR	1,0028 (0,9780-1,0283)		1,2755 (1,0891-1,4938)		0,8530 (0,7761-0,9376)		0,9000 (0,7474-1,0837)		0,7041 (0,5684-0,8722)	
χ^2	0,054		13,5939		7,5853		1,1463		8,9445	
p	0,814		0,0002		0,0058		0,284		0,0027	

Circumferința gâtului (CG) medie a fost 43,15 $\pm$ 3,51cm, semnificativ crescută la bărbați (44,15 $\pm$ 3,08cm vs 40,48 $\pm$ 3,20, p=0,000) și la pacienții cu vârsta între 40-49 ani (44,22 $\pm$ 3,08 ani; p=0,024), asociată cu un număr crescut de simptome diurne (p=0,007) și nocturne (p=0,041).

Circumferința taliei (CFT) medie a fost 108,56 $\pm$ 10,36 cm, crescută semnificativ statistic la bărbați (109,89 $\pm$ 9,8cm vs 105,03 $\pm$ 11,01 cm; p=0,000) și asociată cu apneile nocturne (p=0,000),

nicturia ($p=0,001$), SD ($p=0,000$) și scorului Epworth ≥ 18 puncte, atât la bărbați ($p=0,000$) cât și la femei ($p=0,007$).

Indicele de masă corporală (IMC) a avut valoarea medie $33,73 \pm 6,51 \text{ kg/m}^2$, ușor crescută la femei ($34,34 \pm 7,14 \text{ kg/m}^2$ vs $33,51 \pm 6,26 \text{ kg/m}^2$; $p=0,304$), cu diferențe statistice pe decade de vârstă ($p=0,001$), superioare la bărbații 50-59 ani ($35,04 \pm 6,36 \text{ kg/m}^2$; $p=0,017$) și la femeile 30-39 ani ($37,88 \pm 9,88 \text{ kg/m}^2$; $p=0,013$).

Indexul de apnee/hipopnee (IAH) a avut valoarea medie $33,01 \pm 27,08/\text{h}$, cu valori mediane crescute semnificativ statistic la bărbați ($32,00$ vs $15,00$; $p=0,037$), mai ales la cei din decada 50-59 ani ($40,99 \pm 26,21/\text{h}$; $p=0,028$). IAH se corelează cu sforăitul ($p=0,030$), apneile nocturne ($p=0,000$), nicturia ($p=0,004$) și SD ($p=0,000$) iar analiza statistică Man-Whitney arată valori mediane IAH de 4 ori mai mari la sforăitori ($26,00$ vs $4,00$; $p=0,031$) și de 3 ori mai mari la obezi ($40,00$ vs $13,00$; $p=0,000$). (Figura 19)

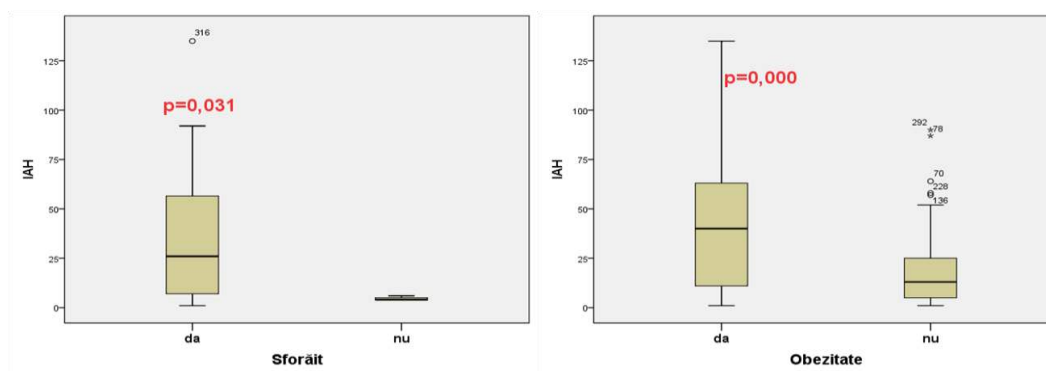


Figura 19. Distribuția valorilor mediane ale IAH în raport cu sforăitul și obezitatea

Indexul de desaturare al oxigenului (IDO) a avut valoarea medie $34,61 \pm 29,27/\text{h}$, cu diferențe statistice între sexe ($p=0,029$), crescut la bărbați ($36,78 \pm 29,41/\text{h}$ vs $28,82 \pm 28,27/\text{h}$), maximale la cei din decada 50-59 ani ($43,52 \pm 31,01/\text{h}$; $p=0,025$), cu valori mediane crescute de 4 ori la sforăitori ($25,30$ vs $25,20$; $p=0,035$) și de 3 ori la obezi ($38,60$ vs $13,00$; $p=0,000$).

Indicatorii oxigenării nocturne au avut valorile medii $78,31 \pm 10,52\%$ **SpO₂minimă**, $92,18 \pm 3,91\%$ **SpO₂medie** și $11,15 \pm 12,85\%$ **TSSpO₂90%**, cu diferențe statistice doar pentru SpO₂ minimă la femei ($80,31 \pm 10,82\%$ vs $77,56 \pm 10,32\%$; $p=0,035$) și pe decade de vârstă ($p=0,036$).

Statutul de desaturator nocturn, stabilit în prezența triadei SpO₂minimă $\leq 80\%$, SpO₂medie $\leq 88\%$ și TSSpO₂90% $\geq 5\%$, a fost prezent doar la 13,5% dintre subiecți, nesemnificativ statistic (NS) între sexe ($p=0,470$), pe decade de vârstă ($p=0,320$) și în raport cu severitatea sforăitului ($p=0,088$).

Indexul de sforăit (IS) a avut valoarea medie $64,18 \pm 101,44/\text{h}$, peste 2/3 dintre subiecți sunt sforăitori ușori (78,5%), cu un raport pe sexe 2,6B:1F, 32,03% din ei fiind în decada 50-59 ani, atât bărbați (29,73%) cât și femei (38,03%). Valorile mediane IS au fost crescute la desturatorii nocturni

(43,30 vs 19,70; $p=0,023$) cu SpO_2 medie $\leq 88\%$ (63,60 vs 19,00; $p=0,008$) și $TSSpO_2 90\% \geq 5\%$ (33,70 vs 13,30; $p=0,000$) dar NS la cei cu SpO_2 minimă $\leq 80\%$ ($p=0,077$). Severitatea sforăitului s-a asociat semnificativ statistic cu CG ($p=0,044$), IAH ($p=0,033$), IDO ($p=0,036$), $TSSpO_2 90\%$ ($p=0,001$) și statutul de desaturator nocturn ($p=0,029$).

Studiul 2. Determinarea spectrului TRS și evaluarea pacienților diagnosticați cu TRS în funcție de expunerea la fumat și comorbidități

93,86% dintre subiecții evaluați în laboratorul de somn au fost confirmați cu **TRS** ($n=306$) conform clasificării ICSD-3 din 2014^[5], în funcție de profilul traseului poligrafic pacienții cu TRS fiind clasificați în SASO ($n=204/306$; 66,67%), SASC ($n=10/306$; 3,27%), SOH ($n=14/306$; 4,57%) și SRCRS (78/306; 25,5%). (Figura 24) Deși conform clasificării AASM SRCRS este considerat un subgrup al SASO și nu o entitate individuală, am exclus aceste cazuri din grupul SASO în absența confirmării PSG. Au fost excluși de asemenea subiecții adulți neconfirmați poligrafic cu TRS.

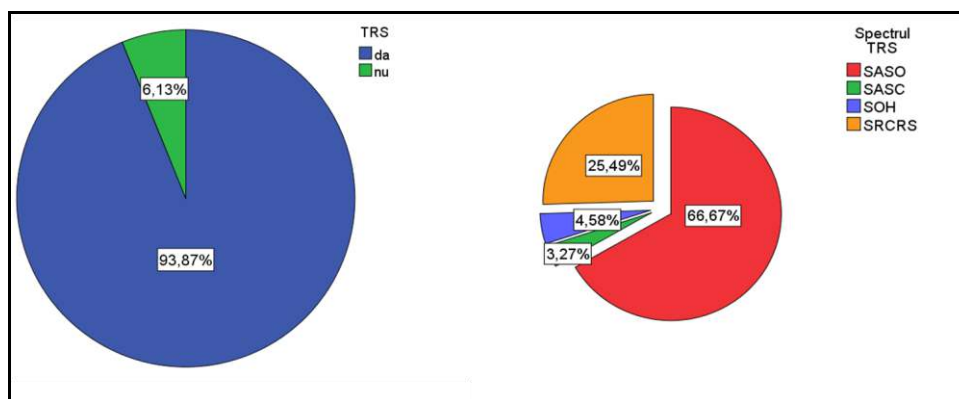


Figura 24. Prevalența și spectrul afecțiunilor TRS

Pacienții confirmați cu TRS au fost preponderent bărbați (72,5%), cu vârsta medie mai mare față de subiecții non-TRS ($53,35 \pm 11,2$ ani vs $52,73 \pm 13,7$ ani), pacienții cu TRS din grupa de vârstă 50-70 ani (65%) fiind de 2 ori mai numeroși decât cei din grupa 30-49 ani (29,7%), semnificativ statistic bărbați ($p=0,001$). (Tabelul VII)

Tabelul VII. Caracteristicile demografice ale pacienților TRS versus non-TRS

Caracteristici	Populația țintă TRS (n=306)	Populația non- TRS (n=20)
Sex: Bărbați/Femei	222B : 84F	15B : 5F
Vârstă medie	53,35±11,243	50,15±14,057
Vârstă medie Bărbați	51,76±11,280	52,73±13,724
Vârstă medie Femei	57,55±10,057	42,40±13,390
Reședință: Urban Rural	222 (215B : 7F) 84 (77B : 7F)	19 (15B : 4F) 1 (0B : 1F)
Ocupație: Salariați Pensionari Fără ocupație	146 (126B : 20F) 127 (79B : 48F) 33 (17B : 16F)	9 (5B : 4F) 7 (6B : 1F) 4 (4B : 0F)

Cel mai frecvent simptom, relevant pentru TRS la pacienții investigați poligrafic a fost sforăitul (99,3%; $p=0,049$), secondat de cefaleea matinală la bărbați ($p<0,05$).

Valorile medii CFT ($108,96\pm 10,45$ cm) și IMC ($34,01\pm 6,52$ kg/m²) la pacienții cu TRS au fost semnificativ statistic mai mari comparativ cu pacienții non-TRS ($p=0,008$, respectiv $p=0,003$), majoritatea (70,58%) au fost obezi ($p=0,005$), 50,7% dintre ei au avut TRS moderat și sever cu $IAH\geq 15/h$. CFT apare surprinzător ca indicator predictiv al SASO la populația analizată ($p=0,000$) și nu CG așa cum arată studiile^[54], CG fiind predictiv pentru SOH alături de IMC ($p=0,000$).

Indicii IAH și IDO sunt crescuți la bărbați ($p=0,045$ IAH; $p=0,019$ IDO), cu distribuție discrepantă pentru decada 50-59 ani pentru IAH ($p=0,044$) și 20-29 ani pentru IDO ($p=0,037$).

Valorile medii ale indicatorilor oxigenării nocturne la pacienții cu TRS au fost mai scăzute pentru SpO₂minimă ($77,92\pm 10,65\%$) și SpO₂medie ($91,99\pm 3,94\%$) și crescute pentru TSSpO₂90% ($11,76\pm 13,02\%$), statutul de desaturator nocturn fiind evidențiat la doar 14,4% dintre aceștia, cu raport pe sexe 2,14B:1F, fără semnificație statistică între sexe ($p=0,483$) și decade de vârstă ($p=0,327$).

Valorile medii IS ($66,69\pm 103,66/h$) au fost mai mici comparativ cu studiile internaționale ($247\pm 271/h$)^[338], majoritatea cazurilor TRS fiind sforăitori ușori cu $IS<100$ evenimente/h (77,8%), sforăitorii severi prezentând valori crescute doar ale TSSpO₂90% ($p=0,007$).

Prevalența fumatului la pacienții diagnosticați cu **TRS** a fost de **66,67%**, structura populației țintă fiind formată din 115 fumători activi (37,6%), 89 exfumători (29,1%) și 102 nefumători (33,33%), cu raport pe sexe semnificativ statistic în favoarea bărbaților, atât fumători activi (4B:1F; $p=0,000$) cât și foști fumători (7B:1F; $p=0,000$). (Figura 45)

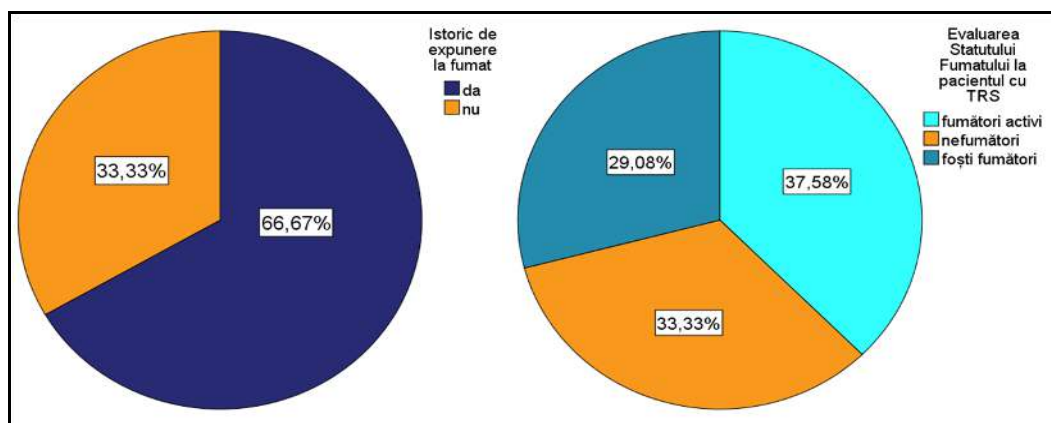


Figura 45. Expunerea la fumat a pacienților cu TRS

Fumătorii activi dezvoltă TRS cu o decadă mai devreme decât foștii fumători ($48,89\pm 10,56$ ani vs $57,92\pm 8,31$ ani; $p=0,000$) dar comparabilă cu a nefumătorilor ($54,39\pm 12,43$ ani). Durată medie de expunere la fumat a fost $27,11\pm 9,34$ ani iar consumul tabagic mediu $21,93\pm 10,85$ PA, cu cele mai

ridicate valori la subiecții 50-59 ani ($23,61 \pm 11,03$ PA; $p=0,044$), 62,6% dintre fumătorii activi având un consum tabagic de peste 20PA, cu un consum mediu crescut la bărbați ($p=0,002$) versus femei.

Fumătorii activi confirmați cu TRS au avut un *scor Fagerström* mediu mai mare la bărbați ($6,63 \pm 2,27$ puncte vs $5,48 \pm 2,11$ puncte; $p=0,029$) și la subiecții decadelor 40-49 ani ($6,93 \pm 2,05$ puncte; $p=0,040$), 60% dintre aceștia având *dependență nicotinică* severă în decada 50-59 ani ($p=0,020$).

Expunerea la fumat a pacienților cu TRS s-a corelat pozitiv cu prezența apneilor nocturne ($r=0,13$; $p=0,022$), dar nu și cu indicii antropometrici CG ($r=0,007$; $p=0,926$), CFT ($r=-0,050$; $p=0,474$), IMC ($r=-0,070$; $p=0,317$) și scorul Mallampati ($r=-0,010$; $p=0,888$), valorile medii IMC sugestive pentru obezitate nefiind diferite la fumătorii activi ($34,73 \pm 7,03$ kg/m²; $p=0,292$) față de foștii fumători ($33,81 \pm 5,69$ kg/m²) și nefumători ($33,37 \pm 6,57$ kg/m²).

Pacienții cu TRS expuși fumatului au avut valori medii crescute IAH și IDO, semnificative statistic pentru IAH la fumătorii activi ($39,24 \pm 27,39$ /h; $p=0,045$) versus nefumători și pentru IDO la fumătorii activi ($41,72 \pm 31,39$ /h; $p=0,037$) versus foștii fumători ($35,74 \pm 27,61$ /h) și nefumători ($31,67 \pm 26,88$ /h).

Există asociere semnificativă statistic între consumul tabagic și IS ($p=0,024$) la pacienții cu TRS expuși fumatului, cel mai mare consum tabagic fiind înregistrat de sfârșitorii moderați ($23,61 \pm 12,27$ PA; $p=0,441$).

83,33% dintre pacienții cu **TRS au comorbidități**, 62,74% au mai mult de două boli asociate, mai ales la bărbați (68,23%; $p=0,000$) și la cei din decada de vârstă 50-59 ani (36,47%; $p=0,000$).

Spectrul comorbidităților TRS este dominat de bolile cardiovasculare (78,43%) dintre care HTA (73,72%), boala coronariană (35,68%), ICC (16,47%) și aritmii (8,62%); urmate de bolile bronhopulmonare (40%), dintre care BPOC (70,58%) și astm bronșic (40%), bolile ORL (33,72%), DZ (20,39%), SM (18,43%), bolile endocrine (7,05%), bolile cerebrovasculare (5,88%) și bolile psihice (3,13%). (Figura 56)

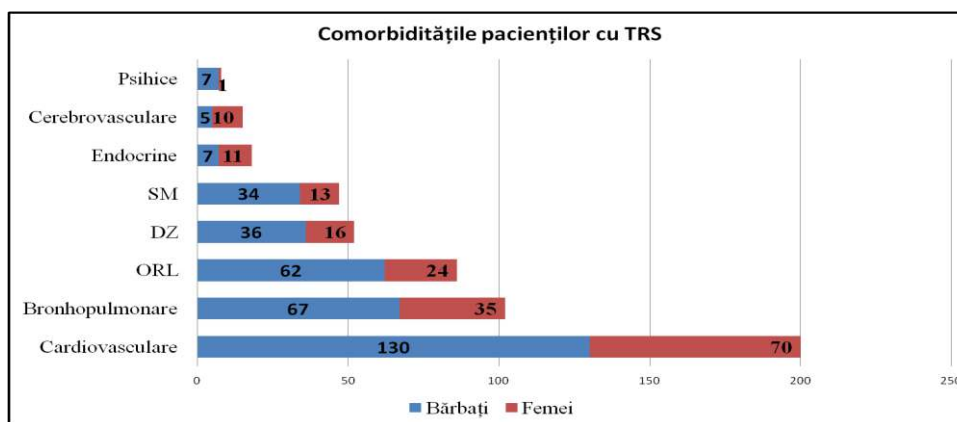


Figura 56. Spectrul comorbidităților pacienților cu TRS în funcție de sex

Asocierea bolile cardiovasculare cu trezirile nocturne ($r=0,167$; $p=0,008$) și nicturia ($r=0,321$; $p=0,000$), a bolile bronhopulmonare ($r=0,173$; $p=0,006$) și cerebrovasculare ($r=0,159$; $p=0,011$) cu sufocarea în somn, a SM ($r=0,154$; $p=0,014$), DZ ($r=0,142$; $p=0,023$) și bolilor ORL ($r=-0,163$; $p=0,009$) cu nicturia reprezintă un semnal de alarmă pentru TRS.

CG și CFT sunt crescuți semnificativ statistic ($p=0,000$) la pacienții cu SM ($44,74\pm 3,41$ cm CG; respectiv $114,43\pm 11,11$ cm CFT) iar IMC la pacienții cu DZ ($38,33\pm 6,44$ kg/m²; $p=0,000$). CG capătă semnificație de indice predictiv la bărbații cu TRS și comorbidități **cardiovasculare** ($p=0,000$), **bronhopulmonare** ($p=0,000$), **ORL** ($p=0,000$), **endocrine** ($p=0,000$), **DZ** ($p=0,000$) și **SM** ($p=0,000$), CFT apărând crescut doar la cei cu afecțiuni **cardiovasculare** ($p=0,003$).

Cel mai mare risc relativ de apariție a TRS îl au afecțiunile **cardiovasculare** ($RR=1,2180$; $p=0,0000$), atât la bărbați ($RR=1,1818$; $p<0,0007$) cât și la femei ($RR=1,3444$; $p<0,0002$), dominate de **HTA** la ambele sexe de ($RR=1,1415$, $p<0,005$ bărbați; $RR=1,2668$, $p<0,0008$ femei) și urmată de **boală coronariană** ($R=1,1210$, $p<0,02$ bărbați, $RR=1,1250$, $p<0,03$ femei). **Afecțiunile bronhopulmonare** secondează afecțiunile cardiovasculare ($RR=1,1133$; $p<0,002$), fiind predominante la bărbați ($RR=1,1142$; $p<0,02$), riscul relativ de TRS crește atât în prezența BPOC ($RR=1,6110$; $p=0,0000$), în special la bărbați ($RR=1,1044$; $p<0,03$), cât și a astmul bronșic ($RR=1,2857$; $p<0,004$).

Studiul 3 – Determinarea prevalenței SASO în rândul subiecților screenați poligrafic pentru TRS, definirea caracteristicilor demografice, clinice, antropometrice și poligrafice ale pacienților diagnosticați cu SASO, identificarea spectrului comorbidităților și definirea fumatului drept factor de risc potențial în determinismul apariției SASO

Diagnosticul **SASO** a fost confirmat la **62,58%** dintre subiecții confirmați cu TRS ($n=204/306$), (Figura 61) fiind excluși suspecții SRCRS care nu au fost confirmați diagnostic prin PSG. A fost definit SASO pozițional prin valori $IAH\geq 5$ /ora de somn și raportul IAH în poziție supină/ IAH în poziție non-supină ≥ 2 la peste 50% din pacienții diagnosticați cu SASO^[55] și au fost analizați factorii de risc ai SASO în acord cu noua abordare multidisciplinară propusă în 2014 de Sharma și colab.^[25]

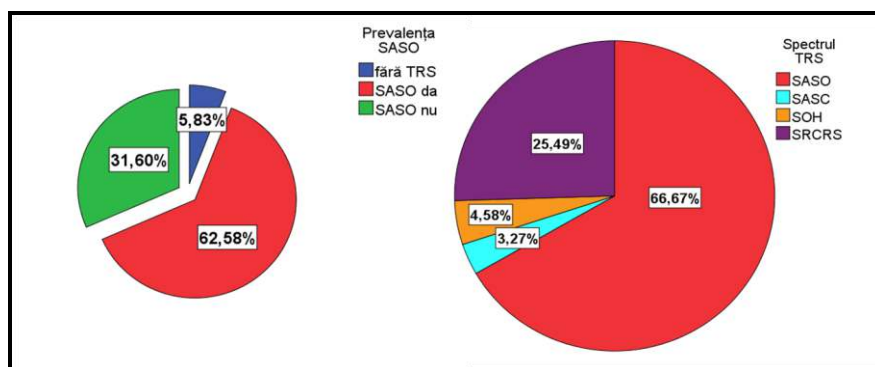


Figura 61. Prevalența SASO în populația generală și în populația țintă TRS

SASO a fost diagnosticat la adulții cu vârstă medie de $52,84 \pm 10,61$ ani, preponderent bărbați (78,43%), cu un raport pe sexe 3,63B:1F și cu frecvență crescută în decada 50-59 ani (35,8%).

Simptomele predominante SASO au fost sforăitul (100%), apneile nocturne (87,7%) și trezirile nocturne (80,9%), sforăitul putând fi considerat simptomul cardinal al SASO fiind prezent la toți pacienții din studiu, cu un vârf al frecvenței la bărbații decadelor 50-59 ani. (Figura 63)

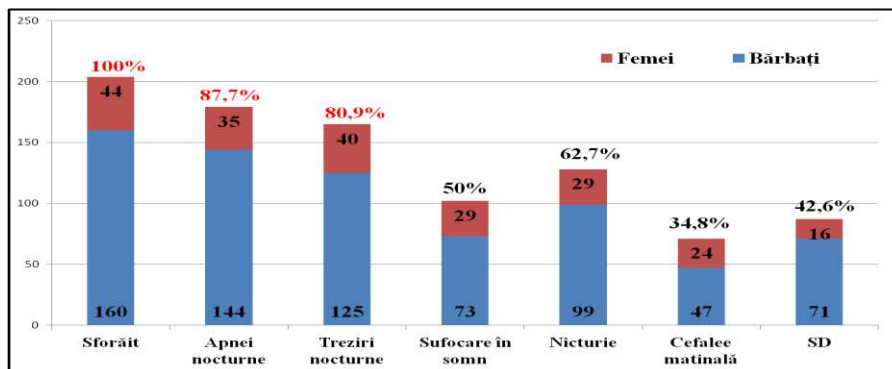


Figura 63. Distribuția pe sexe a simptomelor pacienților cu SASO

Simptomele asociate cu risc crescut de apariție SASO au fost apneile nocturne la ambele sexe ($R=1,5158$ la bărbați și $RR=1,2727$ la femei; $p<0,004$) și SD la bărbați ($RR=1,2880$, $p<0,002$).

Scorul Epworth ($9,15 \pm 5,38$ puncte) s-a corelat negativ cu vârstă medie a pacienților cu SASO ($r=-0,142$; $p=0,043$) și a atins valori maxime în formele severe SASO ($p=0,000$), riscul de SD fiind influențat de grupa de vârstă 50-59 ani la valori ≥ 10 puncte ($p=0,017$).

Pacienții cu SASO au avut valori medii ale indicilor antropometrici semnificative statistic ($p=0,000$) crescute versus non-SASO ($44,8 \pm 3,45$ cm CG, $112,46 \pm 9,9$ cm CFT, $36,74 \pm 7,15$ kg/m² IMC). Bărbații au valori crescute CG ($44,84 \pm 3,13$ cm; $p=0,000$) și CFT ($112,46 \pm 9,9$ cm; $p=0,046$) comparativ cu femeile cu valori crescute IMC ($36,74 \pm 7,15$ kg/m²; $p=0,083$). Valorile prag CG și CFT asociate cu risc crescut de apariție SASO, au fost pentru femei $CG \geq 40$ cm ($RR=2,1606$; $p<0,003$) și $CFT \geq 100$ cm ($RR=2,200$; $p<0,002$) iar pentru bărbați $CG \geq 43$ cm ($RR=1,4525$; $p<0,00009$) și $CFT \geq 102$ cm ($RR=1,8760$; $p<0,00002$).

Din spectrul TRS, pacienții cu SASO au avut cele mai ridicate valori medii IAH ($45,91 \pm 23,91$ /h), neinfluențate de sex, maxime în decada 50-59 ani ($50,62 \pm 20,88$ /h; $p=0,028$) dar nu au fost îndeplinite criteriile pentru SASO pozițional, doar 24% dintre ei având $IAH_{supin}/IAH_{non-supin} \geq 2$.

Majoritatea pacienților diagnosticați cu SASO au dezvoltat **forme severe** (69,11%), corelate cu prezența nicturiei ($p=0,001$) și a SD ($p=0,000$) și acompaniate de valori medii crescute ale indicilor antropometrici, CFT la ambele sexe ($115,65 \pm 9,425$ cm; $p=0,000$ bărbați și $111,89 \pm 10,379$; $p=0,006$ femei), CG și IMC doar la bărbați ($45,84 \pm 3,28$ cm; $p=0,000$ CG, $36,17 \pm 6,49$ kg/m²; $p=0,000$ IMC).

Desaturarea nocturnă a pacienților cu SASO a evidențiat valori SpO_2 minimă scăzute ($72,96 \pm 7,69\%$) cu timp prelungit de desaturare ($13,46 \pm 10,44\%$ TSS SpO_2 90%), statutul de desaturator nocturn având frecvență de 17,65%, semnificativă statistic la bărbații obezi ($p=0,013$).

Prevalența **comorbidităților SASO** a fost de **84,3%**, fiind predominante la bărbați ($p=0,006$) și la cei din decada de vârstă 50-59 ani ($38,37\%$; $p=0,000$), cu frecvență crescută în formele severe SASO ($68,6\%$).

Spectrul comorbidităților pacienților cu SASO a fost dominant de bolile cardiovasculare ($79,7\%$) în frunte cu HTA ($74,41\%$), urmată de boala coronariană ($34,88\%$), ICC ($13,95\%$) și fibrilația atrială ($7,55\%$), bolile bronhopulmonare (39%) reprezentate de BPOC ($30,23\%$) și astm bronșic ($8,13\%$), bolile ORL ($34,9\%$), DZ (18%), SM ($16,9\%$), bolile endocrine ($4,31\%$) și psihice ($1,7\%$). (Figura 86)

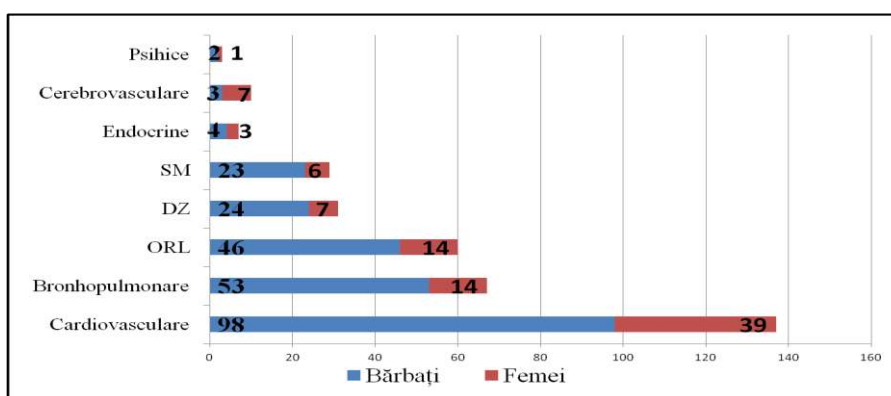


Figura 86. Spectrul comorbidităților pacienților diagnosticați cu SASO

Pacienții hipertensivi cu SASO sunt majoritari decadelor de vârstă 60-69 ani ($42,18\%$; $p=0,000$), au valori crescute CG la bărbați ($45,25 \pm 2,80\text{cm}$; $p=0,000$) și au preponderent SASO sever ($68,75\%$; $p=0,679$). Pacienții cu SASO care asociază nicturie au risc relativ crescut de HTA ($OR=3,1127$; $RR=1,5777$; $p<0,0002$), riscul de HTA crescând în SASO sever asociat cu SDE la scor Epworth ≥ 18 puncte ($OR=2,91$ vs $1,23$ la nesomnolenți).

Bărbații cu SASO au dezvoltat boală coronariană cu 5 ani mai devreme ($57,97 \pm 8,35\text{ani}$) comparativ cu pacienții evaluați în studiul *Sleep Heart Health Study*^[56] ($63,5 \pm 10,7\text{ani}$), fără ca studiul nostru să demonstreze creșterea riscului de SASO sever în prezența bolii coronariene ($OR=0,9779$; $p>0,9$), fapt evidențiat în studiul amintit ($OR=1,68$)^[56].

La pacienții cu IC prevalența SASO a fost $57,14\%$, majoritatea fiind forme SASO moderate ($29,16\%$) și severe ($66,66\%$).

Pacienții cu fibrilație atrială și SASO din studiul nostru sunt cu aproximativ două decenii mai tineri decât lotul pacienților din studiul condus de Gami^[57] ($56,92 \pm 9,18\text{ani}$ vs $71 \pm 12\text{ani}$) și au valori CG crescute semnificativ statistic ($43,38 \pm 3,6\text{cm}$; $p=0,007$).

Pacienții cu overlap SASO-BPOC au vârsta medie mai mare ($57,11 \pm 7,173$ ani; $p=0,001$) versus cei fără BPOC, sunt predominant bărbați (88,46%), 75% dintre ei în stadii moderate de BPOC ($p=0,010$). Bărbații cu sindrom overlap SASO-BPOC au CG și CFT crescute semnificativ statistic ($45,52 \pm 2,913$ cm; $p=0,031$ respectiv $113,59 \pm 8,627$ cm; $p=0,004$) dar fără valori prag predictive și risc relativ crescut la obezi ($RR=3,5833$; $p<0,002$) versus femeii.

Pacienții cu astm bronșic și apnei nocturne nu prezintă risc relativ crescut de apariție SASO ($RR=0,2458$; $p<0,004$), femeile astmatice (53,3%) dezvoltând SASO cu aproximativ 6 ani înaintea bărbaților ($49,88 \pm 13,2$ ani vs $55,43 \pm 11,02$ ani; $p=0,397$) și prezentând versus femeile SASO fără astm bronșic valori crescute CG ($43,50 \pm 3,66$ cm vs $40,39 \pm 2,31$ cm; $p=0,004$), CFT ($120,75 \pm 6,69$ cm vs $106,36 \pm 10,04$ cm; $p=0,000$) și IMC ($41,75 \pm 7,62$ kg/m² vs $35,63 \pm 6,64$ kg/m²; $p=0,027$).

Prevalența SASO-DZ pe sexe a fost în creștere la femeii comparativ cu datele studiului lui Lam și colab.^[58] (15,9% vs 7,3%), la acești pacienți prezența SASO conducând la creșterea semnificativă statistic a CG ($45,42 \pm 3,38$ cm; $p=0,013$), CFT ($118,13 \pm 10,48$ cm; $p=0,000$) și IMC ($39,78 \pm 6,86$ kg/m²; $p=0,000$) versus pacienții non-SASO. Majoritatea pacienților diabetici au dezvoltat SASO moderat (17,2%) și sever (75%), fără creșteri semnificative statistic ale IAH, IDO și indicatorilor oxigenării nocturne versus pacienții fără DZ asociat.

Pacienții diagnosticați cu SASO nu au evidențiat risc crescut pentru SM ($OR=0,8142$; $p>0,5$), doar 14,7% dintre ei asociind SM, bărbații cu SASO versus non-SASO par mai predispuși la SM fiind preponderant obezi ($p=0,038$) și hipertensivi ($p=0,000$) comparativ cu femeile.

Comorbiditățile ORL au fost prezente la 29,4% dintre pacienții diagnosticați cu SASO, cu frecvență crescută a cazurilor de polipoză nazală (45%) și deviație de sept (38,33%), manifeste individual sau în asociere, preponderente la bărbați (76,67%) care au asociat valori crescute CG ($44,39 \pm 3,11$ cm; $p=0,001$) comparativ cu femeile. În prezența afecțiunilor ORL, scorul Mallampati pozitiv capătă valori predictive pentru SASO, se corelează cu IAH ($r=0,358$; $p=0,005$), valorile IAH cresc în prezența scorului Mallampati clasă IV ($59,78 \pm 27,3$ h; $p=0,042$).

Concordant clasificării factorilor de risc propusă de Sharma și colab.^[25], se evidențiază risc relativ crescut de apariție SASO la bărbații obezi cu $CG \geq 43$ cm, cu sau fără modificări ORL predispozante ($RR=1,4873$; $p<0,003$ vs $RR=1,3662$; $p<0,0002$).

Expunerea la fumat activ sau în istoric a bărbaților obezi, cu gât gros ≥ 43 cm, crește riscul de SASO ($RR=1,3953$, $p<0,003$ la fumătorii activi; respectiv $RR=1,3149$, $p<0,003$ la cei cu istoric de fumător), risc menținut crescut și în prezența modificărilor ORL predispozante ($RR=1,4295$; $p<0,03$). (Tabelul XVIII și Tabelul IX)

Tabelul XVIII. Factorii de risc SASO susținuți științific asociați expunerii la fumat

Factor de risc susținut de puternice dovezi științifice + Istoric de expunere la fumat	SASO da (204)	SASO nu (102)	RR	χ^2	p
1 Factor de risc+expunere la fumat	9	12	0,6264 (0,3799-1,0329)	5,7331	0,01664
2 Factori de risc+expunere la fumat	38	25	0,8830 (0,7101-1,0979)	1,4345	0,231
3 Factori de risc+expunere la fumat	74	24	1,2082 (1,0355-1,4097)	5,0574	0,0245
- sex masculin+obezitate+CG $\geq$ 43cm+expunere la fumat	58	13	1,3149 (1,1333-1,5256)	9,3593	0,0022
- sex masculin+modificări ORL+CG $\geq$ 43cm+expunere la fumat	3	2	0,8985 (0,4373-1,8461)	0,1013	0,750
- obezitate+modificări ORL+CG $\geq$ 38cm la femei+expunere la fumat	8	2	1,2082 (0,8769-1,6645)	0,8243	0,3639
4 Factori de risc+expunere la fumat	17	4	1,2338 (0,9862-1,5433)	2,0639	0,15082
- sex masculin+obezitate+CG $\geq$ 43cm+modificări ORL + expunere la fumat	14	1	1,4295 (1,2192-1,6720)	5,0309	0,0248
- sex masculin+vârsta $\geq$ 65ani+CG $\geq$ 43cm+obezitate+expunere la fumat	3	3	0,7463 (0,3339-1,6677)	0,7625	0,3825

Tabelul XIX. Factorii de risc SASO susținuți științific asociați fumatului activ

Factor de risc susținut de puternice dovezi științifice + fumat activ	SASO da (204)	SASO nu (102)	RR	χ^2	p
1 Factor de risc+fumat activ	4	6	0,5920 (0,2760-1,2699)	3,2973	0,06939
2 Factori de risc+fumat activ	25	14	0,9562 (0,7451-1,2271)	0,1318	0,7165
3 Factori de risc+fumat activ	41	9	1,2879 (1,0980-1,5105)	6,3025	0,0120
- sex masculin+obezitate+CG $\geq$ 43cm+fumat activ	32	4	1,3953 (1,2053-1,6154)	9,0370	0,0026
- sex masculin+modificări ORL+CG $\geq$ 43cm+fumat activ	1	1	0,7488 (0,1868-3,008)	0,2508	0,6164
- obezitate+modificări ORL+CG $\geq$ 38cm la femei+fumat activ	5	1	1,2563 (0,8705-1,8130)	0,7625	0,3825
4 Factori de risc+fumat activ	11	1	1,3964 (1,1552-1,6875)	3,5013	0,0613
- sex masculin+obezitate+CG $\geq$ 43cm+modificări ORL+ fumat activ	10	1	1,3824 (1,1270-1,6956)	3,0077	0,0828

Datele studiului nostru vin să susțină dovezile internaționale^[59,60,61], contribuind la ascensionarea fumatului din factor de risc cu rol potențial în factor de risc susținut de puternice dovezi științifice în determinismul SASO.

Studiul 4. Evaluarea impactului fumatului individual și asociat comorbidităților în determinismul apariției și severității SASO

Prevalența istoricului de fumat în rândul pacienților diagnosticați cu SASO de **67,65%**, în funcție de expunerea la fumat structura populației SASO fiind formată din 39,7% fumători activi, 27,9% foști fumători și 32,4% nefumători.

Pacienții cu SASO cu istoric de fumat sunt predominant bărbați (84%, $p=0,005$), cu apartenență semnificativă la decada de vârstă 50-59 ani (41,3%; $p=0,049$), fumătorii activi fiind mai tineri decât nefumătorii și foștii fumători (50,1 $\pm$ 9,2 ani vs 52,26 $\pm$ 12,47 ani și respectiv 57,47 $\pm$ 8,52 ani; $p=0,000$),

Expunerea medie la fumat a pacienților cu SASO a fost de 27,76 $\pm$ 9,12 ani, mai mare în formele severe SASO la fumătorii activi versus foști fumători (28,43 $\pm$ 8,47 ani vs 25,03 $\pm$ 8,96 ani; $p=0,055$) iar consumul tabagic mediu a fost ridicat la fumătorii activi versus exfumători (29,19 $\pm$ 9,1 PA, $p=0,028$ vs 24,15 $\pm$ 10,6 PA, $p=0,073$).

Valori medii ale **CO în aerul expirat** au fost crescute la **fumătorii activi** (18,22 $\pm$ 9,12ppm; $p=0,000$) față de nefumători (1,55 $\pm$ 0,96ppm), prezența SASO la fumătorii activi însoțindu-se de creșterea CO în aerul expirat și respectiv aHbCO echivalente sangvine comparativ cu pacienții non-SASO (19,94 $\pm$ 9,32ppm vs 15,35 $\pm$ 8,1ppm; $p=0,014$ CO, respectiv 3,82 $\pm$ 1,5% vs 3,09 $\pm$ 1,3%; $p=0,016$ HbCO), mai ales la bărbați versus femei (21,09 $\pm$ 9,26 ppm vs 13,92 $\pm$ 7,35ppm; $p=0,010$ CO, respectiv 4,004 $\pm$ 1,42% vs 2,88% $\pm$ 1,17%; $p=0,010$ HbCO).

Pacienții fumători activi cu SASO versus non-SASO au valorile prag $CO \geq 6ppm$ în aerul expirat și $HbCO \geq 1,5\%$, cu specificitate 100% și cea mai mare sensibilitate (96,3% pentru CO, 93,83% pentru HbCO), semnificative statistic la bărbații decadelor de vârstă 50-59 ani ($p=0,000$ $CO \geq 6ppm$, $p=0,004$ $HbCO \geq 1,5\%$) comparativ cu femeile. (Figura 97)

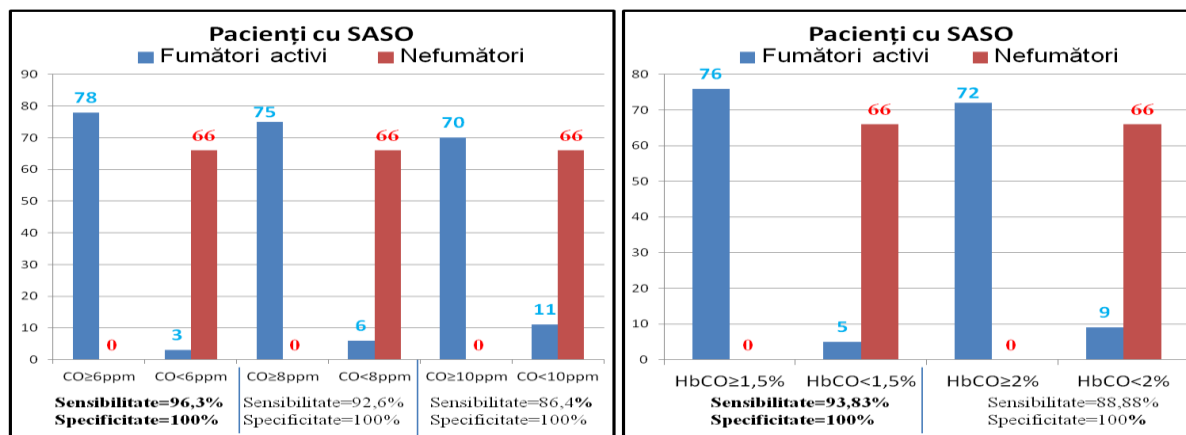


Figura 97. Specificitatea și sensibilitatea fumului activ în raport cu valorile CO din aerul expirat și concentrația HbCO echivalentă sangvin la pacienții cu SASO

La pacienții cu SASO expunerea la fumat s-a corelat cu prezența SD ($r=0,151$; $p=0,031$), cu valori crescute ale scorului Epworth la fumătorii activi versus foști fumători și nefumători (9,75 $\pm$ 5,1 puncte; $p=0,236$ vs 9,33 $\pm$ 5,5 puncte și 8,26 $\pm$ 5,57 puncte).

Expunerea la fumat a pacienților cu SASO a contribuit la creșterea valorilor CG, CFT și IMC comparativ cu nefumătorii (44,36 $\pm$ 3,24 cm vs 43,26 $\pm$ 3,78 cm, $p=0,033$ CG; 112,75 $\pm$ 9,8cm vs

109,53±10,9 cm, $p=0,036$ CFT; 35,62±6,63 kg/m² vs 34,28±6,78 kg/m², $p=0,182$ IMC), înregistrând valori superioare la fumătorii activi versus nefumători ale CG (44,44±3,4cm; $p=0,047$) și CFT (113,33±10,6cm; $p=0,035$), maxime la fumătorii activi ≥20PA (45,04±3,2cm, $p=0,008$ CG; 114,23±10,4cm, $p=0,019$ CFT), doar CG corelându-se cu CO din aerul expirat și HbCO echivalentă sangvin ($r=0,222$; $p=0,046$).

Pacienții cu SASO cu istoric de fumat versus nefumători au valori crescute IAH (48,02±21,9/h vs 41,48±27,2/h; $p=0,068$), IDO (51,1±26,7/h vs 41,9±26,5/h; $p=0,017$) și TSSpO₂90% (14,5±10,4% vs 11,25±10,1%; $p=0,036$), semnificative statistic la fumătorii activi cu un consum tabagic ≥25PA față de nefumători pentru IAH (52,6±20,33/h; $p=0,029$) și la consum tabagic ≥20PA pentru IDO (51,5±24,4/h; $p=0,032$) și TSSpO₂90% (15,2±10,8%; $p=0,039$).

Valorile SpO₂minimă și SpO₂medie obținute au fost scăzute dar NS versus nefumători, atât la pacienții cu SASO și istoric de fumat [(72,79±7,7% vs 73,32±7,7%; $p=0,647$), respectiv (91,07±3,6% vs 91,52±4,7%; $p=0,462$)], cât și la fumătorii activi cu consum tabagic ≥20PA [(73,30±8,6%; $p=0,989$) respectiv (91,52±4,7%; $p=0,541$)].

Pacienții cu SASO, comorbidități și istoric de fumat au fost predominant **bărbați** (81,82%, $p=0,001$), preponderent fumători activi (55,37%, $p=0,034$) și aparținând decadei 50-59 ani (46,26%; $p=0,005$). Fumătorii activi cu SASO din studiul nostru au mai frecvent boli bronhopulmonare decât nefumătorii (41,97% vs 19,69%; $p=0,004$) comparativ cu bolile cardiovasculare care apar mai frecvente la nefumători (55,5% fumători activi vs 66,66% nefumători; $p=0,170$).

Fumători activi cu overlap SASO-BPOC prezintă durată de expunere la fumat, consum tabagic și valorilor CO în aerul expirat crescute comparativ cu pacienții fără BPOC (34,20±8,8ani vs 26,56±8,4ani, $p=0,002$; 29,57±10,9 PA vs 20,22±10,1PA, $p=0,003$; respectiv 23,61±10,8ppm vs 17,66±7,5ppm, $p=0,005$) iar dintre afecțiunile cardiovasculare prezente fumătorii activi cu SASO, doar asocierea IC s-a însoțit de consum tabagic crescut versus cei care fără IC (32,57±8,5PA vs 23,5±11,3PA; $p=0,044$).

Pacienții fumători activi cu SASO au prezentat versus nefumători valori crescute IAH și IDO în prezența HTA ($p=0,048$, respectiv $p=0,022$), boalii coronariene ($p=0,005$; respectiv $p=0,003$) și afecțiunilor ORL ($p=0,034$, respectiv $p=0,008$) și valori scăzute SpO₂medie la cei cu SM ($p=0,019$) și DZ ($p=0,024$).

Procentul SASO sever a fost mai mare la cei expuși la fumat versus nefumătorii (75,36% vs 56,06%; $p=0,015$), în special la fumătorii activi (80,25%; $p=0,016$), susținând dependența SASO de expunerea la fumat la un consum tabagic ≥20PA ($p=0,045$), cu risc de 1,65 ori mai mare de SASO decât cei cu un consum tabagic <10PA ($p<0,008$).

Riscul de apariție a **SASO sever** crește în prezența comorbidităților de 3,24 ori la pacienții expuși la fumat ($p<0,01$) și de 3,38 ori la pacienții cu consum tabagic ≥ 20 PA ($p<0,01$) comparativ cu nefumătorii, cel mai mare risc fiind crescut la bărbați, cu istoric de expunere la fumat ($OR=4,6444$; $p<0,001$) precum și fumători activi ($OR=3,00$; $p<0,03$).

Evaluarea pacienților cu SASO care nu asociază BPOC a evidențiat risc de SASO sever de 10,93 ori mai mare în prezența expunerii la fumat ($p<0,0001$), de 11,66 ori mai mare la fumătorii activi ($p<0,0001$) și de 9,8 ori mai mare la foștii fumători ($p<0,001$) față de nefumători, cel mai mare risc de SASO sever obiectivându-se la bărbații expuși la fumat ($OR=18,1373$; $p<0,0003$), atât fumători activi ($OR=18,75$; $p<0,0003$) cât și foști fumători ($OR=17,1053$; $p<0,001$) comparativ cu cei nefumători.

În funcție de consumul tabagic, comparativ cu pacienții cu overlap SASO-BPOC, cel mai mare risc de SASO sever, în absența BPOC, revine fumătorilor activi cu ≥ 20 PA ($OR=14,70$; $p<0,00005$), urmat de cei cu consum tabagic 10-19PA ($OR=6,3636$; $p<0,03$); riscul apariției SASO sever este maxim la bărbații fără BPOC dar mari fumători activi ≥ 20 PA ($OR=21,7391$; $p<0,0002$), urmat de fumătorii moderați cu 10-19PA ($OR=10,7143$; $p<0,02$).

Impactul fumatului asupra severității SASO obiectivat în subgrupul pacienților ($n=78$) grupați în raport 1:1, doar bărbați, pe aceeași decadă de vârstă, fumători activi-nefumători a fost dovedit prin valori semnificativ statistic crescute la fumătorii activi comparativ cu nefumătorii ale IAH ($57,92\pm 20,58/h$ vs $40,79\pm 24,31/h$; $p=0,001$), IDO ($61,87\pm 28,59/h$ vs $40,49\pm 24,63/h$; $p=0,001$), TSSpO₂90% ($16,87\pm 11,02\%$ vs $10,18\pm 9,97\%$; $p=0,006$), IS ($94,4\pm 125,9/h$ vs $40,52\pm 47,73/h$; $p=0,015$), IMC ($37,19\pm 7,75kg/m^2$ vs $33,43\pm 5,8kg/m^2$; $p=0,018$) și CFT ($117,00\pm 11,27cm$ vs $109,26\pm 9,6cm$; $p=0,002$); bărbații fumători activi au avut predominant SASO sever (89,74%; $p=0,004$), asociat comorbidităților (79,93%; $p=0,002$), cu semnificație statistică pentru SASO sever-BPOC, și respectiv HTA (84,21; $p=0,003$ respectiv 42,86%; $p=0,030$) versus nefumători.

Studiul 5. Evaluarea biomarkerilor cu rol potențial în patogenia și severitatea SASO, în relație cu fumatul și comorbiditățile.

Evaluarea subgrupului de pacienți cu SASO care și-au dat acordul pentru participarea la teste biologice suplimentare ($n=32$), împerecheați în raport 1:1, expuși la fumat ($n=16$) cu nefumători ($n=16$), în funcție de sex, decadă de vârstă, pondere și grad de severitate SASO nu a evidențiat diferențe față de populația de studiu SASO ($n=204$) în ceea ce privește vârsta, distribuția pe sexe și decade de vârstă, statutul de fumător, simptomele și indicii antropometrici, fiind analizați potențialii biomarkeri serici, inflamatori și metabolici, din perspectiva triadei fumat-SASO-comorbidități: proteina C reactivă (PCR), fibrinogenul, interleukina 6 (IL6) și hemoglobina glicozilată (HbA_{1C}).

PCR în subgrupul pacienților cu SASO a înregistrat valori medii $1,24 \pm 3,5$ mg/dl, cu valori mediane de 6,1 ori mai mari la pacienții cu SASO și astm bronșic comparativ cu cei fără astm asociat ($1,291$ mg/dl vs $0,211$ mg/dl; $p=0,017$), neinfluențate de expunerea la fumat ($p=0,451$) și de severitatea SASO ($p=0,067$), neasociate cu indicii antropometrici și poligrafici.

La valori PCR serice >1 mg/dl pacienții cu SASO prezintă SpO_2 minimă scăzută în asociere semnificativă statistic cu $TSSpO_2 90\%$ crescut ($R^2=0,902$; $p=0,013$) iar la pacienții cu SASO expuși la fumat, valorile $PCR > 1$ mg/dl se asociază cu un consum tabagic ridicat, contribuind la creșterea $TSSpO_2 90\%$ ($R^2=0,848$; $p=0,026$).

Valorile medii ale fibrinogenului la pacienții cu SASO ($3,624 \pm 1,026$ g/dl), nu au fost influențate de IMC ($3,77 \pm 1,03$ g/dl la obezi vs $2,95 \pm 0,72$ g/dl la supraponderali; $p=0,074$), nu au prezentat diferențe pe grade de severitate SASO ($p=0,074$) dar au avut valori crescute la pacienții expuși la fumat cu SASO sever ($3,88 \pm 0,585$ mg/dl; $p=0,016$), (Figura 121) corelate cu scăderea SpO_2 minimă ($R^2=0,310$; $p=0,048$) versus nefumători.

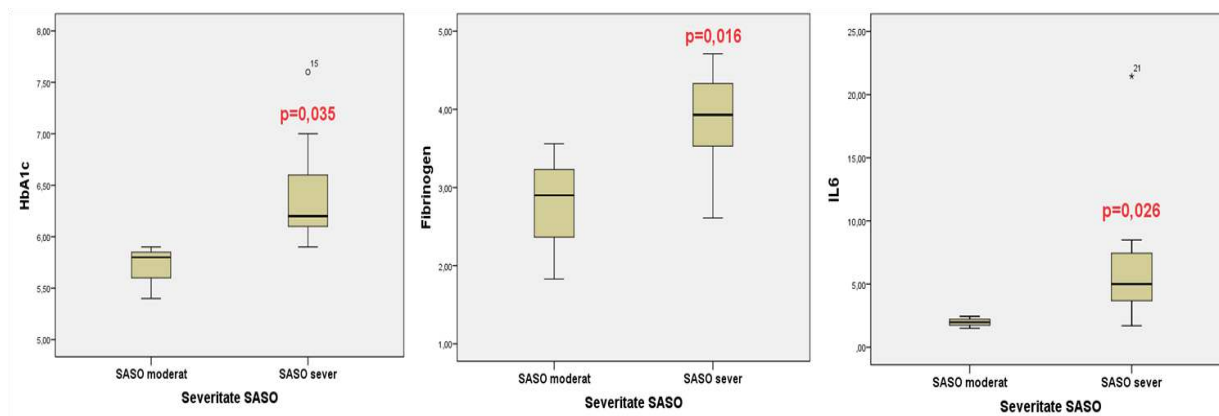


Figura 121. Distribuția valorilor mediane HbA_{1c}, IL6 și Fibrinogen în eșantionul de studiu în raport cu severitatea SASO și expunerea la fumat

IL6 la pacienții cu SASO din subplotul de studiu a avut valori medii $4,79 \pm 4,07$ pg/ml. Valorile mediane au fost de 1,8 ori mai mari la obezi față de supraponderali ($4,06$ pg/ml vs $2,21$ pg/ml; $p=0,012$), majoritatea obezilor prezentând $IL6 > 3,8$ pg/dl ($61,53\%$; $p=0,012$) și s-au asociat cu indicii antropometrici CFT ($p=0,007$) și IMC ($p=0,008$), precum și cu indicii poligrafici IAH ($p=0,024$), IDO ($p=0,029$), SpO_2 medie ($p=0,031$) și $TSSpO_2 90\%$ ($p=0,015$).

IL6 s-a asociat cu severitatea SASO, formele severe având valori mediane IL6 de 2 ori mai mari decât formele moderate ($4,065$ pg/ml vs $2,21$ pg/ml; $p=0,012$), majoritatea pacienților cu SASO sever din eșantionul de studiu asociind $IL6 > 3,8$ pg/ml ($61,53\%$; $p=0,007$), $37,5\%$ dintre ei având IAH între 30-50/h iar $62,5\%$ $IAH \geq 50/h$. Expunerea la fumat a pacienților cu SASO sever crește valorile mediane

ale IL6 versus SASO moderat (5 pg/ml vs 1,98 pg/ml; $p=0,026$) comparativ cu nefumătorii (4 pg/ml vs 2,58 pg/ml; $p=0,226$). (Figura 135)

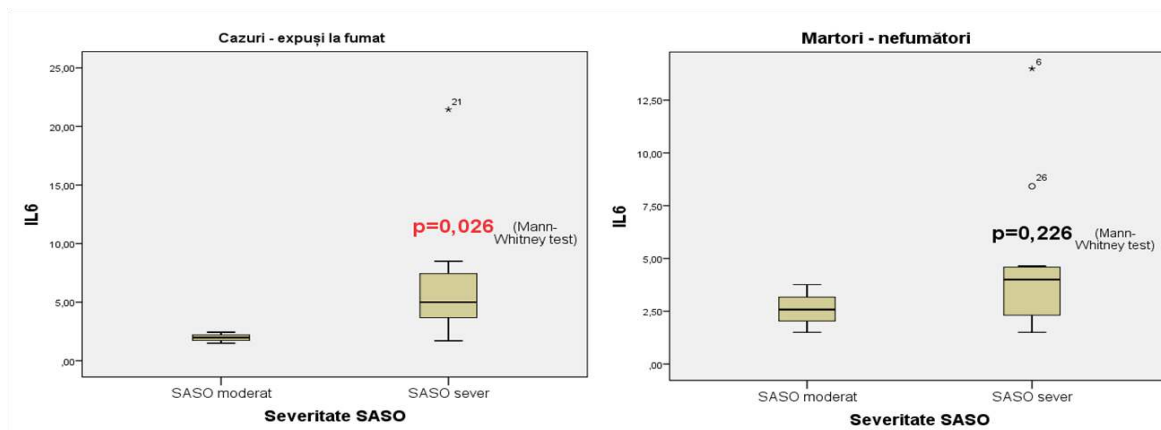


Figura 135. Distribuția valorilor mediane IL6 în eșantionul de studiu pe grade de severitate SASO

HbA_{1C} în eșantionul de studiu diagnosticat cu SASO a înregistrat valori medii de $6,202 \pm 0,75\%$, corelate cu IAH ($p=0,007$), IDO ($p=0,013$) și TSSpO₂90% ($p=0,015$) și asociate cu severitatea, fiind crescute în SASO sever versus SASO moderat ($6,33 \pm 0,76\%$ vs $5,63 \pm 0,29\%$; $p=0,036$).

Nivelele serice HbA_{1C} au fost crescute la pacienții cu SASO care asociază DZ ($7,12 \pm 1,17\%$; $p=0,000$) și SM ($7,34 \pm 1,15\%$; $p=0,000$), asociate de asemenea cu severitatea SASO ($p=0,002$ DZ, respectiv $p=0,000$ SM), riscul de apariție al DZ fiind de 9,44 ori mai mare la pacienții cu SASO și HbA_{1C} $\geq 6,2\%$ ($p<0,03$) și al SM de 14 ori mai mare la pacienții cu SASO și HbA_{1C} $\geq 6,3\%$ ($p<0,01$).

La pacienții cu SASO fără DZ cunoscut, HbA_{1C} s-a corelat cu IAH ($p=0,008$) și IDO ($p=0,017$), HbA_{1C} crescând la valori IAH $>50/h$ versus 15-30/h ($6,17 \pm 0,22\%$ vs $5,63 \pm 0,24\%$; $p=0,028$), 9 din 10 pacienți cu IAH $>50/h$ având HbA_{1C} $\geq 6\%$ ($p=0,002$), fără evidențierea corelației cu SpO₂ minimă ($p=0,100$), SpO₂ medie ($p=0,325$) sau TSSpO₂90% ($p=0,078$). La valori ale HbA_{1C} $\geq 6\%$ corelația dintre IAH și IDO este puternic semnificativă statistic ($R^2=0,913$; $p=0,000$), în timp ce valorile HbA_{1C} $\geq 6,2\%$ asigură asociere moderată între IAH și SpO₂ minimă ($R^2=0,589$; $p=0,016$) comparativ cu asocierea la limita semnificației statistice dintre IAH și SpO₂ medie ($R^2=0,414$; $p=0,061$) și respectiv TSSpO₂90% ($R^2=0,430$; $p=0,055$).

Expunerea la fumat contribuie la dezvoltarea DZ la 85,7% dintre pacienții cu SASO foarte sever (IAH $\geq 50/h$) când valorile HbA_{1C} depășesc pragul de 6,0% versus nefumători ($p=0,010$).

La pacienții cu SASO fără SM cunoscut, HbA_{1C} s-a corelat cu severitatea SASO ($p=0,027$), cu valori crescute direct proporțional cu IAH ($p=0,005$) și IDO ($p=0,011$), valorile HbA_{1C} $\geq 6\%$ influențând puternic asocierea dintre IAH și IDO ($R^2=0,956$; $p=0,000$) precum și IAH și SpO₂ minimă

($R^2=0,329$; $p=0,041$), la prag de semnificație statistic cu SpO_2 medie ($R^2=0,414$; $p=0,061$) și $TSSpO_2 90\%$ ($R^2=0,430$; $p=0,055$).

Expunerea la fumat a pacienților cu SASO sever poate conduce la dezvoltarea SM, 23% dintre pacienții cu IAH între 30-50/h și 77% dintre cei cu $IAH \geq 50/h$ versus nefumătorii au valori ale $HbA_{1C} \geq 6,0\%$ ($p=0,010$), la această valoare prag a HbA_{1C} evidențiindu-se corelație înaltă între IAH și IDO ($R^2=0,953$; $p=0,000$) și moderată între IDO și SpO_2 minimă ($R^2=0,451$; $p=0,012$), respectiv între SpO_2 minimă și $TSSpO_2 90\%$ ($R^2=0,537$; $p=0,004$).

Interacțiunea dintre biomarkerii metabolici și inflamatori HbA_{1C} și PCR contribuie atât la dezvoltarea SASO, cel mai mare impact evidențiindu-se la pacienții cu SM ($R^2=0,808$; $p=0,038$), DZ ($R^2=0,769$; $p=0,022$) și boli cardiovasculare ($R^2=0,531$; $p=0,000$), cât și la progresia către forme severe SASO ($R^2=0,548$; $p=0,000$).

Asocierea biomarkerilor inflamatori devine marcantă în prezența expunerii la fumat a pacienților cu SASO, cea mai mare importanță prezentând asocierea dintre IL6 și PCR ($R^2=0,587$; $p=0,001$), atât în prezența obezității ($R^2=0,527$; $p=0,005$) cât și a comorbidităților cardiovasculare ($R^2=0,319$; $p=0,044$), cu impact asupra severității SASO ($R^2=0,527$; $p=0,005$), urmată de asocierea dintre IL6 și fibrinogen la pacienții SASO cu și fără boli cardiovasculare asociate ($R^2=0,407$, $p=0,019$; respectiv $R^2=0,255$, $p=0,046$).

Acțiunea individuală a potențialilor biomarkeri cu rol în dezvoltarea SASO se reflectă în datele studiilor din literatură^[62-68] dar efectele cumulate al asocierilor sinergice dintre ei, atât în dezvoltarea cât și în progresia SASO este mai puțin abordată în studiile internaționale, Hall și colab.^[62] fiind unul dintre cercetătorii care au demonstrat asocierea sinergică dintre PCR și HbA_{1C} în dezvoltarea SASO ($p=0,033$).

4. Concluzii

1. Cercetarea efectuată a urmărit impacul fumatului și/sau al comorbidităților în rândul pacienților cu TRS, respectiv SASO, într-o populație atent selecționată și specific îndrumată pentru investigarea poligrafică nocturnă a somnului într-un laborator de somn.
2. Prevalența TRS este crescută (93,86%) în rândul adulților screenați poligrafic, cu vârste peste 53 ani, debutul acestora fiind decalat cu 4 ani în favoarea bărbaților, cu un raport pe sexe 2,64B:1F.
3. Sforăitul este principalul simptom care contribuie la diagnosticul TRS ($p=0,049$) și totodată factor determinat al desaturării nocturne exprimată prin SpO_2 minimă $\leq 88\%$ ($p<0,009$) și $TSSpO_2 90\% \geq 5\%$ ($p=0,000$), severitatea sforăitului asociindu-se cu prelungirea timpului desaturării nocturne ($p=0,007$).
4. Peste jumătate dintre pacienții cu TRS moderat și sever sunt obezi ($p=0,005$).

5. Prevalența fumatului la pacienții diagnosticați cu TRS este crescută (66,67%), mai ales la bărbați, cu un raport supraunitar pe sexe (4B:1F la fumătorii activi și 7B:1F la foștii fumători; $p=0,000$). Peste $\frac{1}{2}$ dintre fumătorii activi cu TRS au o medie a consumului tabagic de peste 20PA, cu diferențe semnificative statistic între bărbați și femei ($p=0,002$), și o dependență nicotinică severă, evaluată prin scorul Fagerström ($p=0,020$).
6. Expunerea la fumat a bolnavilor TRS s-a corelat pozitiv cu apneile nocturne ($p=0,022$) iar consumul tabagic cu indexul de sforăit ($p=0,024$).
7. Spectrul comorbidităților TRS este polimorf, dominat de bolile cardiovasculare (78,43%), cu o prevalență crescută a HTA (73,72%), bolile bronhopulmonare (40%), afecțiunile ORL (33,72%), diabetul zaharat (20,39%) și sindromul metabolic (18,43%).
8. Bolile cardiovasculare ($p=0,000$), diabetul zaharat ($p=0,023$) și sindromul metabolic ($p=0,014$) se asociază frecvent cu nicturia, care poate fi considerată un semnal de alarmă pentru TRS.
9. Prevalența SASO la pacienții cu suspiciune TRS, 100% sforăitori, a fost crescută (62,58%), mai ales la bărbații din decada 50-59 ani, cu raport pe sexe 3,6B:1F, sforăitul putând fi considerat simptom cardinal SASO.
10. Dintre indicii antropometrici cu risc crescut de apariție SASO, la valorile prag ale $CG \geq 40\text{cm}$ la femei ($p<0,003$) și $\geq 43\text{cm}$ la bărbați ($p<0,00009$), ale $CFT \geq 100\text{cm}$ la femei ($p<0,002$) și $\geq 102\text{cm}$ la bărbați ($p<0,00002$), CFT se remarcă drept un indicator predictiv al SASO în rândul pacienților diagnosticați cu TRS ($p=0,000$).
11. Simptomele asociate cu risc crescut de apariție SASO au fost apneile nocturne, la ambele sexe ($p<0,004$), și somnolența diurnă la bărbați ($p<0,002$), asociate cu valori crescute ale scorului Epworth la pacienții cu SASO sever ($p=0,000$), mai ales la decada de vârstă 50-59 ani ($p=0,017$). Nicturia ($p=0,001$) și somnolența diurnă ($p=0,000$), asociate cu valori medii crescute ale indicilor antropometrici CFT, la ambele sexe ($p=0,000$ bărbați; $p=0,006$ femei), CG ($p=0,000$) și IMC ($p=0,000$) la bărbați sunt markeri definitorii pentru evaluarea severității SASO.
12. Comorbiditățile SASO sunt frecvente (84,3%), cu pattern cardiovascular preponderent (79,7%) și o prevalență crescută a HTA (74,41%), pacienții SASO hipertensivi fiind majoritari în decada 60-69 ani ($p=0,000$). Overlap-ul SASO-BPOC apare frecvent la bărbați ($p=0,000$), cu raport pe sexe 7,6B:1F, mai ales între 50-59 ani ($p=0,014$), și se asociază cu indicii antropometrici crescuți precum CG ($p=0,031$), CFT ($p=0,004$) și IMC ($p<0,002$).
13. Profilul pacientului cu risc crescut SASO este bărbatul fumător activ sau cu fumat în istoric, cu obezitate și gât gros $\geq 43\text{cm}$ ($p<0,003$).

14. Prevalența fumatului la pacienții cu SASO a fost 67,65%, cu o durată medie de expunere la fumat de 27,76 ani și un consum tabagic mediu crescut la fumătorii activi ($p=0,028$) versus foști fumători ($p=0,073$), este superioară datelor din studiile naționale și internaționale, fiind de 2 ori mai frecventă la fumători ($p<0,000$) versus nefumători.
15. La pacienții cu SASO, fumatul crește valorile indicatorilor antropometrici CG ($p=0,033$) și CFT ($p=0,036$) și ai indicatorilor desaturării nocturne precum IDO ($p=0,017$) și TSSpO₂90% ($p=0,036$), versus nefumători, în special la fumătorii activi cu un consum tabagic ≥ 20 PA ($p=0,008$ CG; $p=0,019$ CFT; $p=0,032$ IDO; $p=0,039$ TSSpO₂90%), valorile IAH crescând la un consum tabagic superior ≥ 25 PA ($p=0,029$). Astfel, SASO devine dependent de fumat la un consum tabagic de minim 20PA ($p=0,045$) iar amploarea expunerii la fumat capătă un rol major în diagnosticul SASO, cu risc crescut la un consum tabagic ≥ 20 PA ($p<0,008$) versus <10 PA.
16. Fumătorii activi cu SASO au valori medii crescute ale CO în aerul expirat ($p=0,014$) și HbCO echivalente sangvin ($p=0,016$) versus cazurile non-SASO, mai ales la bărbați ($p=0,010$), în decada 50-59 ani, cu valori prag semnificative statistic pentru CO peste 6ppm ($p=0,000$) și HbCO peste 1,4% ($p=0,004$), singura corelație stabilită cu indicii antropometrici fiind între CG și CO în aerul expirat ($p=0,046$), respectiv concentrația HbCO echivalentă sangvin ($p=0,046$).
17. Riscul de apariție a formelor severe SASO crește de 3 ori, în prezența comorbidităților, la pacienții expuși la fumat ($p<0,01$) versus nefumători, cel mai mare risc aparținând bărbaților, fumători activi ($p<0,03$) sau exfumători ($p<0,001$).
18. Bolile bronhopulmonare se asociază cu fumatul activ și SASO ($p=0,004$) iar overlap-ul SASO-BPOC este evident influențat de consumul tabagic ($p=0,003$), durata expunerii la fumat ($p=0,002$) și valorile CO în aerul expirat ($p=0,005$) versus pacienții SASO fără BPOC. Riscul severității SASO se menține crescut și la pacienții fără BPOC, dar expuși fumatului ($p<0,0001$), atât la fumătorii activi ($p<0,0001$) cât și la exfumători ($p<0,001$), cu un consum tabagic ≥ 20 PA ($p<0,00005$).
19. Profilul pacientului cu SASO sever este bărbatul fumător activ cu comorbidități ($p=0,002$), mai ales BPOC ($p=0,003$) și HTA ($p=0,030$).
20. Dintre biomarkerii serici investigați, IL6 ($p=0,012$) și HbA_{1C} ($p=0,027$) au valori semnificativ statistic crescute în asociere cu gradele de severitate a SASO, prezența fumatului la pacienții cu SASO sever determinând creșterea nivelului fibrinogenului plasmatic ($p=0,016$). Deși PCR nu s-a asociat cu severitatea SASO ($p=0,067$), valorile serice PCR >1 mg/dl influențează negativ desaturarea nocturnă ($p=0,013$) prin scăderea SpO₂minimă, concomitent cu prelungirea TSSpO₂90%, iar suprapunerea fumatului, cu un consum tabagic crescut, prelungește semnificativ timpul de desaturare TSSpO₂90% ($p=0,026$).

21. Pacienții obezi cu SASO au valori crescute semnificativ statistic ale IL6 ($p=0,012$), peste jumătate dintre ei înregistrând valori $IL6 > 3,8 \text{ pg/dl}$ ($p=0,012$), fumatul contribuind negativ la creșterea valorilor IL6 ($p=0,026$).

22. Valorile HbA_{1C} au fost crescute la pacienții cu SASO și DZ ($p=0,000$), SASO și SM ($p=0,000$), riscul de apariție al DZ crescând la valori ale HbA_{1C} peste 6,2% ($p<0,03$) iar al SM la peste 6,3% ($p<0,01$). Expunerea la fumat a pacienților cu SASO sever contribuie la dezvoltarea diabetului zaharat ($p=0,010$) și a sindromului metabolic ($p=0,010$) când valorile HbA_{1C} depășesc valoarea prag de 6%, cu impact asupra hipoxiei nocturne demonstrată prin asocierea puternică dintre IAH și IDO ($p=0,000$ în DZ; $p=0,000$ în SM), precum și între IAH- SpO_2 minimă la diabetici ($p=0,041$) și IDO- SpO_2 minimă ($p=0,012$), respectiv SpO_2 minimă-TSS SpO_2 90% ($p=0,004$) la cei cu SM.

23. Acțiunea sinergică a biomarkerilor inflamatori IL6-PCR ($p=0,005$) și IL6-fibrinogen ($p=0,019$) asupra severității SASO devine evidentă la fumători, în special în prezența comorbidităților cardiovasculare ($p=0,044$ IL6-PCR; $p=0,046$ IL6-fibrinogen). Interacțiunea dintre biomarkerii metabolici și cei inflamatori, exprimată prin HbA_{1C} -PCR, induce SASO la pacienții cu boli cardiovasculare ($p=0,000$), sindrom metabolic ($p=0,038$) și diabet zaharat ($p=0,022$), contribuind la progresia severității SASO ($p=0,000$).

5. Originalitatea tezei

Este **prima teză de doctorat** care abordează, **în România**, patologia tulburărilor respiratorii de somn, în special SASO, în corelație cu fumatul și bolile asociate, condiții morbide intricate, cu prevalență în creștere și interacțiune duală, care închid un cerc vicios cu impact asupra creșterii mortalității și morbidității globale.

Este **primul studiu din literatură**, care evaluează fumatul din perspectiva concentrației monoxidului de carbon (CO) în aerul expirat și a carboxihemoglobinei sangvine echivalente demonstrând rolul independent al fumatului asupra SASO și impactul combinației fatale SASO-fumat, adeseori subestimate și ignorate, asupra riscului cardiovascular și metabolic.

Este **primul studiul** analitic observațional **din România**, care a urmărit impactul potențialilor biomarkeri serici, inflamatori și metabolici, implicați în apariția și progresia SASO, reprezentați prin proteina C reactivă, fibrinogen, IL6 și HbA_{1C} și acțiunea lor sinergică, asociată fumatului, asupra comorbidităților SASO (cardiovasculare, diabet zaharat, sindrom metabolic).

Cercetarea a avut aplicabilitate clinică prin implementarea fișei personalizate de studiu în screening-ul fumatului asociat SASO în rândul pacienților suspecți de tulburări respiratorii în timpul somnului, care se adresează laboratorului de somnologie al Spitalului de Pneumoftiziologie Constanța.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- [1] Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071–8.
- [2] Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: The role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009; 33:1195-1205.
- [3] Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: A key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009;64:631–6.
- [4] Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:67–70.
- [5] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [6] Guilleminault C, Kirisoglu C, Poyares D, Palombini L, Leger D et al. Upper airway resistance syndrome: A long-term outcome study. *Journal of Psychiatric Research* 2006; 40:273–279.
- [7] Young T, Palta M, Dempsey J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:230-5.
- [8] Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S et al. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1459–1465.
- [9] Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.
- [10] Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-613.
- [11] Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.
- [12] Ip MS, Lam B, Laufer IJ, Tsang KW, Chung KF et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-69.
- [13] Ip MS, Lam B, Tang LC, Laufer IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125:127-134.
- [14] Udwadia AF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168-173.
- [15] Kim JK, In KH, Kim JH, You SH, Kang KH, Shim JJ et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir. Crit Care Med* 2004;170:1108-1113.
- [16] Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest* 2006;130:149-156.
- [17] Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K et al. Sleep disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. *Sleep* 2008;31:419-25.
- [18] Neruntarat C, Chantapant S. Prevalence of sleep apnea in HRH Princess Maha Chakri Srinthorn Medical Center, Thailand. *Sleep Breath* 2011 Dec;15(4):641-8.
- [19] Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H et al. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J* 2013;41:610-5.
- [20] Kang K, Seo JG, Seo SH, Park KS, Lee HW. Prevalence and related factors for high-risk of obstructive sleep apnea in a large Korean population: results of a questionnaire-based study. *J Clin Neurol*. 2014 Jan;10(1):42-9.
- [21] Lam JCM. "Obstructive Sleep Apnea and Cardiometabolic Complications", for the degree of Doctor of Medicine at The University of Hong Kong in May 2009.
- [22] Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population - a review on the epidemiology of sleep apnea. *Journal of Thoracic Disease* 2015;7(8):1311-1322.
- [23] Munteanu I, Bădescu C, **Trenchea M**, Mihăiță F. Prevalența sindromului de apnee în somn – experiența Institutului de Pneumologie "Marius Nasta" București. *Pneumologia* vol.57, nr.4/2008: 222-226.
- [24] Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in US communities. *Sleep Breath* 2002;6:49–54.
- [25] Sharma SK, Katoch VM, Mohan A, Kadiravan T, Elavarasi A, Ragesh R et al. Consensus and evidence-based Indian initiative on obstructive sleep apnea guidelines 2014 (first edition). *Lung India* 2015 Jul-Aug; 32(4): 422–434.
- [26] Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk Factors in a General Population for Snoring. Importance of Cigarette Smoking and Obesity. *Chest* 1988 Apr; 93(4):678-83.
- [27] Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, Skipper BE, Samet JM. Snoring in a Hispanic-American population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med*. 1990 Mar;150(3):597-601.
- [28] Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991 Feb;46(2):85-90.

- [29] Sohn CH, Jeong DU, Sung JH, Chang SH et al. Obstructive Sleep Apnea Symptoms Prevalence and Sleep Apnea-Associated Factors in Korean Adult Population: A Cross-sectional Survey of Three Rural Communities. *Sleep Med Psychophysiol.* 1998 Jun;5(1):88-102.
- [30] Khoo SM, Tan WC, Ng TP, Ho CH. Risk factors associated with habitual snoring and sleep-disordered breathing in a multi-ethnic Asian population: a population-based study. *Respir Med* 2004; 98:557–566.
- [31] Franklin KA, Gislason T, Omenaas E, Jogi R, Jensen EJ, Lindberg E et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:799–803.
- [32] Ohida T, Kaneita Y, Osaki Y, Harano S, Tanihata T, Takemura S et al. Is passive smoking associated with sleep disturbance among pregnant women? *Sleep.* 2007 Sep;30(9):1155-61.
- [33] Nagayoshi M, Yamagishi K, Tanigawa T, Sakurai S, Kitamura A, Kiyama M et al. CIRCS Investigators. Risk factors for snoring among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. *Sleep Breath* 2011 Jan;15(1):63-9.
- [34] Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154 : 2219-24.
- [35] Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, Vaughn BV; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0.3. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014.
- [36] Soldatos CR, Kales JD, Scharf MB et al. Cigarette smoking associated with sleep difficulty. *Science* 1980; 207:551–3.
- [37] Saint-Mleux B, Eggermann E, Bisetti A et al. Nicotinic enhancement of the noradrenergic inhibition of sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic area. *J Neurosci* 2004; 24:63–7.
- [38] Kutty K. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:104–12.
- [39] Mitchell RA, Loeschcke HH, Massion WH, Severinghaus JW. Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla. *J Appl Physiol.* 1963; 18:523-533.
- [40] Strohl KP, Gottfried SB, Van de Graaff W, Wood RE, Fouke JM. Effects of sodium cyanide and nicotine on upper airway resistance in anesthetized dogs. *Respir Physiol* 1986;63:161-75.
- [41] World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
- [42] Fumatul și sănătatea publică în România. Cunoștințe, atitudini și practici legate de consumul de tutun în rândul populației generale din România. CPSS, 2004.
- [43] Dart RA, Gregoire JR, Gutterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest* 2003;123:244-60.
- [44] Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:587–96.
- [45] Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2009;53:64-69.
- [46] Dimitri H, Ng M, Brooks AG et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: Implications for atrial fibrillation. *Heart rhythm* 2012;9(3):321–327.
- [47] Maeder MT, Schoch OD, Rickli H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2016 Mar 21;12:85-103.
- [48] Brooks D, Horner RL, Kozar LF et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.
- [49] Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A et al.; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association /American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008 Sep 2;118(10):1080-111.
- [50] Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:612– 617.
- [51] Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology* 2013; 18:421–431.
- [52] Rezaeitalab F, Rezaeitalab F, Ahmadhosseini SH, Akbarirad M, Akbarirad F, Azami G. Sleep Overlap Syndrome: A Narrative Review. *J Cardiothorac Med.* 2016; 4(4): 497-504.
- [53] Deveci SE, Deveci F, Açıık Y & Ozan AT. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respiratory Medicine*, 2004; 98(6), 551-556.
- [54] Davies RJO, Ali NJ and Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992; vol. 47, no.2, pp.101–105.
- [55] Chen WC, Lee LA, Chen NH, Fang TJ, Huang CG et al. Treatment of snoring with positional therapy in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Scientific Reports.* 2015. Dec 11;5:18188.

- [56] Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ et al. Predictors of sleep disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893–900.
- [57] Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2004; 110(4), 364-367.
- [58] Lam DC, Lui MM, Lam JC, Ong LH, Lam KS & Ip MS. Prevalence and recognition of obstructive sleep apnea in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Chest*, 2010; 138(5), 1101-1107.
- [59] Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2001 Dec;5(4):167-72.
- [60] Moreno CR, Carvalho FA, Lorenzi C, Matuzaki LS, Prezotti S et al. High risk for obstructive sleep apnea in truck drivers estimated by the Berlin questionnaire: prevalence and associated factors. *Chronobiol Int.* 2004;21(6):871-9.
- [61] Boussoffara L, Boudawara N, Sakka M, Knani J. Tabagisme et sévérité du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. *Rev Mal Respir.* 2013 Jan;30(1):38-43.
- [62] Hall TS, Herrscher TE, Jarolim P, Fagerland MW, Jensen T, Agewall S et al. Myeloid-related protein-8/14 and C-reactive protein in individuals evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep medicine*, 2014; 15(7), 762-768.
- [63] Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N & Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000; 162(6), 2039-2042.
- [64] Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D & Somers VK. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep and Breathing*, 2014; 18(4), 761-766.
- [65] Huiguo L, Jin L, Shengdao X, Guanxin S, Zhenxiang Z & Yongjian X. The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Tongji Medical University*, 2000; 20(3), 200-202.
- [66] Papanas N, Steiropoulos P, Nena E et al. HbA1c is associated with severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in nondiabetic men. *Vascular health and risk management*, 2009; 5, 751.
- [67] Kurosawa H, Saisho Y, Fukunaga K, Haraguchi M, Yamasawa W, Kurihara I et al. Association between severity of obstructive sleep apnea and glycated hemoglobin level in Japanese individuals with and without diabetes. *Endocrine journal*, 2017; 65(1), 121-127.
- [68] Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N & Steiropoulos P. Biomarkers to improve diagnosis and monitoring of obstructive sleep apnea syndrome: current status and future perspectives. *Pulmonary medicine*, 2014.