

Andrzej Januszewicz, Aleksander Prejbisz, Elżbieta Florczak

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Januszewicz

Związek pomiędzy obturacyjnym bezdechem sennym a zespołem metabolicznym

Relationship between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome

Praca nie była finansowana.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 413–416

Na przestrzeni ostatniej dekady przedmiotem rosnącego zainteresowania i badań klinicznych pozostaje związek pomiędzy obturacyjnym bezdechem sennym (OBS) a zespołem metabolicznym (ZM). Zwraca się uwagę, że istnieje wiele wspólnych cech leżących u podłoża rozwoju, przebiegu klinicznego oraz zmian i powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, które łączą obydwa stany chorobowe.

Ponadto, najnowsze obserwacje kliniczne ujawniają inne ważne ogniwo łączące obturacyjny bezdech senny z zespołem metabolicznym — wykazano mianowicie, że zarówno OBS, jak i ZM są bardzo często związane z rozwojem opornego nadciśnienia tętniczego.

Omawiając wzajemną relację pomiędzy OBS a ZM, warto przedstawić w zarysie profil chorego zarówno z obturacyjnym bezdechem sennym, jak i z zespołem metabolicznym.

Obturacyjny bezdech senny wydaje się być najczęstszym czynnikiem mogąącym mieć związek z rozwojem opornego nadciśnienia tętniczego.

Należy w tym miejscu odnotować wyniki badań prowadzonych w latach 2009–2012 w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie w ramach rejestru RESIST-POL, do którego włączono 204 chorych na prawdziwie odporne nadciśnienie tętnicze. Należy również

zauważyć, że wspomniany program należy, jak dotąd, do największych przeprowadzonych w tej dziedzinie [1].

Wyniki badania wskazują na wysoką częstość występowania OBS — zwłaszcza ciężkiej postaci — u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym. Szerokie rozpowszechnienie OBS (72,1%) w badanej populacji jest zgodne z danymi z dotychczasowych badań klinicznych.

W opublikowanym pod koniec 2011 roku badaniu Pedrosa i wsp., obejmującym grupę 125 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, stwierdzono występowanie OBS (AHI > 15) u 64% chorych. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy przyjęli inne kryterium podziału OBS według wskaźnika AHI (*apnea/hypopnea index*) [2].

Okres ostatnich dwóch dekad w znaczącym stopniu zmienił również podejście do zagadnienia obturacyjnego bezdechu sennego w odniesieniu do innych chorób i powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.

Rozwijane w tym czasie badania eksperymentalne i kliniczne wykazały, że występujące podczas snu zaburzenia oddychania związane są z jednej strony z nieprawidłowościami anatomicznymi w obrębie górnych dróg oddechowych oraz obniżeniem tonicznej aktywności mięśni odpowiadających za zachowanie drożności dróg

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. czł. korespondent PAN Andrzej Januszewicz, kierownik Kliniki Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, e-mail: a.januszewicz@ikard.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 25.07.2013 r.
Copyright © 2013 PTChP
ISSN 0867–7077

oddechowych, z drugiej zaś strony — zwłaszcza dzięki wprowadzeniu mikroneurografii i innych czułych metod oceny układu współczulnego — udokumentowano udział układu nerwowego oraz wielu innych czynników hormonalnych i humoralnych [3].

Zwrócono uwagę na silny związek pomiędzy OBS a chorobą wieńcową, zaburzeniami rytmu serca, niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym oraz udarem mózgowym.

Najnowsze badania dostarczają również dowodów wskazujących na związek pomiędzy obturacyjnym bezdechem sennym a rozwojem subklinicznych powikłań narządowych.

Wykazano, że u chorych z nieleczonym OBS dochodzi do rozwoju dysfunkcji śródbłonna, zwiększonej aktywności czynników prozapalnych oraz stresu oksydacyjnego — tak więc zagadnienie zaburzeń oddychania podczas snu przenosi się do badań klinicznych nad wczesnymi powikłaniami w układzie sercowo-naczyniowym, które wyprzedzają powikłania klinicznie jawne, jak udar mózgowy czy zawał serca.

Zwrócono także uwagę, że OBS jest niezależnie związany ze zwiększoną ogólną śmiertelnością pacjentów, w tym ze zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zwłaszcza w godzinach nocnych.

Interesującym spostrzeżeniem wykazanim w badaniach klinicznych jest zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych — niekiedy do poziomu obserwowanego w populacji bez OBS — u pacjentów z OBS leczonych za pomocą metody CPAP (*continuous positive airway pressure*) [4].

W tym miejscu należy podkreślić, że współczesne wytyczne nakładają na lekarzy wielu specjalności — między innymi kardiologów, pulmonologów, hipertensjologów, internistów — konieczność uznania zespołu obturacyjnego bezdechu podczas snu jako ważnego czynnika ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [5].

Przedmiotem rosnącego zainteresowania jest również związek zespołu metabolicznego z rozwojem opornego nadciśnienia tętniczego oraz zmian w układzie sercowo-naczyniowym.

We współczesnych wytycznych dotyczących zasad diagnostyki, klinicznej oceny i leczenia chorych na oporne nadciśnienia tętnicze zwrócono uwagę, że w dotychczasowych badaniach epidemiologicznych i klinicznych współistnienie otyłości (definiowanej jako BMI [*body mass index*] $> 30 \text{ kg m}^2$) stanowiło — obok wysokości skurczowego ciśnienia tętniczego oraz bardziej zaawansowanego wieku — jeden z najważniejszych

czynników predykcyjnych rozwoju opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego [6].

Na odnotowanie zasługują wyniki ogłoszonego w 2008 roku badania znanego pod akronimem GOOD, które przeprowadzono u 3370 mieszkańców 12 krajów Europy. Wykazano między innymi, że u osób z nadciśnieniem tętniczym niepoddającym się leczeniu hipotensyjnemu, częstość występowania zespołu metabolicznego była prawie dwukrotnie większa (67% v. 36%) w porównaniu z chorymi ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym [6].

Należy odnotować, że w ramach wspomnianego już rejestru RESIST-POL pacjenci charakteryzowali się częstym występowaniem (65,7%) zespołu metabolicznego [1]. Również w badaniu Pedrosa i wsp. dotyczącym 125 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, zespół metaboliczny stwierdzono u 67% chorych i występował częściej w grupie chorych z współistniejącym OBS [2].

Z drugiej zaś strony, przeprowadzone ostatnio badania epidemiologiczne i kliniczne dostarczyły dowodów, że zespół metaboliczny — podobnie jak OBS — jest obciążony szczególnie dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

Zespół metaboliczny to zaburzenie łączące czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz czynniki sprzyjające upośledzeniu funkcji nerek. Występowanie ZM wiąże się z nadmierne wyrażonym stresem oksydacyjnym, aktywacją czynników prozapalnych i prozakrzepowych, które między innymi przyczyniają się do dysfunkcji śródbłonna. Obserwuje się wzmożoną aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza u chorych z otyłością oraz insulinoopornością [5, 6].

Otyłość, insulinooporność oraz hiperaldosteronizm wzajemnie na siebie oddziałują — uznane zostały za ważne czynniki, które prowadzą do rozwoju opornego nadciśnienia tętniczego. Ostatnie opublikowane badania sugerują, iż trzewna tkanka tłuszczowa posiada swój lokalny układ RAA, aktywowany autokrynnie lub parakrynnie przez adipocyty, które ponadto są zdolne do uwalniania czynników nasilających wydzielanie mineralokortykoidów, oraz aktywacji współczulnego układu nerwowego.

Na odnotowanie zasługuje opublikowana w 2007 roku metaanaliza, do której włączono 37 badań klinicznych obejmujących ponad 172 tysiące osób poddanych długoterminowej obserwacji. Wykazano znamienne wyższe ryzyko zgonu oraz wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w grupie osób z zespołem metabo-

licznym rozpoznaniem według kryteriów *World Health Organization* lub *National Cholesterol Education Program*.

We współczesnych wytycznych postępowania z chorym na nadciśnienie tętnicze zespół metaboliczny został włączony do klasyfikacji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Współistnienie zespołu metabolicznego z nadciśnieniem tętniczym kwalifikuje chorego do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka [6].

Wiele wyników badań wykazało częste występowanie u chorych z ZM subklinicznych powikłań narządowych — zwłaszcza przerostu lewej komory i dysfunkcji lewej komory, pogrubienia błony wewnętrznej i środkowej (IMT, *intima media thickness*) tętnic szyjnych, wzrostu sztywności tętnic, występowania mikroalbuminurii oraz zaburzenia funkcji nerek.

Na odnotowanie zasługuje wykonana w 2010 roku analiza badania znanego pod akronimem PAMELA, w którym uczestniczyło 3200 mieszkańców miasta Monza w Włoszech. Wykazano, że występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w toku 12-letniej obserwacji była znamienne wyższe u chorych z zespołem metabolicznym w porównaniu z osobami bez ZM. Również występowanie subklinicznego powikłania narządowego — przerostu mięśnia lewej komory było częstsze w przebiegu zespołu metabolicznego w porównaniu z grupą bez ZM [6].

Omawiając subkliniczne uszkodzenia narządowe, należy wspomnieć również o badaniu znanym pod akronimem DESIR, przeprowadzonym u 2738 osób bez stwierdzanej w warunkach wyjściowych mikroalbuminurii lub cukrzycy. W toku trwającej 6 lat obserwacji rozwój mikroalbuminurii obserwowano u 9,3% uczestników badania — wykazano, że rozwój nowych przypadków mikroalbuminurii występował znamienne częściej u osób z wyjściowo stwierdzanym zespołem metabolicznym niż u osób bez ZM [6].

Jak już wspomniano, dotychczasowe obserwacje potwierdzają fakt nakładania się i wysoką częstość współistnienia obydwu stanów chorobowych. Warto wspomnieć, że już w 2008 roku, szeroko cytowanemu w piśmiennictwie opracowaniu dotyczącemu tego zagadnienia — opublikowanemu 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”*.

Z badania Dragera i wsp. wynika, że u 152 osób ze świeżo rozpoznanym zespołem metabolicznym (wg kryteriów NCEP III) OBS występował u 60,5% badanych i stopień jego ciężkości po-

zostawał w związku ze wszystkimi składowymi zespołu metabolicznego. Z drugiej zaś strony, wyniki badań Coughlin i wsp. wskazują, że u 61 chorych z obturacyjnym bezdechem sennym ZM występował 87% badanych w porównaniu z 35% stwierdzanego u osób bez OBS [7].

W badaniu RESIST-POL stwierdzono istotną zależność pomiędzy występowaniem i nasileniem OBS a ZM. Zarówno chorzy z ZM, jak i chorzy z OBS — szczególnie ciężką postacią — charakteryzowali się wyższymi wartościami BMI, stężeniem glukozy w surowicy na czczo i w teście obciążenia glukozą, objętością tłuszczu trzewnego w porównaniu z chorymi z opornym nadciśnieniem tętniczym bez zespołu metabolicznego i OBS [1].

W interesującym opracowaniu Kumor i wsp. częstość występowania zespołu metabolicznego u chorych z OBS oszacowano w zakresie od 56% (kryteria *International Diabetes Federation*) do 69% (kryteria *Adult Treatment Panel III*) [8].

W badaniu Coughlin i wsp. w grupie 61 chorych z OBS stwierdzono częstsze występowanie otyłości, zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ZM w porównaniu z grupą kontrolną bez OBS. Badanie to dostarcza ważnych informacji odnośnie do silnego związku pomiędzy OBS a zespołem metabolicznym.

Wyniki prowadzonych badań potwierdziły, że OBS i ZM mają wspólne podłoże patofizjologiczne i postuluje się, że ich wspólne występowanie może istotnie zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe [9].

Należy jednak zaznaczyć, że dotychczasowe badania nie dostarczają jednoznacznych dowodów, czy OBS jest skutkiem ciągu zaburzeń stwierdzanych w zespole metabolicznym, czy też OBS między innymi poprzez nawrotowe spadki saturacji i w konsekwencji niedotlenienie tkanek stwierdzone zwłaszcza w okresie nocy, sprzyja rozwojowi zespołu metabolicznego. We wspomnianym już badaniu GOOD starano się znaleźć odpowiedź na pytanie, czy nieprawidłowa kontrola nadciśnienia tętniczego przyczynia się do rozwoju chorób sercowo-metabolicznych, czy też poszczególne zaburzenia metaboliczne przyczyniają się do pogorszenia kontroli nadciśnienia tętniczego [9].

Istnieje również coraz więcej dowodów klinicznych wskazujących na znaczący wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku jednoczesnego występowania OBS i zespołu metabolicznego, jak również nasilenia tempa rozwoju subklinicznych i jawnych klinicznie powikłań narządowych.

Należy zatem przypuszczać, że współistnienie OBS oraz ZM może z jednej strony przesunąć

chorego do wyższego ryzyka sercowo-naczyniowego, jak również w znaczącym stopniu nasilić rozwój subklinicznych powikłań narządowych i przyspieszyć wystąpienie powikłań jawnych klinicznie.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Florczak E., Prejbisz A., Szwench-Pietrasz E. i wsp. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J. Hum. Hypertens.* 2013 [Epub ahead of print] doi 10.1038/jhh.2013.32.
2. Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C. i wsp. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811–817.
3. Dudenbostel T., Calhoun D.A. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J. Hum. Hypertens.* 2012; 26: 281–287.
4. Acelajado M.C., Calhoun D.A. Aldosteronism and resistant hypertension. *Int. J. Hypertens.* 2011; 2011: 837817.
5. Jozwik-Plebanek K., Prejbisz A., Janaszek-Sitkowska H. i wsp. Obstructive sleep apnea and cardio-vascular damage. *Kardiolog. Pol.* 2012; 70: 735–740.
6. Gami A.S., Somers V.K. Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome, and cardiovascular outcomes. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 709–711.
7. Di Murro A., Petramala L., Cotesta D. i wsp. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010; 11: 165–172.
8. Kumor M., Bielicki P., Barnaś M., Przybyłowski T., Zieliński J., Chazan R. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 417–423.
9. Gonzaga C.C., Gaddam K.K., Ahmed M.I. i wsp. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 6: 363–368.