

Obturacyjny bezdech senny a powikłania w układzie sercowo-naczyniowym

Obstructive sleep apnea and cardio-vascular damage

Katarzyna Józwik-Plebanek¹, Aleksander Prejbisz¹, Hanna Janaszek-Sitkowska¹, Anna Klisiewicz², Paweł Śliwiński³, Barbara Pręgoswska-Chwała¹, Piotr Hoffman², Andrzej Januszewicz¹

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

²Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

³Zakład Diagnostyki i Leczenia Niewydolności Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

WSTĘP

Okres ostatnich dwóch dekad w znaczącym stopniu zmienił podejście do zagadnienia obturacyjnego bezdechu sennego (OSA). Wczesne lata 90. XX wieku stanowiły głównie okres ustalenia bogatej symptomatologii klinicznej i mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża OSA.

Prowadzone w tym czasie badania eksperymentalne i kliniczne wykazały, że występujące podczas snu zaburzenia oddychania są związane z nieprawidłowościami anatomicznymi w obrębie górnych dróg oddechowych oraz obniżeniem tonicznej aktywności mięśni odpowiadających za zachowanie drożności dróg oddechowych. Jednocześnie, zwłaszcza dzięki wprowadzeniu mikroneurografii i innych czułych metod oceny układu współczulnego, udokumentowano udział układu nerwowego oraz wielu innych czynników hormonalnych i humoralnych.

Omawiając zagadnienie OSA w 2012 r., z perspektywy ostatnich 20 lat, należy odnotować, że temat ten daleko dzisiaj wykracza poza dziedzinę pulmonologii i w ciągu ostatnich kilku lat jego znaczenie jest podkreślane w wielu dokumentach dotyczących innych dziedzin medycyny, w tym wytycznych z dziedziny kardiologii i hipertensjologii.

Przykład stanowi klasyczne, opublikowane w 2008 r. na łamach czasopisma „*Circulation*”, opracowanie grupy ekspertów m.in. *American Heart Association* dotyczące związku między OSA a chorobami układu sercowo-naczyniowego [1]. Najnowsze badania dostarczają dowodów wskazujących na związek między OSA a rozwojem subklinicznych powikłań narządowych.

Wykazano, że u chorych z nieleczonym OSA dochodzi m.in. do rozwoju dysfunkcji śródbrzońka, zwiększonej aktywności czynników prozapalnych i nasilenia zjawiska stresu oksy-

dacyjnego [1], zatem zagadnienie zaburzeń oddychania podczas snu przenosi się do badań klinicznych nad wczesnymi powikłaniami w układzie sercowo-naczyniowym, które wyprzedzają powikłania klinicznie jawne, takie jak udar mózgu czy zawał serca. Jednocześnie zwrócono uwagę, że OSA jest niezależnie związany ze zwiększoną ogólną śmiertelnością pacjentów, w tym ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych zwłaszcza w godzinach nocnych [2–6].

Interesującym spostrzeżeniem wykazanim w badaniach klinicznych jest zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niekiedy do poziomu obserwowanego w populacji bez OSA, u pacjentów z OSA leczonych za pomocą metody ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) [5, 6]. Należy podkreślić, że współczesne wytyczne nakładają na lekarzy wielu specjalności, m.in. kardiologów, pulmonologów, hipertensjologów, internistów czy lekarzy rodzinnych, konieczność uznania OSA za czynnik ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [1].

SUBKLINICZNE USZKODZENIA NARZĄDOWE JAKO WYKŁADNIK DUŻEGO RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) z 2009 r. dokładnie omawia zagadnienie subklinicznych powikłań narządowych jako wykładnika dużego ryzyka sercowo-naczyniowego [7]. Zaliczono do nich m.in. cechy przerostu mięśnia lewej komory serca (LV), pogrubienie kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej lub obecność blaszki/blaszek miażdżycowych stwierdzanych w badaniu ultrasonograficznym oraz nawet niewielkiego stopnia upośledzenie funkcji nerek oceniane za pomocą stężenia kreatyniny i/lub klirensu kreatyniny. Wykładnikiem

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Józwik-Plebanek, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, e-mail: kjozwik@ikard.pl

Praca wpłynęła: 06.07.2011 r. Zaakceptowana do druku: 20.07.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

wczesnego uszkodzenia nerek w przebiegu nadciśnienia tętniczego (HT) jest również obecność mikroalbuminurii.

W świetle obowiązujących zaleceń ESH i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2007 r. [8] oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 r. [9] chorych na HT z obecnymi subklinicznymi powikłaniami narządowymi zalicza się do grupy dużego i bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. Należy podkreślić, że również nowe, opublikowane zwłaszcza w ciągu ostatnich kilku lat, badania kliniczne dostarczają ważnych dowodów wskazujących na związek między OSA a rozwojem subklinicznych powikłań narządowych [10–14]. Ich wczesna ocena i wykrycie u pacjentów z OSA mogą być zatem pomocne w wyodrębnieniu chorych najbardziej zagrożonych rozwojem jawnych klinicznie powikłań w układzie sercowo-naczyniowym w późniejszym okresie życia.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie badań klinicznych, w których oceniano związek OSA z rozwojem subklinicznych uszkodzeń narządowych w obrębie serca, naczyń i nerek.

OSA A CZYNNOŚĆ ŚRÓDBŁONKA

Do czynników, którym u chorych z OSA przypisuje się rolę w rozwoju dysfunkcji śródbrzońka, należą powtarzające się epizody hipoksemii prowadzące do nasilenia stresu oksydacyjnego, zwiększonego uwalniania substancji o własnościach presyjnych, czynników wzrostu, cytokin prozapalnych i cząsteczek adhezyjnych [10]. Należy jednak podkreślić stosunkowo niewielką liczbę badań dotyczących związku między OSA a rozwojem dysfunkcji śródbrzońka [10, 11, 15, 16].

W badaniu Tanriverdi i wsp. [15] obejmującym 40 pacjentów z OSA bez innych współistniejących chorób zaobserwowano upośledzenie czynności rozkurczowej tętnicy ramiennej, zależnej od tlenu azotu, w porównaniu z grupą kontrolną. W innym badaniu [10] stwierdzono, że chorzy z OSA charakteryzowali się upośledzoną funkcją śródbrzońka (ocenianą na podstawie FMD), która uległa poprawie po 12 tygodniach leczenia metodą CPAP. Również wyniki opublikowanego w 2010 r. badania Jelic i wsp. [11] wykazały, że rozwój dysfunkcji śródbrzońka wiąże się przede wszystkim z OSA, nie stwierdzono natomiast wpływu współistniejącej otyłości. Autorzy wykazali również, że trwające 4 tygodnie skuteczne leczenie metodą CPAP prowadzi do poprawy funkcji śródbrzońka i hamuje aktywność wielu czynników prozapalnych.

Wpływ leczenia CPAP na poprawę funkcji śródbrzońka w omawianej grupie chorych stanowi zatem ważny argument przemawiający za tym, że u podłoża rozwoju dysfunkcji śródbrzońka może odgrywać niezależną rolę OSA.

OSA A IMT TĘTNICY SZYJNEJ

Wartość rokowniczą oceny grubości kompleksu błony wewnętrznej-środkowej (IMT) tętnicy szyjnej w odniesieniu do

ryzyka zdarzeń naczyniowo-sercowych podkreślono w wielu dużych prospektywnych badaniach i metaanalizach [17, 18]. W klasycznym ROTTERDAM Study w grupie 7983 mieszkańców dzielnicy Ommoord Rotterdamu w wieku powyżej 55 lat stwierdzono dodatnią zależność między IMT a wiekiem, płcią męską, wskaźnikiem masy ciała, wartością ciśnienia skurczowego, współistnieniem HT, cukrzycy i wywiadem w kierunku zawału serca czy udaru mózgu. Ryzyko zawału mózgu zwiększało się o 43% na każdy wzrost IMT tętnicy szyjnej wspólnej o jedno odchylenie standardowe [18].

Należy odnotować, że w większości badań wykazano związek między OSA a IMT tętnicy szyjnej — występował on zarówno u chorych bez, jak i ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz z rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego [12, 13, 19–25]. Stwierdzono ponadto, że stopień ciężkości OSA korelował ze stopniem pogrubienia tętnicy szyjnej (IMT), a głównym parametrem o wykazanej relacji do stopnia pogrubienia tętnicy szyjnej pozostaje stopień nasilenia niedotlenienia w czasie snu [19, 20, 23, 25, 26].

U chorych bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i ze świeżo wykrytym OSA wykazano istnienie związku między IMT a podwyższonym stężeniem w surowicy czynników prozapalnych — białka C-reaktywnego, interleukiny 6 i interleukiny 18 [23]. W innym badaniu obejmującym 83 chorych ze świeżo wykrytym OSA wykazano, że czynnikiem o największym znaczeniu prognostycznym rozwoju zmian IMT był stopień nasilenia hipoksji [19]. Należy zaznaczyć, że do badanej grupy włączano osoby bez chorób układu sercowo-naczyniowego. Interesujący jest fakt, że na podstawie całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego u 65% badanych wykryto HT.

Również wyniki badań przeprowadzonych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie u 121 chorych z dotychczas nieleczonym HT wskazują na częste występowanie OSA — łagodny, umiarkowany i ciężki stwierdzono odpowiednio u ok. 30%, 13% i 7% badanych [27]. Wykazano, że wartość IMT była znamiennej wyższa u chorych z ciężkim OSA w porównaniu z pacjentami z umiarkowanym i łagodnym OSA. Ponadto stwierdzono istnienie dodatniej korelacji między IMT a stopniem ciężkości OSA wyrażanym wskaźnikiem liczby bezdechów i oddechów spływających (AHI). Także w badaniu Tanriverdi i wsp. [16] wykonanym u pacjentów bez innych poza OSA czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zaobserwowano, że obecność OSA wiąże się ze wzrostem grubości tętnicy szyjnej o 35% w stosunku do osób bez OSA, a stopień nasilenia OSA korelował z nasileniem zmian w tętnicach szyjnych.

Na odnotowanie zasługują badania oceniające związek między zmianami w tętnicach szyjnych a obecnością OSA u pacjentów z chorobami współistniejącymi i wysokim ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, a więc odzwierciedlających profil chorych spotykanych w codziennej praktyce lekarskiej. Protogerou i wsp. [25] u osób z lic-

nymi czynnikami ryzyka i współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego wykazali obecność związku IMT ze stopniem nasilenia OSA. Z kolei Suzuki i wsp. [26] stwierdzili istnienie korelacji między grubością ściany tętnicy szyjnej a obecnością i stopniem nasilenia OSA ocenianym nasileniem hipoksji w nocy. U wysokiego odsetka chorych współistniały leczone HT, cukrzyca i inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Należy jednak zaznaczyć, że nie we wszystkich obserwacjach klinicznych udało się stwierdzić istnienie związku między IMT a OSA. I tak, np. w badaniu Wattanakit i wsp. [28] przeprowadzonym w ramach programu *Sleep Heart Health Study*, obejmującym 985 pacjentów z różnym stopniem nasilenia bezdechu sennego, po uwzględnieniu w analizie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, nie wykazano związku między stopniem nasilenia bezdechu sennego a IMT.

Omawiając rozwój subklinicznych powikłań narządowych u pacjentów z OSA, w tym wpływ na pogrubienie IMT, nadal otwarte pozostaje zagadnienie związku przyczynowo-skutkowego między występowaniem OSA a HT. Dlatego też duże zainteresowanie wzbudziła praca Dragera i wsp. [29], która miała na celu ocenę wpływu OSA i HT na rozwój zmian miażdżycowych. Autorzy zamierzali zweryfikować hipotezę postulującą, że OSA i HT wywierają niezależne od siebie działanie promiażdżycowe i że efekt jest nasilony w warunkach jednoczesnego oddziaływania tych dwóch czynników na ścianę naczynia. Badania przeprowadzono u 94 pacjentów kierowanych na badanie polisomnograficzne. Wyodrębniono pacjentów z HT i osoby zdrowe. Pacjenci zostali podzieleni na osoby bez OSA (AHI < 5 h) i osoby z umiarkowanym i ciężkim bezdechem sennym (AHI > 15 h). Wyodrębniono 4 podgrupy: osoby zdrowe (n = 22), osoby z nieleczonym OSA (n = 25), chorzy z samym HT nieleczonym (n = 20), chorzy z nieleczonym OSA i leczonym HT (n = 27). W porównaniu z grupą kontrolną IMT była o 19% większa w obu grupach z OSA lub HT, a u chorych z OSA współistniejącym z HT była większa o 40%. Autorzy podsumowują, że OSA i HT wywierają niezależny wpływ na zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych, który nasila się w warunkach współistnienia OSA i HT. Zdaniem autorów uzyskane wyniki mogą tłumaczyć zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z OSA.

OSA A SZTYWNOŚĆ NACZYŃ

Zalecenia ESH/ESC z 2007 r. po raz pierwszy zaliczają sztywność tętnic (oceniając jako szyjno-udową prędkość fali tętna) do uszkodzeń narządowych HT, obok przerostu mięśnia LV, pogrubienia IMT, podwyższonego wskaźnika kostka–ramię, wzrostu stężenia kreatyniny, obniżenia przesączania kłębuszkowego i mikroalbuminurii. Wzrost sztywności tętnic obserwowany w naturalnym rozwoju HT jest warunkowany przez wiele czynników (m.in. proces starzenia się) i prowadzi do zwiększenia wartości ciśnienia skurczowego w wyniku wzrostu amplitudy fali postępowej związanej z utratą zdolności bu-

forującej aorty i szybszym powrotem fali odbitej wskutek wzrostu prędkości fali tętna, co prowadzi do obniżania się ciśnienia rozkurczowego.

Wzrost sztywności tętnic, uważany za ważny element patofizjologii HT i rozwoju powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, jest również przedmiotem analiz u pacjentów z OSA. W jednym z badań zaobserwowano, że chorzy z umiarkowanym i ciężkim OSA charakteryzowali się większą sztywnością tętnic ocenianą za pomocą prędkości fali tętna. Ponadto, jedynym oprócz wartości skurczowego ciśnienia tętniczego, niezależnym czynnikiem wpływającym na prędkość fali tętna był stopień nasilenia niedotlenienia w czasie snu, oceniany za pomocą minimalnej saturacji obserwowanej w czasie snu [30].

Wykazano również niezależny wpływ OSA na sztywność tętnic u chorych z OSA i współistniejącym HT oraz z zespołem metabolicznym [12, 14]. We wspomnianym już badaniu przeprowadzonym u chorych z różnym stopniem nasilenia OSA i obarczonych licznymi dodatkowymi chorobami i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego wykazano, że niezależnym czynnikiem predykcyjnym sztywności naczyń jest stopień ciężkości OSA [12].

OSA A WCZESNE ZMIANY W OBRĘBIE SERCA

W przeprowadzonych dotychczas badaniach wykazano związek między OSA a skurczową i rozkurczową niewydolnością serca, natomiast u pacjentów z niewydolnością serca częściej występuje OSA. Jak już wspomniano, OSA ściśle wiąże się ze współistnieniem HT. Utrudnia to bezpośrednią analizę związku między OSA a dysfunkcją LV. Wydaje się jednak, że OSA może wpływać na czynność LV nie tylko w mechanizmie pośrednim, poprzez wpływ na podwyższenie ciśnienia tętniczego, ale również w sposób bezpośredni. Czysto mechaniczne aspekty obecności OSA obejmują obserwowane w trakcie epizodów bezdechu obniżenie obciążenia wstępnego LV i wzrost obciążenia następczego LV (wskutek wzrostu ciśnienia tętniczego), co z kolei może powodować spadek objętości wyrzutowej LV, a także przerost mięśnia LV. Dodatkowo zwiększona aktywność układu współczulnego może indukować przerost i apoptozę miocytów.

Stwierdzono, że obecność OSA wiąże się z pogrubieniem mięśnia LV, najczęściej w obrębie przegrody międzykomorowej i ściany tylnej [14, 31, 32]. Shivalkar i wsp. [32] wykazali bezpośredni związek między nasileniem OSA a parametrami morfologicznymi i czynnościowymi zarówno lewej, jak i prawej komory. Zaobserwowano, że u osób z OSA częściej występował przerost mięśnia LV i chorzy ci charakteryzowali się niższą frakcją wyrzutową LV niż osoby bez OSA. U pacjentów z OSA stwierdzono jednak istotnie wyższe wartości ciśnienia tętniczego. W innym badaniu potwierdzono obserwację, że OSA wiąże się ze zmianami w strukturze serca — zwiększoną grubością przegrody międzykomorowej, ściany tylnej LV, stwierdzono równocześnie związek między OSA a wskaźnikiem masy LV [14]. Podobne zmiany zanotowano

w grupach pacjentów z OSA lub HT, a ulegają one nasileniu przy współistnieniu obu tych stanów. Przerost mięśnia LV może prowadzić do niekorzystnej zmiany geometrii LV — jej koncentrycznej przebudowy [33]. Niezbędne są jednak dalsze badania, które potwierdzą ten wpływ.

Związek między obecnością dysfunkcji skurczowej LV a obecnością OSA sugerowano już od lat 90. XX wieku. Nie udało się jednak jednoznacznie potwierdzić bezpośredniego związku między OSA a dysfunkcją skurczową LV [32, 34–36]. Analizę tego związku utrudnia częstsze współistnienie OSA z otyłością, z HT i chorobą wieńcową.

O wczesnym wpływie OSA na funkcję mięśnia sercowego świadczy najnowsze badanie Cioffi i wsp. [37]. Autorzy ci, analizując grupę 350 osób bez rozpoznanych chorób układu sercowo-naczyniowego (z wyjątkiem HT), wykazali u ponad połowy pacjentów z OSA wczesne zaburzenia funkcji skurczowej LV (oceniane na podstawie *midwall stress-shortening*) przy zachowanej jednocześnie frakcji wyrzutowej.

W badaniu Tavit i wsp. [34] u chorych z OSA i z prawidłową frakcją wyrzutową LV stwierdzono bardziej wyrażone zaburzenia funkcji skurczowej i rozkurczowej u pacjentów z OSA bez współistniejącego HT, u pacjentów z HT bez OSA, u chorych z współistniejącymi HT i OSA w porównaniu z osobami bez HT i OSA. Interesujący jest fakt, że nieprawidłowości w skurczowej i rozkurczowej funkcji LV były skorelowane ze wzrostem sztywności aorty.

Największym badaniem, w którym oceniano wpływ OSA na strukturę i funkcję LV, było opublikowane w 2008 r. *The Sleep Heart Health Study*, obejmujące ponad 2000 pacjentów [35]. Wykazano związek między grubością ściany i wskaźnikiem masy LV a AHI. Ponadto pacjenci z wyższym AHI charakteryzowali się niższą frakcją wyrzutową i większym wymiarem rozkurczowym LV. Należy zaznaczyć, że z analizy nie wykluczono chorych z centralnym OSA i nie uwzględniono związku obserwowanych zmian z HT.

Wyniki wpływu leczenia za pomocą CPAP na budowę i funkcję mięśnia LV nie są jednoznaczne [31, 32, 38]. Wykazano, że chorzy z OSA mogą się charakteryzować stosunkowo częstym występowaniem zaburzeń funkcji rozkurczowej LV. Fung i wsp. [39] w grupie 68 pacjentów z OSA wykazali zwolnioną relaksację LV u 37% badanych. Dysfunkcja rozkurczowa występowała częściej u osób starszych i z HT, ale wykazano również związek zaburzeń relaksacji z nasileniem OSA ocenianego za pomocą AHI. Dodatkowym argumentem przemawiającym za niezależnym wpływem OSA na zaburzenia funkcji rozkurczowej LV są wyniki badania Ariasa i wsp. [40], które wskazały na poprawę parametrów funkcji rozkurczowej pod wpływem leczenia CPAP.

Obecność OSA wiąże się z 2–3-krotnym zwiększeniem częstości wystąpienia pierwszego napadu migotania przedsionków (AF) [41]. Ponadto ryzyko kolejnych napadów tej arytmii u pacjentów z nieleczonym OSA jest większe niż u pacjentów bez OSA [42]. Mechanizm, w jakim OSA wpływa na

predyspozycje do rozwoju tej arytmii, nie jest dokładnie znany. W populacji ogólnej głównym czynnikiem, który sprzyja występowaniu AF, jest zwiększenie wymiarów przedsionków, najczęściej wtórne do HT czy wad zastawkowych. W pojedynczych pracach oceniano powiększenie przedsionków w przebiegu OSA. W 2007 r. Drager i wsp. [14] stwierdzili, że obecność OSA może być niezależnym czynnikiem związanym z remodelingiem i powiększeniem lewego przedsionka, a wpływ ten jest większy, jeżeli dodatkowo współistnieje HT. W innej pracy [43] wykazano zwiększenie wymiarów lewego przedsionka u pacjentów z OSA w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą kontrolną osób bez OSA. Stwierdzono również związek między wielkością lewego przedsionka a zwiększeniem sztywności tętnic (ocenianym za pomocą prędkości fali tętna). Mechanizm, w jakim OSA wpływa na zaburzenia strukturalne lewego przedsionka, nie jest do końca znany. Jedną z hipotez zakłada, że przebudowa ta jest wtórna do zmiennych obciążeń, jakim jest poddawane serce w czasie epizodów bezdechów.

OSA A WCZESNE POWIKŁANIA W OBRĘBIE NEREK

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 r. zmodyfikowano listę powikłań narządowych HT. Uwzględniono m.in. wykładniki uszkodzenia nerek poprzez HT oceniane na podstawie umiarkowanie podwyższone stężenie kreatyniny i zmniejszony klirens kreatyniny lub przesączanie kłębuszkowe [8].

Również przegląd dotychczasowych badań klinicznych pozwala przyjąć, że pojawienie się mikroalbuminurii u chorych na pierwotne HT może być wczesnym wykładnikiem zaburzonej funkcji nerek i może zapowiadać rozwój zmian strukturalnych w układzie sercowo-naczyniowym — przerostu LV, retinopatii i pogrubienia kompleksu błony środkowej i wewnętrznej w obrębie tętnicy szyjnej. Należy odnotować stosunkowo niewielką liczbę badań oceniających subkliniczne uszkodzenia w obrębie nerek u pacjentów z OSA.

W badaniu Tsioufisi i wsp. [44], do którego włączono 132 chorych na HT oraz bez OSA, wykazano zwiększone wydalanie albuminy z moczem w grupie pacjentów z OSA w porównaniu z osobami bez OSA. Natomiast w badaniu przeprowadzonym przez Casserly i wsp. [45] nie wykazano, aby obecność OSA wiązała się ze zwiększeniem wydalania albuminy z moczem. Wpływ OSA na funkcję nerek oceniano też w innym badaniu, w którym wykazano, że pacjenci z OSA charakteryzują się istotnie wyższym stężeniem kreatyniny w surowicy w porównaniu z odpowiednio dobraną grupą osób bez OSA [46].

OSA — WSPÓLISTNIENIE Z ZESPOŁEM METABOLICZNYM I WPŁYW NA SUBKLINICZNE POWIKŁANIA W UKŁADZIE SERCOWO-NACZYNIOWYM

W ciągu ostatnich lat podkreśla się mocny związek między OSA a zespołem metabolicznym. Wyrażany jest pogląd, że

obydwa stany chorobowe łączy nie tylko ich częste współistnienie, ale również wspólne ogniwa patogenezы HT i zaburzeń metabolicznych.

Dotychczasowe obserwacje potwierdzają częste współistnienie obydwu stanów chorobowych. Warto wspomnieć, że powszechnie cytowanemu w piśmiennictwie opracowaniu dotyczącemu tego zagadnienia — opublikowanemu w 2008 r. na łamach czasopisma „*Journal of Human Hypertension*” Dwivedi, Khair i Lip nadali tytuł „*Obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome: two sides of the same coin*” [47]. Również wyniki własne wskazują na częste współistnienie zespołu metabolicznego i OSA. W grupie 151 pacjentów z potwierdzonym w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego nadciśnieniem tętniczym opornym wykazano, że u chorych, u których współistnieje zespół metaboliczny, częstość występowania OSA wynosi 79,8%. W ocenionej grupie wykazano istotny związek między nasileniem OSA a stopniem nasilenia otyłości (zwłaszcza ilości tłuszczu trzewnego) i zaburzeń metabolizmu glukozy [48].

Wiele badań wykazało częste występowanie u chorych z zespołem metabolicznym subklinicznych powikłań narządowych, zwłaszcza przerostu LV i dysfunkcji LV, pogrubienia błony wewnętrznej i środkowej (IMT) tętnic szyjnych, wzrostu sztywności tętnic, występowania mikroalbuminurii oraz zaburzenia funkcji nerek. Należy przypuszczać, że współistnienie OSA i zespołu metabolicznego może z jednej strony przesunąć chorego do grupy wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i w znaczącym stopniu nasilić rozwój subklinicznych powikłań narządowych oraz przyspieszyć wystąpienie powikłań jawnych klinicznie.

PODSUMOWANIE

Dotychczasowe obserwacje kliniczne dostarczają mocnych dowodów wskazujących na związek między OSA a chorobami układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza z chorobą wieńcową, zaburzeniami rytmu serca, niewydolnością serca, HT i udarem mózgu. Zwraca się również uwagę na fakt, że OSA niezależnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, bardziej wyrażonym w godzinach nocnych. Opublikowane w ciągu lat badania kliniczne dostarczają ważnych dowodów wskazujących na związek między OSA a rozwojem subklinicznych powikłań narządowych, których obecność w obrębie serca, naczyń i nerek dodatkowo zwiększa łączne ryzyko sercowo-naczyniowe. Wczesna ocena i wykrycie wczesnych powikłań narządowych u osób z OSA mogą być zatem pomocne w wyodrębnieniu chorych najbardziej zagrożonych rozwojem jawnych klinicznie powikłań w układzie sercowo-naczyniowym w późniejszym okresie życia.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Somers VK, White DP, Amin R et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American Col-

- lege 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. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*, 2008; 118: 1080–1111.
2. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2034–2041.
3. Marshall N, Wong K, Liu P, Cullen SRJ, Knuiman MW. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*, 2008; 31: 1079–1085.
4. Liam S, Doherty MD, Kiely JL et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*, 2005; 127: 2076–2084.
5. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A et al. Mortality of sleep apnea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. *Lancet*, 2005; 365: 1046–1053.
6. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A et al. Mortality of sleep apnea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. *Eur Respir J*, 2000; 15: 326–331.
7. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Europejskie zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego. Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2009. *J Hypertens*, 2009; 27: 2121–2158.
8. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007; 25: 1105–1187.
9. Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym, 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011; 15: 55–82.
10. Patt BT, Jarjoura D, Haddad DN et al. Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 182: 1540–1545.
11. Jelic S, Lederer DJ, Adams T et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation*, 2010; 121: 1014–1021.
12. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2010; 208: 490–495.
13. Li C, Zhang XL, Liu H, Wang ZG, Yin KS. Association among plasma interleukin-18 levels, carotid intima-media thickness and severity of obstructive sleep apnea. *Chin Med J (Engl)*, 2009; 122: 24–29.
14. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*, 2007; 131: 1379–1386.
15. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 169: 348–353.
16. Tanriverdi H, Evrengul H, Kara CO et al. Aortic stiffness, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea: non-invasive indicators of atherosclerosis. *Respiration*, 2006; 73: 741–750.
17. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 1999; 340: 14–22.

18. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997; 96: 1432–1437.
19. Baguet JP, Hammer L, Levy P et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*, 2005; 128: 3407–3412.
20. Szaboova E, Tomori Z, Donic V, Petrovicova J, Szabo P. Sleep apnoea inducing hypoxemia is associated with early signs of carotid atherosclerosis in males. *Res Physio Neurobiol*, 2007; 155: 121–127.
21. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke*, 2002; 33: 1782–1785.
22. Saletu M, Nosiska D, Kapfhammer G et al. Structural and serum surrogate markers of cerebrovascular disease in obstructive sleep apnea (OSA): association of mild OSA with early atherosclerosis. *J Neurol*, 2006; 253: 746–752.
23. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172: 625–630.
24. Yun CH, Jung KH, Chu K et al. Increased circulating endothelial microparticles and carotid atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *J Clin Neurol*, 2010; 6: 89–98.
25. Protogerou AD, Laaban JP, Czernichow S et al. Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities. *J Hum Hypertes*, 2008; 22: 415–422.
26. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep*, 2004; 27: 129–133.
27. Florczak E, Januszewicz A, Prejbisz A et al. Relationship between sleep apnea and target organ damage in never treated hypertensive patients. *J Hypertens*, 2010; 28: e591.
28. Wattanakit K, Boland L, Punjabi NM, Shahar E. Relation of sleep-disordered breathing to carotid plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis*, 2008; 197: 125–131.
29. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension*, 2009; 53: 64–69.
30. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens*, 2010; 23: 249–254.
31. Moro JA, Almenar L, Fernández-Fabrellas E, Ponce S, Blanquer R, Salvador A. Analysis of echocardiographic alterations observed in sleep apnea-hypopnea syndrome and how they are influenced by hypertension. *Rev Esp Cardiol*, 2008; 61: 49–57.
32. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1433–1439.
33. Cioffi G, Russo TE, Stefanelli C et al. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry. *J Hypertens*, 2010; 28: 1074–1082.
34. Tavit Y, Kanbay A, Sen N et al. The relationship between aortic stiffness and cardiac function in patients with obstructive sleep apnea, independently from systemic hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007; 20: 366–372.
35. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation*, 2008; 117: 2599–2607.
36. Drager LF, Bortolotto LA, Figuereido AC et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*, 2007; 131: 1379–1386.
37. Cioffi G, Russo TE, Selmi A, Stefanelli C, Furlanello F. Analysis of left ventricular systolic function by midwall mechanics in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur J Echocardiogr*, 2011; 12: 61–68.
38. Kaneko Y, Floras J, Phil D et al. Cardiovascular effects on continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1233–1241.
39. Fung JWH, Li T, Choy D et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest*, 2002; 121: 422–429.
40. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function. Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*, 2005; 112: 375–383.
41. Gami AS, Hodge DO, Herges RM et al. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49: 565–571.
42. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2003; 107: 2589–2594.
43. Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Kardiol*, 2010; 144: 257–259.
44. Tsioufis C, Thomopoulos C, Dimitriadis K et al. Association of obstructive sleep apnea with urinary albumin excretion in essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*, 2008; 52: 285–293.
45. Casserly LF, Chow N, Ali S, Gottlieb DJ, Epstein LJ, Kaufman JS. Proteinuria in obstructive sleep apnea. *Kidney Int*, 2001; 60: 1484–1489.
46. Büchner NJ, Henning BF, Hägele KF, Quack IA, Rump LC. Renal function in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004; 129: 305–309.
47. Dwivedi G, Khair O, Lip GY. Obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome: two sides of the same coin? *J Hum Hypertens*, 2008; 22: 377–379.
48. Prejbisz A, Florczak E, Oleksiak P et al. Metabolic Abnormalities in Patients with resistant hypertension: relation to blood pressure levels and obstructive sleep apnea severity: the RESIST-POL study. European Society of Cardiology Congress, 25–29 Aug 2012, Munich, Germany.