

Hiperurykemia u kobiet chorych na obturacyjny bezdech senny

Hyperuricaemia in females with obstructive sleep apnoea

Robert Pływaczewski¹, Michał Bednarek², Luiza Jonczak², Dorota Górecka², Paweł Śliwiński¹

¹- Z Zakładu Diagnostyki i Leczenia Niewydolności Oddychania, Kierownik: prof. dr hab. med. Paweł Śliwiński

²- Z II Kliniki Chorób Płuc, Kierownik: prof. dr hab. med. Dorota Górecka
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Summary: The aim of our study was to assess serum uric acid (UA) in a large group of females with OSA before treatment (normal UA value is from 2.4 to 5.7 mg/dL). We studied 105 consecutive females (73,3% without estrogen activity), mean age 58.5±9.9 years, mean BMI = 33.3±8.2 kg/m² with OSA (mean AHI = 35.6±21.5, mean overnight SaO₂=89±6.3%). We divided patients in two groups: 1st with hyperuricaemia - UA>5.7mg/dL (53pts, 50.5%) and 2nd with normouricaemia - UA ≤ 5.7mg/dL (52pts, 49.5%). Concentration of serum uric acid was similar in females with and without estrogen activity. Subjects with hyperuricaemia had significantly higher BMI (p<0,001), lower mean SaO₂ (p<0,01) and spent more time in desaturation below 90% (p<0,01). This group had lower FVC, FEV₁ i PaO₂ (p < 0,001), higher PaCO₂ (p <0,01) and morning glucose (p <0,001). Females with OSA and hyperuricaemia presented higher prevalence of systemic hypertension (p < 0,001), coronary artery disease (p < 0,05), diabetes (not significant) and COPD (p < 0,05). Multiple regression analysis revealed relation between serum uric acid, BMI and arterial hypertension.

Conclusions: Hyperuricaemia is frequent in females with OSA. Increased UA levels were related especially to obesity and arterial hypertension. Lower: overnight SaO₂, FVC, FEV₁, PaO₂ and higher glucose concentration and PaCO₂ may play role in developing of hyperuricaemia.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 159:165

Key words: Obstructive sleep apnoea, uric acid, females, PSG, cardiovascular diseases, diabetes, COPD, estrogen activity

Wstęp

Kobiety rzadziej niż mężczyźni chorują na obturacyjny bezdech senny (OBS). Wyniki pierwszych prac klinicznych (badania z podejrzeniem OBS) sugerowały, że choroba występuje 10 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet (24). Ostatnie badania epidemiologiczne, wykonane w licznych grupach ujawniły, że choroba występuje tylko od 2 do 4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet (2,18,25,26). Wyniki badań polskich są podobne. W „grupie klinicznej” (1657 badanych z OBS zakwalifikowanych do leczenia CPAP w Instytucie Gruźlicy) chorobę rozpoznano sześciokrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. W badaniu epidemiologicznym (676 dorosłych mieszkańców Warszawy) – OBS rozpoznano 3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet (16). Wśród kobiet OBS najczęściej rozpoznawany jest w siódmej dekadzie życia (2,15) i jest związany z otyłością i menopauzą.

Bixler i wsp. (2) oceniali częstość występowania zaburzeń oddychania w czasie snu w populacji ogólnej w przedziale wieku od 20 do 100 lat, szczególnie kładąc nacisk na subpopulację kobiet. Spośród 12219 kobiet i 4364 mężczyzn do badania

polisomnograficznego (PSG) wybrano 1000 kobiet i 741 mężczyzn. Na podstawie polisomnografii i objawów dziennych rozpoznano OBS u 3,9% mężczyzn i 1,2% kobiet.

Dancey i wsp. (5) wykonali PSG u 1315 kobiet, w tym 797 w okresie przed menopauzą (< 45 r. ż.) i 518 w okresie menopauzy (> 55 r. ż.). Bezdech senny (AHI >10) rozpoznano u 47% kobiet w okresie menopauzy, w porównaniu do 21% w grupie przed menopauzą (p<0,0001). Badane, które były w okresie menopauzy, miały znamienne wyższe AHI (17,9±0,9) w porównaniu z kobietami z zachowaną aktywnością estrogenową (8,7±0,6; p<0,0001). Zaburzenia oddychania w czasie snu (ZOCS) w grupie kobiet w okresie menopauzy były związane z większym wskaźnikiem BMI (32,2±0,4 kg/m²) i większym obwodem szyi (37,1±0,2 cm) w porównaniu do kobiet w okresie przed menopauzą (BMI = 30,2±0,4 kg/m²; p <0,0001, obwód szyi = 35,8±0,2 cm; p <0,0001).

Podobnie jak OBS podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy (hiperurykemia) związane jest z otyłością (3,13,14) oraz zespołem metabolicznym (hiperinsulinemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze) (3,23,29). Poza tym

hiperurykemia jest czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca (10), udaru mózgu (11) oraz nadciśnienia tętniczego (9) – chorób, które są również powikłaniami obturacyjnego bezdechu sennego.

Związki OBS i hiperurykemii z otyłością, zespołem metabolicznym oraz chorobami sercowo-naczyniowymi wpłynęły na podjęcie próby oceny zależności pomiędzy OBS i stężeniem kwasu moczowego w surowicy u kobiet zakwalifikowanych do leczenia aparatem CPAP.

Material i metody

Do badania zakwalifikowano 105 kobiet kolejno badanych w kierunku OBS u których potwierdzono chorobę i zakwalifikowano je do leczenia stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (CPAP). Kryterium rozpoznania OBS u tych osób był AHI/RDI > 10 i objawy senności dziennej (punktacja w skali senności Epworth >9).

Rozpoznanie choroby ustalano na podstawie polisomnografii (PSG) wykonanej za pomocą aparatu Somnostar α (Sensormedics, USA) lub badania ograniczonego wykonanego aparatem PolyMesam (MAP, Niemcy).

Po badaniu PSG analizowano stadia i fazy snu zgodnie z kryteriami Rechtschaffen'a i Kalesa (17) oceniając kolejne 30 sekundowe odcinki badania (rejestracja elektroencefalogramu, elektromiogramu i elektrookulogramu). Drugim elementem badania PSG była analiza zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) – bezdechów i spłyceń oddychania. Bezdech definiowano jako przerwanie przepływu powietrza trwające 10 lub więcej sekund. Spłycecie oddychania (hypopnoe) rozpoznawano, jeśli amplituda oddychania zmniejszyła się, o co najmniej 50% w stosunku do oddychania prawidłowego, przez ≥ 10 sekund i towarzyszyło jej obniżenie wysycenia krwi tętniczej tlenem o co najmniej 4% w stosunku do poziomu wyjściowego (20). Bezdechy i spłycecia oddychania klasyfikowano jako obturacyjne, mieszane i centralne (rejestracja: przepływu powietrza, ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha, wysycenia krwi tętniczej tlenem, chrapania). Wyznacznikiem nasilenia ZOCS był wskaźnik AHI (1).

Aparatem Polymesam (3 grupa wg ASDA – 7 kanałów) rejestrowano: przepływ powietrza przez drogi oddechowe, chrapanie, czynność serca, ruchy oddechowe klatki piersiowej i brzucha, pozycję ciała i wysycenie krwi tętniczej tlenem. Wskaźnik zaburzeń oddychania – RDI (respiratory disturbances index) odpowiadał liczbie epizodów oddechowych przypadających na godzinę rejestracji badania (brak oceny faz i stadiów snu). Utleńowanie krwi badanych za pomocą aparatu Polymesam oceniano podobnie jak podczas pełnej polisomnografii (pomiar średniego i minimalnego wysycenia krwi tętniczej oraz ocena czasu spędzonego w niedotlenieniu nocnym – T90 – $\text{SaO}_2 < 90\%$).

Do badania PSG/Polymesam pacjentów kwalifikowano w oparciu o zebrany wywiad i badanie przedmiotowe. Główną składową wywiadu był rozbudowany kwestionariusz dotyczący chrapania, bezdechów, objawów zmęczenia i nadmiernej senności dziennej (skala senności Epworth).

Poza tym zwracano uwagę na obecność, sposób i skuteczność leczenia takich chorób jak: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc. Istotne znaczenie miały wywiady dotyczące występowania chorób laryngologicznych w przeszłości oraz aktualnie stwierdzane zaburzenia drożności nosa i gardła oraz wskaźnik masy ciała (prawidłowa masa ciała – BMI 20-25 kg/m^2 , nadwaga – BMI > 25 kg/m^2 i <30 kg/m^2 , otyłość – BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Stężenie kwasu moczowego (KM) w surowicy oceniano metodą enzymatyczną we krwi pobranej rano na czczo (przed rozpoczęciem leczenia aparatem CPAP). Prawidłowe stężenie kwasu moczowego w surowicy u kobiet mieściło się w przedziale od 2,4 do 5,7 mg/dL . U wszystkich badanych wykonywano badanie spirometryczne, gazometrię krwi tętniczej oraz pomiary stężenia glukozy, cholesterolu i trójglicerydów w surowicy.

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, cukrzycy, POChP poza wywiadem ustalano na podstawie: odpowiednio – bieżących pomiarów ciśnienia krwi, zapisu ekg, wartości glikemii i wyników badania spirometrycznego.

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki analizowano za pomocą programu statystycznego Statistica 5.0. Wyniki badań przedstawiono jako średnie i odchylenie standardowe. Związki pomiędzy zmiennymi oceniano za pomocą korelacji Pearsona, określając ich moc (r) i siłę (p) oraz analizy regresji wielokrotnej. Różnice pomiędzy badanymi parametrami w wyłonionych podgrupach chorych oceniano za pomocą testu t-Studenta. Porównania różnych grup zmiennych typu jakościowego wykonywano za pomocą testu χ^2 Pearsona lub jego modyfikacji (poprawki Yatesa i Fishera) dla grup o mniejszych liczebnościach.

Wyniki

Zbadano 105 kobiet w średnim wieku $58,5 \pm 9,9$ lat, które charakteryzowały się otyłością (średni BMI – $33,3 \pm 8,2 \text{ kg/m}^2$) i ciężką postacią OBS. BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ miało 65 badanych (61,9%). Średni wskaźnik bezdechów i spłyceń oddychania – AHI/RDI wynosił $35,6 \pm 21,5$. Średnie wysycenie krwi tętniczej tlenem w nocy było równe $89 \pm 6,3\%$. Ponad 40% czasu snu badane osoby spędzały w niedotlenieniu nocnym (T90 = $42 \pm 35,8\%$), najniższe wysycenie krwi tętniczej tlenem w nocy wynosiło $73,2 \pm 12,5\%$. Średni wynik skali senności Epworth wynosił $10,4 \pm 5,3$ punktów (norma ≤ 9).

Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy w badanej grupie było podwyższone i wynosiło ($6 \pm 1,6 \text{ mg}\%$). Średnie stężenie glukozy (na czczo) było prawidłowe i wynosiło $102,9 \pm 25,3 \text{ mg}\%$. Stężenie całkowitego cholesterolu było podwyższone ($223,7 \pm 40,3 \text{ mg}\%$) a stężenie trójglicerydów było na górnej granicy normy ($159,8 \pm 64,4 \text{ mg}\%$).

Średnie wartości parametrów spirometrycznych były prawidłowe. Natężona pojemność życiowa

(FVC) wynosiła $2,7 \pm 0,7$ L ($102,5 \pm 23,4$ %N), natężona objętość wydechowa, pierwszosekundowa (FEV_1) = $2,1 \pm 0,5$ L ($94,3 \pm 22,7$ %N), FEV_1 %FVC = $70,4 \pm 14,6$ %. Wartości PaO_2 , $PaCO_2$ w spoczynku, w czasie czuwania były prawidłowe i wynosiły odpowiednio – $70,7 \pm 11$ mmHg, $41 \pm 4,9$ mmHg.

Ponad połowa badanych kobiet chorowała na nadciśnienie tętnicze (60 osób, 57,1%). Co trzecia pacjentka miała chorobę niedokrwienną serca (34 badane, 32,4%). Rozpoznanie cukrzycy (najczęściej insulinoniezależnej) ustalono u 21 badanych (20%). Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) rozpoznano u 10 chorych (9,5%).

Zdecydowana większość badanych kobiet była w okresie menopauzy – 77 osób (73,3%) (E-). Do grupy o zachowanej aktywności estrogenowej (E+) (kobiety spontanicznie miesiączkujące lub stosujące HTZ) należało 28 badanych (26,7%). Porównanie grup E+ i E- przedstawiono w tabeli 1.

Chore na OBS wykazujące aktywność estrogenową miały znacznie wyższy BMI ($p < 0,05$) i AHI ($p < 0,01$) oraz niższe średnie SaO_2 ($p < 0,05$) w porównaniu z badanymi w okresie menopauzy. W grupie (E+)- 71,4% badanych (20 kobiet) miało BMI ≥ 30 kg/m², w grupie (E-) BMI ≥ 30 kg/m² stwierdzono

u 45 osób (58,4%) ($p = 0,22$). Czas T90 był dłuższy a minimalne SaO_2 było niższe w grupie E+ jednak różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego. Obydwie grupy nie różniły się istotnie wskaźnikami metabolicznymi i gazometrycznymi, czynnością płuc ani występowaniem chorób współistniejących.

Stężenie kwasu moczowego (KM) w surowicy najlepiej korelowało ze wskaźnikiem masy ciała – BMI ($r = 0,61$; $p < 0,0001$) (w grupie z BMI ≥ 30 kg/m² i w grupie z BMI < 30 kg/m² stężenie kwasu moczowego wynosiło odpowiednio $6,5 \pm 1,7$ mg% i $5,3 \pm 1,3$ mg%; $p < 0,01$). Poza tym stwierdzono ujemną korelację między stężeniem kwasu moczowego i PaO_2 mierzonym w ciągu dnia – $r = -0,55$; $p < 0,0001$. $PaCO_2$ mierzone w okresie czuwania również korelowało ze stężeniem KM w surowicy – $r = 0,49$; $p < 0,001$. Ujemne korelacje o podobnej sile ($r = -0,48$; $p < 0,0001$) ujawniono pomiędzy FVC i FEV_1 oraz kwasem moczowym. Dodatnią korelację stwierdzono między stężeniami KM i glukozy ($r = 0,47$; $p < 0,0001$). Związki pomiędzy utlenowaniem w czasie snu i porannym stężeniem kwasu moczowego potwierdziły korelacje: dodatnia z czasem T90 ($r = 0,45$; $p < 0,0001$) i ujemna ze średnim SaO_2 ($r = -0,44$; $p < 0,0001$). Korelacja

Tabela I. Charakterystyka kobiet chorych na OBS z zachowaną aktywnością estrogenową (grupa E+) oraz bez aktywności estrogenowej (grupa E-).

Table I. Characteristics of females with OSA and estrogen activity (group E+) and without estrogen activity (group E-).

Zmienna/variable	Grupa E-/ Group E- N=77	Grupa E+/ Group E+ N=28	P
Wiek/Age (lat/years)	62,5±8	47,4±5	P<0,001
BMI (kg/m ²)	32±6,5	37,1±10,9	P<0,05
AHI/RDI (n/h)	31,7±13,3	46,3±27,8	P<0,01
SaO_2 śr/Mean SaO_2 (%)	89,8±4,8	86,5±9	P<0,05
SaO_2 min./Lowest SaO_2 (%)	74,3±11,7	70,2±11,7	NS
T 90 (%)	38,5±37,8	52,2±36,5	NS
Skala Senności Epworth/Epworth Sleepiness Score (punkty/points)	10,1±5,4	10,9±5	NS
Kwas moczowy/Serum uric acid (mg%)	5,9±1,5	6,3±2	NS
Cholesterol (mg%)	231,2±38,8	198,1±36,5	NS
Trójglicerydy/Triglycerides (mg%)	152,5±59,2	181,7±77,7	NS
Glukoza/Glucose (mg%)	102,5±22,3	104±32,9	NS
FVC (L)	2,7±0,4	2,8±0,6	NS
FEV_1 (L)	2±0,5	2,2±0,7	NS
FEV_1 %FVC (%)	70,3±9,8	70,9±11,2	NS
PaO_2 (mmHg)	71,3±9,8	68,9±13,8	NS
$PaCO_2$ (mmHg)	40,4±4	42,6±6,7	NS
Nadciśnienie Tętnicze/Arterial Hypertension (N/%)	43 (55,8%)	17 (60,7%)	NS
Choroba Niedokrwienna Serca/ Coronary Artery Disease (N/%)	27 (35,1%)	7 (25%)	NS
Cukrzyca/ Diabetes (N/%)	14 (18,2%)	7 (25%)	NS
POChP/COPD (N/%)	7 (9,1%)	3 (10,7%)	NS

między wartością AHI i stężeniem KM była zdecydowanie słabsza ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Ocena związków pomiędzy stężeniem kwasu moczowego i innymi zmiennymi biochemicznymi nie ujawniła innych istotnych statystycznie korelacji. Wartość stężenia KM korelowała również z obecnością nadciśnienia tętniczego ($r = 0,39$; $p < 0,001$), cukrzyca ($r = 0,4$; $p < 0,01$) i POChP ($r = 0,24$; $p < 0,05$).

Analiza regresji wielokrotnej wykazała istotne związki pomiędzy stężeniem kwasu moczowego i BMI ($\beta = 0,36$; $p = 0,002$) oraz KM i współistnieniem nadciśnienia tętniczego ($\beta = 0,24$; $p = 0,01$) (tab. II).

Na podstawie wartości stężenia kwasu moczowego kobiety chore na OBS podzielono na 2 grupy. (Tab. III) Do pierwszej z nich włączono 53 badane (50,5 %) z hiperurykemią (stężenie kwasu moczowego $> 5,7$ mg%) (grupa H). Drugą grupę stanowiły 52 badane (49,5%) z normourykemią (stężenie

kwasu moczowego $\leq 5,7$ mg%) (grupa N). Średnie stężenie kwasu moczowego w grupie H wynosiło $7,2 \pm 1,4$ mg% i było statystycznie wyższe niż w grupie N – $4,8 \pm 0,7$ mg% ($p < 0,0001$).

W trakcie dalszej analizy porównywano wartości badanych zmiennych w obydwu grupach. Wskaźnik AHI/RDI był podobny w grupie z normourykemią. Badane kobiety z hiperurykemią miały statystycznie wyższy wskaźnik BMI niż chore z normourykemią. Chore z grupy H były gorzej utlenowane w czasie snu (niższe średnie SaO_2 i dłuższy czas T90) oraz w ciągu dnia (niższe PaO_2) w porównaniu do pacjentek z normourykemią. Poza tym pacjentki z grupy H miały niższe wartości FVC i FEV_1 oraz wyższe PaCO_2 mierzone w ciągu dnia niż chore z grupy N. U chorych na OBS z hiperurykemią częściej rozpoznawano powikłania sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca i cukrzyca) oraz POChP.

Tabela II. Wpływ parametrów: antropometrycznych, metabolicznych, czynnościowych płuc oraz chorób współistniejących na stężenie kwasu moczowego w surowicy oceniany za pomocą analizy regresji wielokrotnej.

Table II. Relations between anthropometrics, metabolic factors, spirometry, blood gases, concomitant diseases and serum uric acid in multiple regression analysis.

	Beta	B	P
WIEK/AGE	0,038217	0,00615	0,753998
Aktywność estrogenowa/Estrogen activity	-0,116901	-0,41489	0,289748
BMI	0,364553	0,07471	0,002494
AHI	0,093057	0,00721	0,318345
Średnie SAO_2 /mean SaO_2	-0,137104	-0,04282	0,422219
Minimalne SAO_2 /lowest SaO_2	0,042935	0,00525	0,687342
T90	0,032857	0,00144	0,815230
GLUKOZA/GLUCOSE	0,017251	0,00116	0,892918
FVC	0,301779	0,69470	0,215908
FEV_1	-0,374488	-1,06141	0,144052
PAO_2	0,024625	0,00354	0,842411
PACO_2	0,088201	0,02958	0,484631
POCHP/COPD	0,053889	0,27430	0,661670
N.TĘTNICZE/ARTERIAL HYPERTENSION	0,242340	0,74670	0,010868
CH. WIĘCOWA/CORONARY ARTERY DISEASE	0,140775	0,45136	0,130560
CUKRZYCA/DIABETES		0,034219	0,14014

Objaśnienia w tekście/ explanations of abbreviations in the text

Tabela III. Charakterystyka kobiet chorych na OBS z hiperurykemią (grupa H) i normourykemią (grupa N).
Table III. Characteristics of females with OSA and hyperuricaemia (group H) and normouricaemia (group N).

Zmienna/variable	Grupa H/Group H N = 53	Grupa N/ Group N N = 52	
Wiek/Age (lat/years)	58,5±9,1	58,4±10,7	NS
BMI (kg/m ²)	36,8±9,1	29,8±5,25	<0,001
AHI/RDI (n/h)	37,6±19,3	33,5±23,5	NS
SaO ₂ śr/Mean SaO ₂ (%)	87,3±7	90,7±5	<0,01
SaO ₂ min./Lowest SaO ₂ (%)	71,9±13,1	74,6±11,9	NS
T 90 (%)	52,8±37,8	31±30,2	<0,01
Skala Senności Epworth/Epworth Sleepiness Score (punkty/points)	9,6±5,8	11,1±4,6	NS
Cholesterol (mg%)	226±50	222±34	NS
Trójglicerydy/Triglycerides (mg%)	191±57	140±62	<0,05
Glukoza/Glucose (mg%)	111±31	94,2±14,6	<0,001
FVC (L)	2,4±0,6	3,0±0,6	<0,001
FEV ₁ (L)	1,8±0,5	2,3±0,4	<0,001
FEV ₁ %FVC (%)	69,3±10,5	71,2±10,3	NS
PaO ₂ (mmHg)	65,2±9,5	76,3±9,5	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	42,3±6,1	39,6±2,9	<0,01
Nadciśnienie Tętnicze/Arterial Hypertension (N/%)	40 (75,5)	20 (38,5)	<0,001
Choroba Niedokrwienna Serca/Coronary Artery Disease (N/%)	23 (43,4%)	11 (21,1%)	<0,05
Cukrzyca/ Diabetes (N/%)	14 (26,4)	7 (13,5)	NS
POChP/COPD (N/%)	8 (15,1)	2 (3,9)	<0,05

Objaśnienia w tekście/ explanations of abbreviations in the text

Omówienie

Wyniki pracy potwierdzają wcześniejsze obserwacje Bixlera i wsp. (2) dotyczące występowania OBS u kobiet. W grupie 105 kolejnych kobiet z OBS, które zostały zakwalifikowane do leczenia CPAP 73,3% stanowiły badane w okresie menopauzy. Chore na OBS były otyłe – średni BMI wynosił – 33,3±8,2 kg/m².

W pracy Bixlera (2), która miała charakter epidemiologiczny OBS rozpoznano u 2,7% kobiet w okresie menopauzy bez HTZ, u 0,5% badanych przyjmujących HTZ oraz u 0,6% badanych w okresie przed menopauzą. Po podziale badanych w zależności od BMI na 2 grupy rozpoznano OBS u 4,8% badanych z BMI ≥ 32,3 kg/m² i tylko u 0,4% badanych z BMI < 32,3 kg/m² (p < 0,0001). Jednocześnie stwierdzono, że wszystkie badane w okresie przed menopauzą lub stosujące HTZ miały BMI ≥ 32,3 kg/m². W grupie chorych w okresie menopauzy BMI ≥ 32,3 kg/m² miało 49,9% badanych. W bieżącej pracy stwierdzono również, że otyłość jest głównym czynnikiem ryzyka OBS

u kobiet przed menopauzą – wskaźnik BMI był znamienne wyższy w tej grupie chorych a 71,4% grupy (E+) miało BMI ≥ 30kg/m² w porównaniu do 58,4% w grupie (E-).

Young i wsp. (27) w badaniu Wisconsin Sleep Cohort Study oceniali związki pomiędzy aktywnością hormonalną i zaburzeniami oddychania w czasie snu ZOCS w grupie 589 kobiet w średnim wieku. Ryzyko wystąpienia ZOCS (AHI ≥ 5; po uwzględnieniu wieku, budowy ciała, palenia tytoniu, chorób współistniejących) było 2,6 razy większe u kobiet w okresie menopauzy w porównaniu z badanymi przed menopauzą. Ryzyko wystąpienia cięższych postaci ZOCS (AHI ≥ 15) u badanych w okresie menopauzy było 3,5 razy większe niż u kobiet z zachowaną aktywnością estrogenową.

Dancey i wsp. (5) w dużej grupie 797 kobiet (1315 badanych) rozpoznali obturacyjny bezdech senny (AHI >10) u 47% kobiet w okresie menopauzy i 21% w grupie przed menopauzą (p < 0,0001). Badane, które były w okresie menopauzy, miały znamienne wyższy AHI, BMI i obwód szyi w porównaniu z kobietami z zachowaną aktywnością

nością estrogenową (dla wszystkich zmiennych – $p < 0,0001$).

Resta i wsp (19) rozpoznali OBS (RDI >10) u 44% spośród 133 badanych kobiet z otyłością (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$). Głównymi czynnikami ryzyka OBS były obwód szyi i BMI. Poza tym OBS rozpoznano u 67% kobiet w okresie menopauzy i 31% badanych przed menopauzą.

Ip i wsp. (8) wykonali PSG u 106 kobiet spośród 854 badanych, które odesłały kwestionariusz ZOCS (badanie epidemiologiczne dotyczące kobiet w wieku od 30 do 60 lat). OBS (AHI ≥ 5 + objawy senności dziennej) rozpoznano u 2,1% badanych. Częstość rozpoznania choroby zwiększała się z wiekiem (0,5%, 2,2% i 6,1% odpowiednio w grupach wiekowych 30-39, 40-49 i 50-60 lat). Niezależnymi czynnikami ryzyka OBS były BMI i wiek (ryzyko wystąpienia OBS u kobiet wzrastało 12-krotnie między czwartą i szóstą dekadą życia).

Hipoksemia inicjuje przemianę puryn do kwasu moczowego (21,28). Potwierdzeniem powyższych obserwacji było stwierdzenie zwiększonego stężenia metabolitów purynowych u ludzi w czasie intensywnego wysiłku fizycznego i u chorych w stanie krytycznym (6,22). We wcześniejszych badaniach wpływ hipoksemii nocnej (w następstwie zaburzeń oddychania w czasie snu) na syntezę i wydalanie kwasu moczowego badano w małych grupach, złożonych głównie z mężczyzn.

Hasday i Grum (7) oceniali wpływ hipoksemii nocnej na zwiększenie wydalania kwasu moczowego (zmiany wydalania kwasu moczowego w nocy były oceniane jako iloraz stężenia kwasu moczowego do stężenia kreatyniny w moczu) (44). Autorzy wykonali PSG u 17 osób (w tym 4 kobiet) z hipokseміą nocną w następstwie różnych postaci ZOCS, 13 osób (w tym 4 kobiety) bez hipoksemii nocnej oraz 14 zdrowych ochotników (10 mężczyzn i 4 kobiety – grupa kontrolna). Stwierdzono, że stosunek stężenia kwasu moczowego do kreatyniny (KM: Krea) w moczu zwiększał się w nocy o średnio $31,2 \pm 10,9\%$ u osób z hipokseміą nocną. W grupie bez hipoksemii nocnej stosunek ten zmniejszał się o $13,6 \pm 4,6\%$; $p \geq 0,01$. U badanych z grupy kontrolnej stosunek KM : Krea w moczu zmniejszył się o $23,2 \pm 5,8\%$.

McKeon i wsp. (12) analizowali wydalanie kwasu moczowego w czasie snu w stosunku do kreatyniny u 68 chorych na OBS – 26 z hipokseміą nocną (3 kobiety i 23 mężczyzn) i 42 z prawidłowym utlenowaniem w nocy (8 kobiet i 34 mężczyzn). Przed zastosowaniem CPAP stosunek KM: kreatynina w moczu nie różnił się w obydwu badanych grupach. W czasie leczenia CPAP, które stosowało 18

chorych z hipokseміą nocną stosunek ten zmniejszył się znacząco (o 22%; $p=0,04$). W grupie bez hipoksemii nocnej, która nie stosowała CPAP stosunek KM : Krea nie uległ zmianie.

Brighioli i wsp. (4) badali wydalanie KM : Krea w moczu u 49 chorych na OBS (6 kobiet i 43 mężczyzn), u 29 chorych na POChP (3 kobiety i 26 mężczyzn) i 10 zdrowych ochotników (3 kobiety i 7 mężczyzn). Wynik badania PSG był kryterium podziału badanych na dwie grupy: do pierwszej zaliczono badanych z prawidłowym utlenowaniem krwi w czasie snu, do drugiej osoby z niedotlenieniem nocnym ($\text{SaO}_2 < 90\%$ przez co najmniej godzinę i $\text{SaO}_2 < 85\%$ przez 15 minut). Chorzy na OBS, którzy doświadczali niedotlenienia w czasie snu mieli znacząco: wyższe BMI ($p = 0,0001$), AHI ($p < 0,01$), PaCO_2 ($p = 0,0004$) oraz niższe średnie i minimalne SaO_2 ($p = 0,0001$) w porównaniu z chorymi na OBS z prawidłowym utlenowaniem w nocy. Stosunek KM : Krea w moczu wzrastał znacząco w czasie snu u chorych na POChP i OBS, które desaturowały w nocy w porównaniu do chorych bez desaturacji nocnej i osób z grupy kontrolnej (odpowiednio dla chorych na POChP i OBS – $p = 0,0001$ i $p < 0,001$). W czasie leczenia CPAP (kontrolna PSG z aparatem) stosunek KM : Krea w moczu zmniejszał się znacząco ($p = 0,0024$).

We własnej grupie stwierdzono, że podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy występowało u połowy (50,5%) badanych kobiet z OBS. Na wystąpienie hiperurykemii u kobiet chorych na OBS wpływały: wyższy BMI, niedotlenienie w czasie snu (dłuższy czas T90, niższe minimalne i średnie SaO_2), niższe FVC, FEV_1 i PaO_2 , wyższe PaCO_2 i stężenie glukozy u tych osób (znamienne korelacje w analizie regresji liniowej). Najsilniejszą korelację stwierdzono pomiędzy stężeniem kwasu moczowego i BMI. Analiza regresji wielokrotnej ujawniła, że jedynymi czynnikami istotnie wpływającymi na stężenie kwasu moczowego w surowicy są BMI i obecność nadciśnienia tętniczego. W grupie chorych na OBS kobiet z hiperurykemią częściej stwierdzono nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową, cukrzycę i POChP niż u badanych z normourykemią i OBS.

Wyniki aktualnego badania potwierdziły w dość dużej grupie chorych na OBS kobiet, związku między otyłością, hipokseміą nocną, parametrami spirometrycznymi i gazometrycznymi (w okresie czuwania), poranną glikemią i podwyższonym stężeniem kwasu moczowego w surowicy. Czynniki te wpływały również na częstsze występowanie chorób układu krążenia, cukrzycy i POChP u kobiet z OBS i hiperurykemią.

Piśmiennictwo

1. American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 139, 559-568.
2. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.M., i wsp.: Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 163, 608-613.
3. Bonora E., Targher G., Zenere M.B. i wsp.: Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. The role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk factors Study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1996, 20, 975-980.
4. Braghiroli A., Sacco C., Erbetta M. i wsp.: Overnight urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 173-178.
5. Dancy D.R., Hanly P.J., Soong C., i wsp.: Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001, 120, 151-155.
6. Grum C.M., Simon R.H., Dantzker D.R. i wsp.: Evidence for ATP degradation in critically ill patients. *Chest*, 1985, 88, 763-767.
7. Hasday J.D., Grum C.M.: Nocturnal increase of urinary uric acid: creatinine ratio. A biochemical correlate of sleep-associated hypoxemia. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 135, 534-538.
8. Ip M.S.M., Lam B., Tang L.C.H. i wsp.: A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged chinese women in Hong Kong. *Chest* 2004, 125, 127-134.
9. Jossa F., Farinano E., Panico S. i wsp.: Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J. Hum. Hypertens.*, 1994, 8, 677-681.
10. Liese A.D., Hense H-W., Löwel H. i wsp.: Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg Cohort. *Epidemiology*, 1999, 10, 391-397.
11. Mazza A., Pessina A.C., Pavei A., i wsp.: Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. *Eur. J. Epidemiol.*, 2001, 17, 1097-1104.
12. McKeon J.L., Saunders N. A., Murree-Allen K., i wsp.: Urinary uric acid: creatinine ratio, serum erythropoietin, and blood 2,3-diphosphoglycerate in patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 8-13.
13. Ogura T., Matsuura K., Matsumoto Y. i wsp.: Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991 through 2002. *Metabolism*, 2004, 53, 448-453.
14. Pan W.H., Flegal K.M., Chang H.Y. i wsp.: Body mass index and obesity-related metabolic disorders in Taiwanese and US whites and blacks: implications for definitions of overweight and obesity for Asians. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004, 79, 31-39.
15. Pływaczewski R.: Częstość i nasilenie zaburzeń oddychania w czasie snu wśród dorosłej populacji prawobrzeżnej Warszawy. Rozprawa habilitacyjna. IGIChP, 2003.
16. Pływaczewski R., Bednarek M., Jonczak L. i wsp.: Prevalence of obstructive sleep apnoea (OSA) in males and females: epidemiological study vs sleep lab data. *Sleep Med.*, 2005, 6, suppl. 2, S59.
17. Rechtschaffen A., Kales A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. UCLA Brain Information Service/ Brain Research Institute. Los Angeles 1968.
18. Redline S., Kump K., Tishler P.V. i wsp.: Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 722-726.
19. Resta O., Bonfitto P, Sabato R. i wsp.: Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause. *Diabetes Nutr. Metab.* 2004, 17, 296-303.
20. Romaker A.M., Ancoli-Israel S.: The diagnosis of sleep - related breathing disorders. *Clin. Chest Med.*, 1987, 8, 105-117.
21. Saugstad O.D., Aasen A.O., Hetland O.: Plasma hypoxanthine levels in pigs during acute hypoxemia. *Eur. Surg. Res.*, 1978, 10, 314-321.
22. Sutton J.R., Toews C.J., Ward G.R. i wsp.: The purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. *Metabolism*, 1980, 29, 254-260.
23. Vuorinen-Markkola H., Yki-Järvinen H.: Hyperuricemia and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78, 25-29.
24. Young T.: 1. Epidemiology of sleep apnea. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing - what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep* 1993, 16, 1-2.
25. Young T., Palta M, Dempsey J. i wsp.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1230-1235.
26. Young T., Shahar E., Nieto J., Redline S., i wsp.: Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults. *Arch. Intern. Med.* 2002, 162, 893-900.
27. Young T, Finn L., Austin D. i wsp.: Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 167, 1185-1187.
28. Yoshino M., Hayashi R., Katsumata Y. i wsp.: Blood oxypurines and erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate levels at high altitude hypoxia. *Life Sci.*, 1980, 27, 1265-1269.
29. Zavaroni I., Mazza S., Fantuzzi M. i wsp.: Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia. *J. Intern. Med.*, 1993, 234, 25-30.

Wpłynęła: 10.01.2006 r.
Adres: II Klinika Chorób Płuc IGIChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa