

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

EVALUAREA FACTORILOR PREDICTIVI AI SINDROMULUI OBSTRUCTIV DE APNEE ÎN SOMN

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat : **Prof. Univ. Dr. Gheorghe Ionel Comsa**

Doctorand : **Adelina (Anton) Miu**

CONSTANȚA, 2021

CUPRINS

INTRODUCERE	9
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Aspecte generale privind somnul	
1.1. Medicina somnului	13
1.2. Caracteristicile somnului	14
1.3. Stadiile somnului	15
1.4. Patologia somnului	18
 2. Sindromul obstructiv de apnee în somn	
2.1. Definiție	20
2.2. Fiziopatologie	22
2.3. Epidemiologie	25
2.4. Etiologie	27
2.4.1. Factori structurali	28
2.4.2. Factori non-structurali	29
2.4.3. Factori genetici	31
2.5. Diagnostic	32
2.5.1. Tablou clinic	32
2.5.2. Evaluarea somnoleței diurne	34
2.5.3. Examen fizic	35
2.5.4. Chestionare de screening	37
2.5.5. Studiul somnului	39
2.5.6. Examinări imagistice	43
2.6. Diagnostic diferențial	45
2.7. Tratament	47
2.7.1. Măsuri generale	47
2.7.2. Dispozitive mecanice	48
2.7.3. Dispozitive orale	49
2.7.4. Terapia chirurgicală	50
2.7.5. Terapia farmacologică	52
2.8. Evoluție. Prognostic	54
 3. SASO și patologiile asociate	
3.1. SASO și patologia cardiovasculară	56
3.2. SASO și patologia metabolică	57
3.3. SASO și patologia pneumologică	58
3.4. SASO și patologia neurologică	59
3.5. SASO și patologia nefrologică	60
3.6. SASO și patologia oncologică	61

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	64
2. Metodologie generală	65
3. Studiul 1 – Caracterizarea lotului de studiu prin definirea parametrilor demografici, clinici, antropometrici și poligrafici	
3.1. Introducere	71
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	71
3.3. Material și metodă	71
3.4. Rezultate	71
3.5. Discuții	143
4. Studiul 2 – Determinarea prevalenței comorbidităților într-o populație nou diagnosticată cu SASO și evaluarea corelației dintre patologia obstructivă a somnului și patologiiile asociate	
4.1. Introducere	147
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	147
4.3. Material și metodă	147
4.4. Rezultate	147
4.5. Discuții	186
5. Studiul 3 – Dezvoltarea unor modele predictive în vederea facilitării diagnosticului SASO pe baza variabilelor cercetate	
5.1. Introducere	188
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	188
5.3. Material și metodă	188
5.4. Rezultate	189
5.5. Discuții	203
6. Concluzii	204
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	206
REFERINȚE	208
ANEXE	218
LISTĂ PUBLICAȚII	234

Cuvinte cheie: sindrom obstructive de apnee în somn, factori predictivi, comorbidități, modele predictive

Notă: Cuprinsul din cadrul rezumatului este cel conținut în teza de doctorat; figurile și tabelele pastreză numerotarea din cadrul tezei

INTRODUCERE

De-a lungul timpului investigarea somnului a cunoscut mai multe etape. Dacă inițial reprezenta o entitate considerată fără implicații patologice, ulterior, cercetările neurofiziologice și studiile polisomnografice au permis identificarea și documentarea diferitelor afecțiuni legate de perturbarea somnului.

Patologia somnului este din ce în ce mai răspândită la nivel mondial, afectând o proporție semnificativă de indivizi, însă, cu o patogeneză, încă, incomplet elucidată. Spectrul afecțiunilor somnului cuprinde o gamă largă de condiții care au fie caracter tranzitor, fie determină afectare cronică. În plus, aceste patologii au un impact global asupra calității vieții bolnavilor și prezintă implicații care perturbă activitățile cotidiene ale pacienților, iar, în evoluție, pot determina exacerbarea condițiilor preexistente sau pot duce la afectare multisistemică.

SASO este cea mai frecventă tulburare a somnului și reprezintă o patologie dezabilitantă ce afectează milioane de indivizi la nivel mondial, caracterizată prin diversitate fenotipică, de aceea, scopul acestui studiu a fost de a evalua interrelația diferitelor caracteristici clinice sau patologii asociate și SASO în vederea identificării pacienților cu risc crescut pentru acest sindrom și de a crește atât nivelul de conștientizare cât și gradul diagnosticării acestei tulburări respiratorii din timpul somnului, identificând, astfel, metode alternative, facile și cost-eficiente.

Lucrarea este structurată în două părți, cuprinde o parte generală constituită din 3 capitole în cadrul cărora sunt prezentate date teoretice privind somnul, medicina somnului și patologia somnului, respectiv, definirea, epidemiologia, fiziologia, etiologia, diagnosticul și tratamentul sindromului obstructiv de apnee în somn. Totodată, în cadrul capitolului 3, este evaluată relația patologiei obstructive a somnului cu diferite afecțiuni coexistente (cardiovasculare, metabolice, respiratorii, neurologice, oncologice sau nefrologice). Partea specială, respectiv contribuția personală, cuprinde 7 capitole în cadrul cărora sunt cuprinse obiectivele, ipoteza de lucru și cele 3 studii ale cercetării.

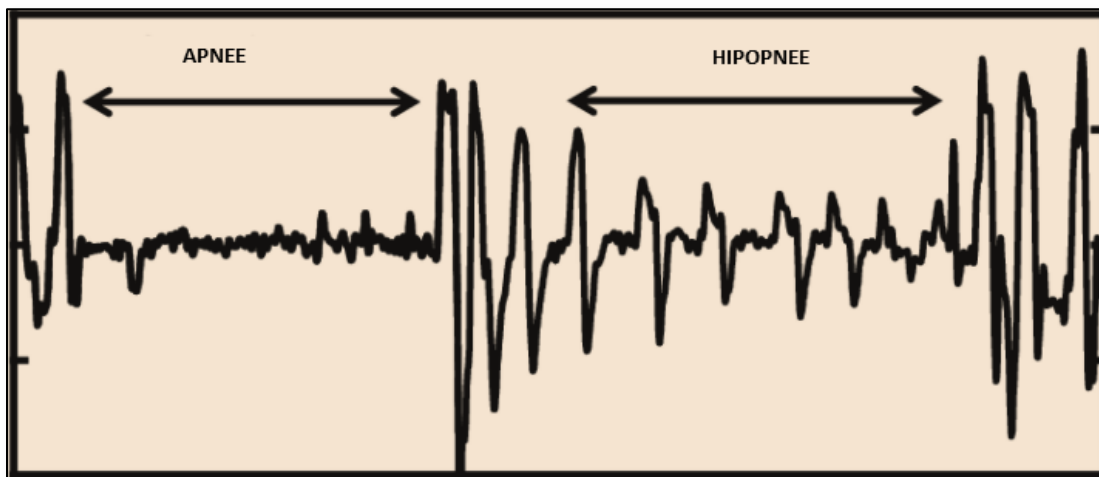
PARTEA GENERALĂ

1. Sindromul obstructiv de apnee în somn

2.1. Definiție

Sindromul obstructiv de apnee în somn este o patologie multifactorială, cronică, progresivă, reprezentând cea mai frecventă tulburare respiratorie din timpul somnului, o afecțiune heterogenă responsabilă pentru o gamă largă de comorbidități, cu impact major asupra mortalității. Actual, sindromul este definit prin episoade repetate de oprire sau reducere a fluxului aerian la nivelul gurii și nasului, fenomen cauzat de colapsul parțial sau complet al căilor aeriene superioare, modificări ce au loc în timpul somnului ca și consecință a pierderii tonusului musculaturii faringiene. Apneea reprezintă un eveniment respirator cu durata mai mare sau egală cu 10 secunde și constă în reducerea fluxului de bază cu mai mult de 90%, iar hipopneea este definită printr-o reducere a fluxului respirator cu mai mult de 30% (până la 90%), pentru o durată de cel puțin 10 secunde și este însoțită de o desaturare de cel puțin 4% (Figura 5).

Figura 5. Reprezentarea grafică a evenimentelor respiratorii



2.1.1. Studiul somnului

SASO ar trebui suspectat în cazul fiecărui individ care prezintă somnolență diurnă excesivă, sforăit, senzație de sufocare în somn sau apnei semnalate de anturaj, în mod special, atunci când asociază factori de risc pentru această condiție, precum obezitate, sex masculin sau vârsta peste 50 de ani. Identificarea SASO nu se poate realiza exclusiv clinic [50], de aceea, toți pacienții cu

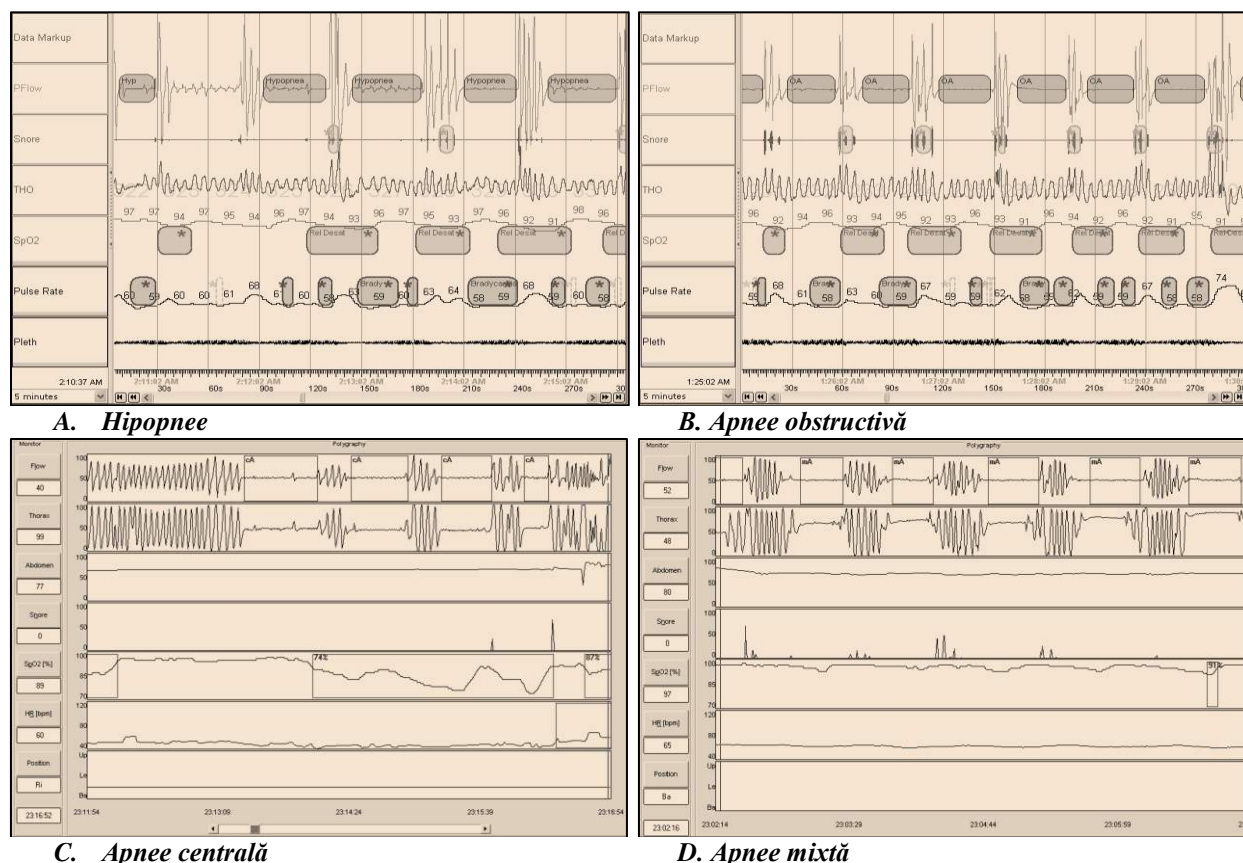
această suspiciune necesită o evaluare obiectivă efectuată cu ajutorul instrumentelor de diagnostic folosite în somnologie și care cuprind teste multiparametrice ce realizează studiul somnului și care sunt reprezentate de poligrafie cardio-respiratorie și polisomnografie.

Poligrafia cardio-respiratorie (PG) este investigația ce poate fi utilizată în studiul somnului pentru evaluarea diagnosticului de sindrom de apnee în somn, identificând evenimente respiratorii de tipul hipopneei și apneei centrale, obstructive sau mixte (Figura 9).

Polisomnografia (PSG) este investigația somnului ce cuantifică mulți parametri electrofiziologici, fiind considerată examinarea “gold standard” în diagnosticul SASO. Aceasta este utilizată atât pentru identificarea sindromului, cât și pentru evaluarea altor patologii ale somnului care pot coexista [51].

Principalul obiectiv în identificarea SASO și definirea severității sindromului îl constituie determinarea indicelui apnee-hipopnee. Acest indicator este reprezentat de numărul de evenimente respiratorii, respectiv apnei și hipopnei, care apar într-o oră de somn. Deși în literatură sunt descrise diverse niveluri prag ale severității SASO, în mod tipic, considerăm SASO ușor atunci când valoarea indicelui apnee-hipopnee este cuprins în intervalul $5 - < 15$ evenimente/oră, SASO moderat atunci când parametrul indice apnee-hipopnee are o valoare cuprinsă în intervalul $15 - 30$ evenimente/oră și SASO sever atunci când există mai mult de 30 de evenimente respiratorii într-o oră de somn (Tabel 3).

Figura 9. Poligrafie cardio-respiratorie : aspectul evenimentelor respiratorii



CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Ipoteza de lucru/obiective

Sindromul obstructiv de apnee în somn reprezintă o patologie complexă cu o prevalență în creștere în ultimele decade care impactează morbi-mortalitatea, având consecințe multisistemice și implicând costuri ridicate atât în ceea ce privește diagnosticul cât și terapia. Cu toate acestea, este, încă, o entitate mult subdiagnosticată și, implicit, subtratată, de aceea, lucrarea de față are ca principal scop identificarea factorilor predictivi ai sindromului obstructiv de apnee în somn și corelarea acestora cu severitatea sindromului.

Obiectivul secundar este de a dezvolta modele predictive ce ar putea identifica subiecții cu risc crescut de a dezvolta SASO, ajutând, astfel, la prioritizarea pacienților la studiul somnului și contribuind la un diagnostic și tratament precoce.

2. Metodologie generală

Pentru a îndeplini obiectivele propuse am efectuat o cercetare ce a înglobat trei studii realizate în cadrul unui eșantion populațional ce a cuprins indivizi nou diagnosticați cu Sindrom obstructiv de apnee în somn prin poligrafie cardio-respiratorie, investigați în cadrul Laboratorului de Somnologie și în cadrul Clinicii ORL ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța.

Pacienții au fost înrolați în studiu consecutiv, în funcție de momentul prezentării și investigării în cadrul Laboratorului de Somnologie și având în vedere criteriile de selecție. Cercetarea s-a desfășurat pe o perioadă de 48 luni, în intervalul octombrie 2015 – septembrie 2019.

Pentru a fi incluși în cercetare, subiecții cohorței studiate au îndeplinit următoarele criterii de includere:

- Vârstă peste 18 ani
- $IAH \geq 15$ evenimente/h
- SASO nou diagnosticat
- Posibilitatea parcurgerii tuturor parametrilor urmăriți în cadrul cercetării
- Semnarea consimțământului informat

Pacienții care nu au fost înrolați în cercetare au întrunit cel puțin unul dintre următoarele criterii de excludere din studiu:

- Vârstă sub 18 ani
- $IAH < 15$ evenimente/h
- Diagnosticul unei alte patologii a somnului
- SASO cunoscut
- Istoric de utilizare CPAP/BiPAP

- Existența patologiilor de tipul: diabet zaharat tip1, dislipidemie familială
- Patologie din sfera psihiatrică, neurologică sau alți factori care nu au permis aplicarea diverselor teste folosite în cadrul studiului
- Sarcina
- Refuzul pacientului de a semna consimțământul informat

Datele statistice au fost prelucrate utilizând programele IBM SPSS Statistics versiunea 27 și Microsoft Excel 2010. Pentru evaluarea datelor și testarea ipotezelor de lucru am folosit teste statistice parametrice și neparametrice. Semnificația statistică a fost luată în considerare atunci când valoarea p a fost mai mică de 0,05.

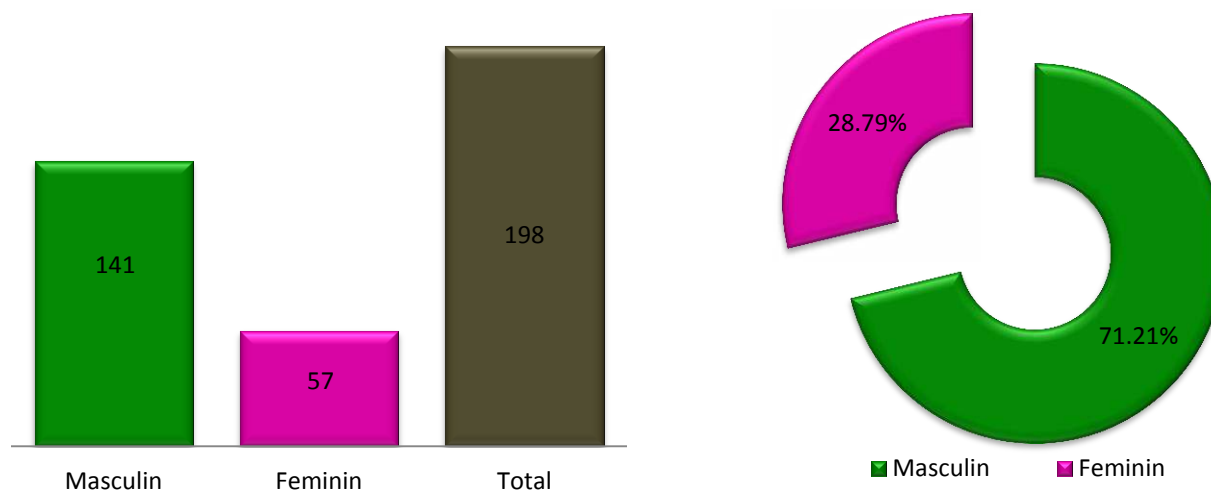
3. Studiul 1 – Caracterizarea lotului de studiu prin definirea parametrilor demografici, clinici, antropometrici și poligrafici

Obiectivul acestui studiu a fost de a defini caracteristicile pacienților cu SASO, identificând fenotipurile de prezentare clinică utilizând instrumente simple și standardizate de evaluare la o cohortă de pacienți nou diagnosticați cu patologia obstructivă a somnului. Caracterizarea populației coortei de lucru s-a efectuat printr-un studiu observațional, analitic, prospectiv.

Lotul de studiu a cuprins 198 pacienți, repartizați în funcție de gen, astfel (figura 2):

- 141 de pacienți de gen masculin (71.21%)
- 57 de pacienți de gen feminin (28.79%)

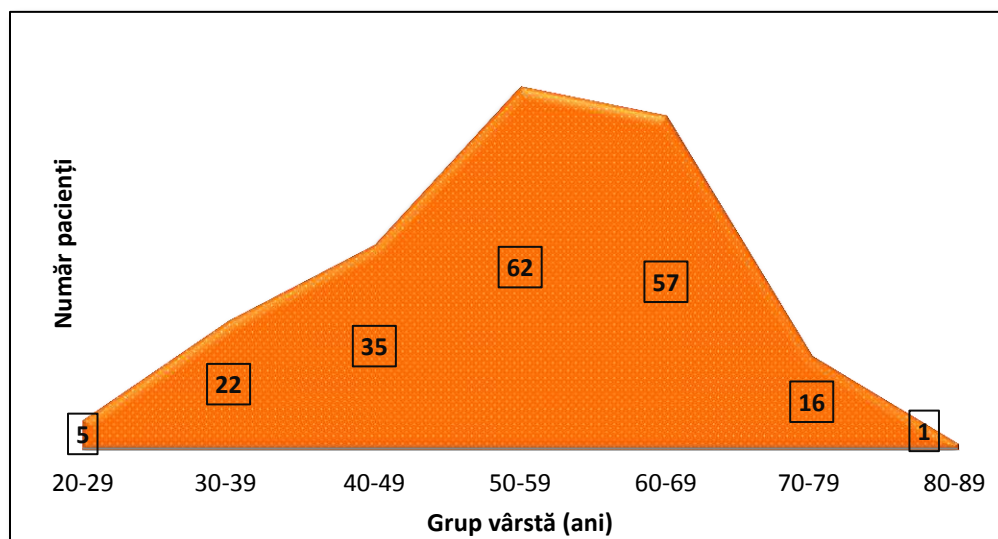
Figura 2. Repartiția pacienților din lotul de studiu în funcție de gen



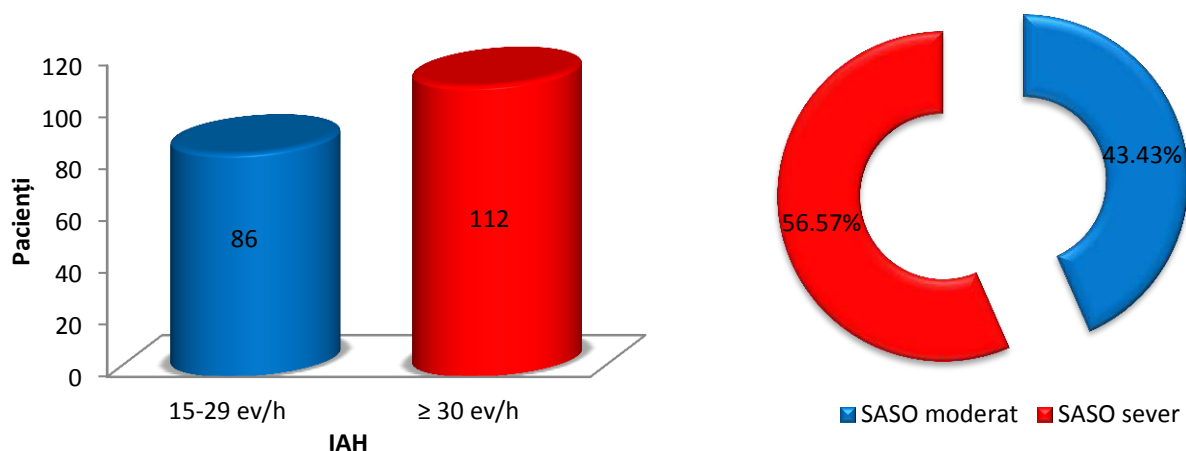
Vârstele pacienților înrolați în studiu au fost cuprinse între 25-82 ani, vârsta medie a lotului de studiu fiind 53.87 ani, respectiv, deviația standard fiind 11.60 ani. (Tabel 2)

Tabelul 2. Vârstele minimă, maximă, medie și deviația standard pentru lotul studiat.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Vârstă (ani)	198	25	82	53.87	11.601

Figura 3 . Distribuția pacienților din lotul de studiu raportată pe grupe de vârstă

Se constată că, din totalul celor 198 pacienți cuprinși în grupul de lucru, 86 pacienți (43.43%) au fost diagnosticați cu SASO formă moderată iar 112 pacienți (56.57%) au fost diagnosticați cu SASO formă severă. (Figura 9).

Figura 9. Repartiția pacienților din lotul de studiu în funcție de valoarea IAH

În ceea ce privește IAH la nivelul întregului grup, acesta a variat în intervalul 15.2 – 110 evenimente/h și a avut o valoare medie de 38.55 evenimente/h cu o deviație standard de 20.29 evenimente/h. (Tabelul 10)

Tabelul 10. Valorile minimă, medie, maximă și deviația standard a IAH-ului

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
IAH (evenimente/h)	198	15.2	110.0	38.552	20.2962

4. Studiul 2 – Determinarea prevalenței comorbidităților într-o populație nou diagnosticată cu SASO și evaluarea corelațiilor dintre patologia obstructivă a somnului și patologii asociate

În studiul nostru am urmărit interrelația SASO – comorbidități, având următoarele obiective:

- determinarea prevalenței patologiei cardiovasculare într-o populație nou diagnosticată cu SASO
- determinarea prevalenței patologiei metabolice într-o populație nou diagnosticată cu SASO
- determinarea prevalenței patologiei ORL într-o populație nou diagnosticată cu SASO
- corelarea prezenței patologiilor asociate cu parametri demografici, antropometrici, poligrafici

4.4.1. Patologia cardiovasculară

În ceea ce privește patologia cardiovasculară, am analizat prezența hipertensiunii arteriale și a fibrilației atriale în relație cu parametrii demografici și poligrafici ai pacienților înrolați în cercetare.

Figura 50. Frecvența HTA la nivelul lotului studiat

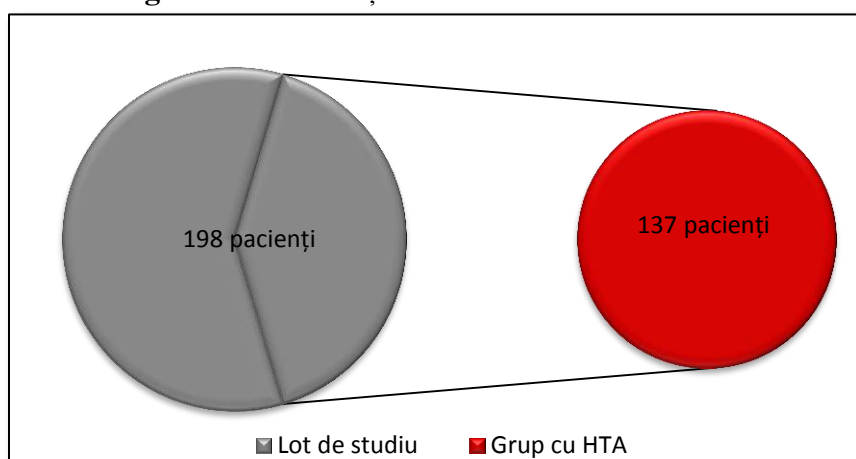
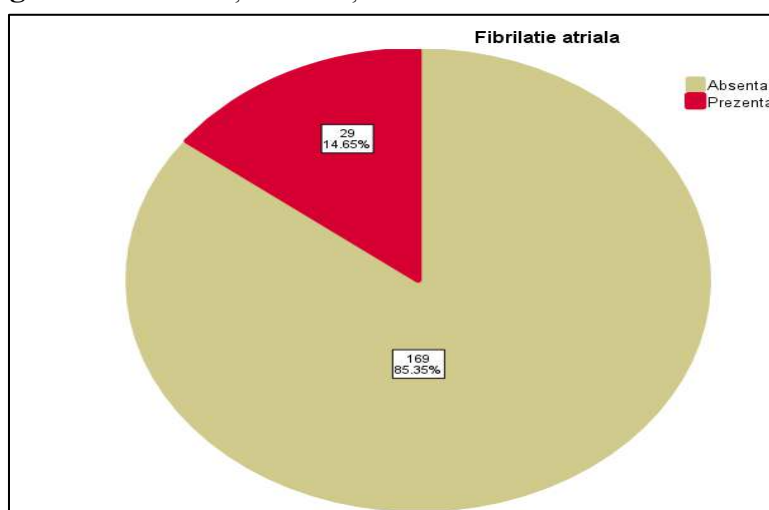
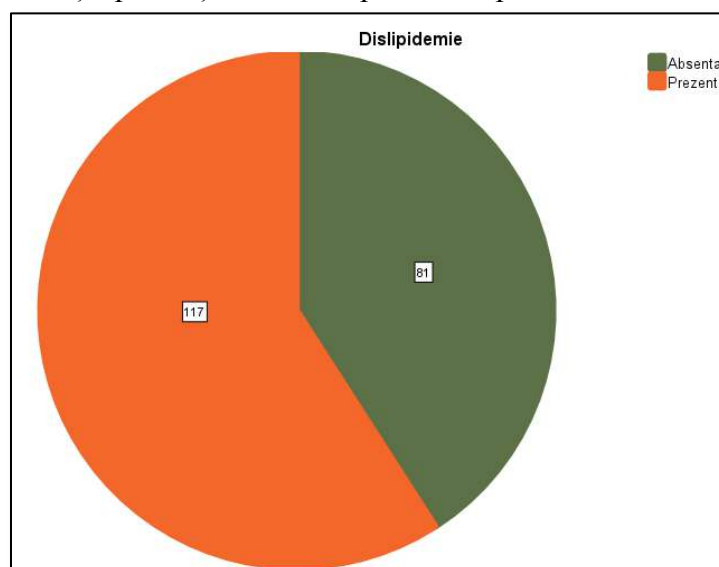


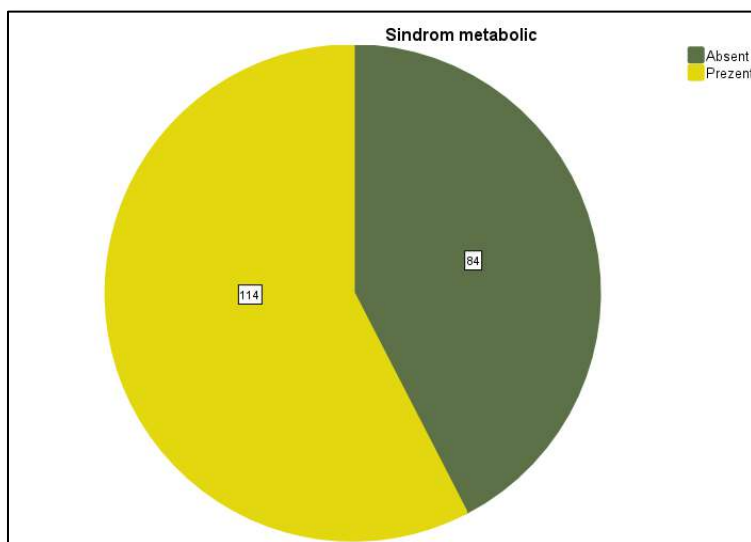
Figura 55. Frecvența Fibrilației atriale la nivelul lotului de studiu

4.4.2. Patologia metabolică

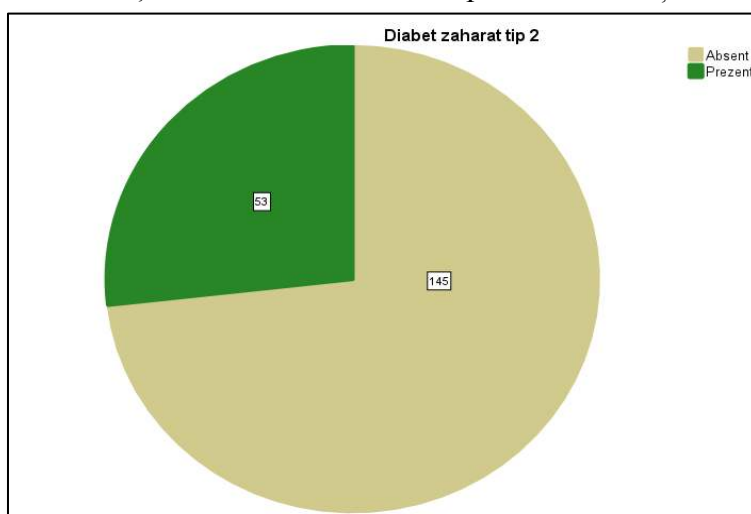
Dislipidemia cunoscută sau nou diagnosticată, reprezentată de hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie sau condiții mixte, a fost identificată la 117 pacienți (59.10%) din cei 198 subiecți ai lotului studiat (Figura 59).

Figura 59. Distribuția pacienților cu Dislipidemie raportată la nivelul lotului de studiu

Sindromul metabolic a fost identificat la 114 pacienți (57.6%) din totalul celor 198 subiecți ai cohorței de studiu. (Figura 62).

Figura. 62 Frecvența Sindromului metabolic în cadrul lotului de studiu

Cercetarea a urmărit și prezența Diabetului zaharat de tip 2 cunoscut sau nou diagnosticat în cadrul lotului de studiu. Această afecțiune a fost identificată în cazul a 53 pacienți (26.8%) din totalul celor 198 subiecți ai grupului. (Figura 66)

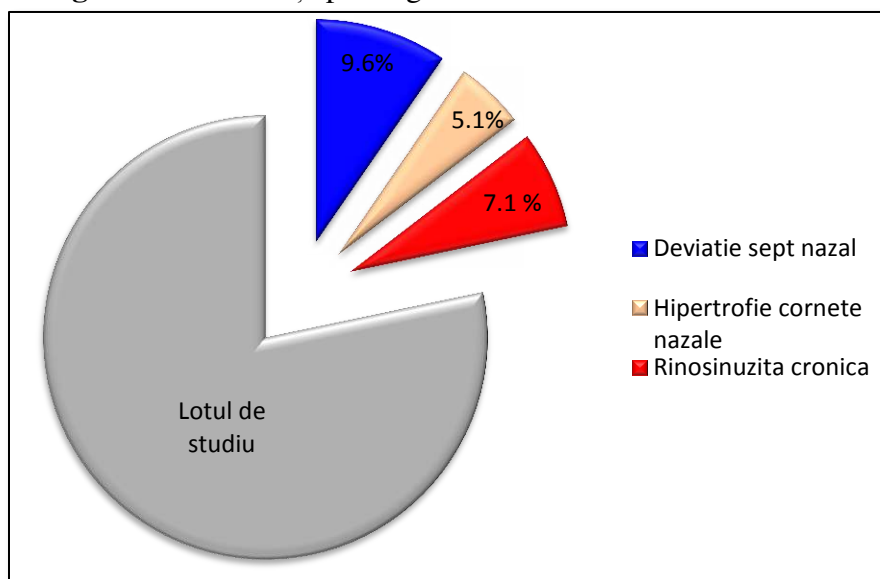
Figura 66. Frecvența Diabetului zaharat de tip 2 la nivelul eșantionului studiat

4.4.3. Patologia ORL

În ceea ce privește lotul de cercetat, dintre cei 198 pacienți înrolați în studiu, pentru 43 pacienți (21.71%) au fost identificate patologii ORL (Tabelul 90, Figura 70).

Tabelul 90. Frecvența patologiei ORL la nivelul lotului de studiu

		Frequency	Percent
Valid	Hipertrofie cornete nazale inferioare	10	5.1%
	Rinosinuzită cronică	14	7.1%
	Deviație sept nazal	19	9.6%
	Absent	155	78.3%
	Total	198	100.0%

Figura 70. Frecvența patologiei ORL la nivelul lotului de studiu

5. Studiul 3 – Dezvoltarea unor modele predictive în vederea facilitării - diagnosticului SASO pe baza variabilelor cercetate

Cercetarea a urmărit corelația parametrilor analizați în cadrul studiilor prospective descrise anterior, respectiv, Studiul 1 și Studiul 2, precum, variabilele clinice, fizice, măsurători antropometrice și comorbidități cu nivelul indicelui de apnee hipopnee, fiind utilizați numai parametrii cu semnificație statistică (Tabel 98). Totodată, trebuie menționat faptul că variabile cercetate au importante limitări în ceea ce privește predictibilitatea sindromului atunci când sunt utilizate izolat, însă, pot constitui o metodă de diagnostic cost – eficientă și utilă, atunci când sunt grupate într-un model, acest amendament reprezentând premisa studiului propus.

Tabel 98. Corelații IAH - variabile demografice, antropometrice, clinice și comorbidități raportate la nivelul lotului de studiu și diferențiat pe sexe

Variabile	Cohortă de studiu	Bărbați	Femei
	P	P	P
IMC	0,000	0,000	0,001
CG	0,001	0,000	0,02
CT	0,000	0,000	0,001
Raport talie/șold	0,01	0,01	0,01
ESS	0,000	0,000	0,000
Clasa Mallampati	0,000	0,000	0,000
HTA	0,000	0,000	0,000
SM	0,000	0,000	0,000

Așadar, am aplicat statistica multivariată pentru a evalua predictorii semnificativi ai severității SASO. Valorile coeficienților modelului de regresie liniară multiplă au fost utilizate pentru a elabora o formulă predictivă a IAH – ului atât la nivelul întregului grup, cât și diferențiat pe sexe, iar ecuația obținută am testat-o retrospectiv în cadrul eșantionului studiat. Ulterior, am construit curbele ROC pentru a testa sensibilitatea și specificitatea modelelor rezultate.

5. Concluzii

- Caracteristicile SASO au diferit în funcție de genul subiecților, putându-se contura diferite fenotipuri clinice. Astfel, populația de gen feminin a fost diagnosticată mai frecvent după decada a 5 a , nivelurile IAH au fost mai reduse și au raportat mai frecvent simptome. În contrast, populația de gen masculin a prezentat forme mai severe de boală și au avut indici antropometrici mai însemnați.
- Este necesară creșterea gradului de conștientizare asupra sindromului, deoarece debutul simptomatologiei este insidios, majoritatea pacienților, fie prezintă simptome cu câțiva ani anterior diagnosticului, fie există pacienți la care sindromul prezintă expresie clinică doar în momentul apariției consecințelor multisistemice.
- Numărul comorbidităților crește odată cu severitatea patologiei obstructive a somnului, fenomen ce prezintă implicații bidirecționale.
- Determinarea predictorilor sindromului obstructiv de apnee în somn și elaborarea formulelor de screening bazate pe componente elementare (anamneză, istoric medical, examen fizic) care nu implică costuri suplimentare, duce la identificarea subiecților susceptibili de a avea SASO crescând, astfel, rata diagnosticului sindromului cu scopul îmbunătățirii calității vieții indivizilor afectați.
- Sancțiunea terapeutică este imperios necesară pentru toți pacienții indiferent de severitatea patologiei obstructive a somnului, întrucât, absența terapiei duce la apariția complicațiilor.
- Prevalența în creștere a SASO ridică probleme de sănătate publică cu impact epidemiologic răsunător, așadar, este necesară creșterea gradului de educație cu privire la această patologie conturându-se nevoia identificării modalităților alternative de screening al pacienților cu risc crescut de a dezvolta sindromul

REFERINȚE

1. Schulz, Hartmut, and Piero Salzarulo. "The Development of Sleep Medicine: A Historical Sketch." *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* vol. 12,7 1041-52. 15 Jul. 2016.
2. ERS Handbook of Respiratory Sleep Medicine Edited by Anita K. Simonds and Wilfried de Backer, 2012.
3. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CĂ, et al. Sleep deprivation în the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep*, 1989;12:68-87.
5. ERS Monograph of Obstructive sleep apnea Edited by Ferran Barbe and Jean-Louis Pepin, 2015, Published by European Respiratory Society
49. Grover M, Mookadam M, Chang YH, Parish J , Validating the Diagnostic Accuracy of the Sleep Apnea Clinical Score for Use în Primary Care Populations. *Mayo Clin Proc.* 2016 Apr;91(4):469-76.
50. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG, Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline, *J Clin Sleep Med.* 2017
51. Ross SD, Sheinhait IA, Harrison KJ, et al., Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea, *Sleep*, 2000; 23:519-532.
52. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association, Practice parameters for the use of portable recording în the assessment of obstructive sleep apnoea., *Sleep*, 1994; 17:372-377
53. Indications for Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee, Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures, *Sleep*, 1997; 20:406-422
54. Singh M, Chin KJ, Chan VW, Wong DT, Prasad GA, Yu E. Use of sonography for airway assessment: an observational study. *J Ultrasound Med.* 2010;29:79–85.
55. Prasad A, Yu E, Wong DT, Karkhanis R, Gullane P, Chan VW. Comparison of sonography and computed tomography as imaging tools for assessment of airway structures. *J Ultrasound Med.* 2011;30:965–972.
56. Abdallah FW, Yu E, Cholvisudhi P, et al. Is ultrasound a valid and reliable imaging modality for airway evaluation?: an observational computed tomographic validation study using submandibular scanning of the mouth and oropharynx. *J Ultrasound Med.* 2017;36:49–59.
57. Shu C-C, Lee P, Lin J-W, et al. The use of sub-mental ultrasonography for identifying patients with severe obstructive sleep apnea. Yung W, ed. *PLoS One.* 2013;8:e62848.
58. Singh M, Tuteja A, Wong DT, Goel A, Trivedi A, Tomlinson G, Chan V. Point-of-Care Ultrasound for Obstructive Sleep Apnea Screening: Are We There Yet? A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2019 Dec;129(6):1673-1691.