

THE VICTOR BABEȘ UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

FACULTY OF MEDICINE

Department of Pneumology

BÎRZĂ MARIELA-ROMINA



DOCTORAL THESIS

**CARDIAC ARRHYTHMIAS ASSOCIATED WITH SLEEP
APNEA SYNDROME: FROM HYPOXIC BURDEN AND
DYSLIPIDEMIA TO CLINICAL CORRELATIONS AND
COMORBIDITIES**

A B S T R A C T

PhD Supervisor:

PROF. UNIV. DR. MIHĂICUȚĂ ȘTEFAN

Timișoara

2025

ABSTRACT

Globally, the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) has a high prevalence and a negative impact on health. It is associated with hypertension, atrial fibrillation, heart failure, coronary heart disease, stroke and excessive cardiovascular mortality.

A lot of observational studies have consistently shown that OSA is independently associated with significant cardiovascular mortality, meaning that OSA increases the risk of death from cardiovascular causes. Also, the association of OSAS with chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome) and morbid obesity increases the risk of mortality.

OSA has a significant impact on health and there are different treatment options available. Although CPAP therapy is considered the 'gold standard', in some situations it is difficult to tolerate or produces adverse effects that lead to decreased patient compliance and discontinuation. Surgery as an alternative treatment may be effective for patients who cannot tolerate or comply with CPAP. One study compared the risk of road traffic accidents in patients with OSAS treated with continuous positive airway pressure therapy versus those undergoing sleep surgery. The study found that sleep surgery significantly reduced the risk of road traffic crashes compared with CPAP and no treatment. The authors concluded that surgery should be considered for patients with OSAS who cannot tolerate or comply with CPAP.

In this PhD thesis I have tried to contribute to the research regarding sleep apnea syndrome and its cardiovascular implications, as early diagnosis and personalized treatment according to cardiovascular

risk may improve the overall prognosis of the of the patient with obstructive sleep apnea syndrome.

Sleep apnea syndrome is highly prevalent, with an estimated 1 billion adults affected worldwide. Despite its widespread prevalence, sleep apnea syndrome remains largely undiagnosed, particularly among racial and ethnic groups that have historically experienced poor socio-economic conditions.

In the General Section, I presented in a structured way, the overview information representative for the obstructive sleep apnea syndrome, including epidemiology, screening, arrhythmias in OSAS (mechanisms of arrhythmias, main arrhythmias in OSAS, atrial fibrillation, sudden cardiac death, bradyarrhythmias, conduction disturbances), comorbidities associated with patients with OSAS and specific treatment for OSAS.

Recently, OSAS has been considered to be caused not only by upper airway anatomy, but also by several non-anatomic mechanisms, such as upper airway responsiveness, ventilatory control instability and reduced threshold for awakening from sleep. The reasoning behind recommending screening for suspected sleep-disordered breathing or excessive daytime sleepiness is the potential to prevent serious cardiac events. Current guidelines also recommend screening for OSAS in survivors of sudden cardiac death if risk factors for OSAS are present, as well as in patients with ventricular tachycardia. This approach aims at early detection and management of OSAS to mitigate long-term cardiovascular complications.

The screening for OSAS involves the use of medical history, questionnaires (such as the Berlin Questionnaire, STOP-BANG and the Epworth Sleepiness Scale) and sleep apnea screening devices.

Although these tools have varying degrees of sensitivity and specificity, they are essential in identifying individuals at risk. It is important to note that screening tools may perform less well in certain populations, including women and patients with pre-existing cardiovascular disease.

The gold standard in diagnostics remains laboratory-based polysomnography (PSG), but its cost, invasiveness and limited accessibility are significant barriers to widespread use. However, home sleep apnea testing (HSAT) offers a more affordable alternative, particularly with level 3 HSAT demonstrating excellent diagnostic accuracy.

Currently, the main measure that determines the presence and severity of OSAS is the apnea-hypopnea index (AHI). It reflects the frequency of respiratory events due to changes in ventilation that are associated with either oxygen desaturation or awakening from sleep. Although AHI is widely used and relatively easy to calculate, it has its limitations. To overcome the limitations of the AHI several studies have suggested characterization of nocturnal hypoxia in OSAS referred to as "hypoxic burden". Several measures and definitions of hypoxic burden have been proposed and show promise in overcoming AHI limitations and also have better prognostic ability than AHI. Recently, it has been shown that measures that attempt to characterize the depth and duration of oxygen desaturation, namely nocturnal hypoxia in OSAS, correlate better with the incidence of cardiovascular disease than AHI.

The bases of arrhythmogenesis in OSAS include alterations in cardiac automaticity, triggered activity and reentry mechanisms induced by major factors such as autonomic nervous system impairment, hypercapnia, hypercapnic hypoxia, chemoreflex and baroreflex alterations, intrathoracic pressure variations and inflammation.

The 2023 European Society of Hypertension (ESH) guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension emphasize the importance of obesity and metabolic syndrome as partially reversible risk factors for obstructive sleep apnea syndrome. Therefore, screening for OSAS in patients with resistant hypertension is recommended. Over the past three decades, several researchers have attempted to investigate the effect of OSAS treatment on blood pressure with conflicting results. While many studies have confirmed a modest but significant reduction in blood pressure, others have failed to demonstrate improvements in blood pressure in patients treated with either CPAP or the mandibular advancement device.

Dyslipidemia is also an independent risk factor for cardiovascular morbidity.

In addition to its established role in atherosclerosis, some studies have suggested a significant relationship of lipid abnormalities with important changes in cardiac structure and function (Aung et al., 2020). A low HDL cholesterol value is associated with left ventricular remodeling and diastolic dysfunction, especially in patients with hypertension, which is significant because most patients with OSA also have associated hypertension. Intermittent hypoxia in patients with obstructive sleep apnea leads to increased oxidative stress and free radical production, thus being suggested as a potential mechanism of a multitude of pathophysiologic processes, such as endothelial dysfunction, increased sympathetic activity, systemic inflammatory response, impaired glucose and lipid metabolism.

Over the past decade, it has been recognized that OSAS is very common in patients with diabetes mellitus and that metabolic disorders

such as insulin resistance, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus are also common in patients with OSAS.

Current research has shown a strong association between OSAS and cardiovascular, metabolic and cerebrovascular diseases. The presence of risk factors such as obesity, alcoholism, smoking, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and metabolic syndrome has been found to correspondingly increase the risk of OSAS and associated comorbidities. As high-throughput sequencing technologies have advanced, numerous studies have suggested the prediction of gene expression profiles based on various machine learning techniques. Thus, STK17A has been identified as a crucial diagnostic biomarker for common molecular pathways between OSAS and diabetes mellitus. The genes involved are related to oxidative stress and neuroregulation, suggesting potential therapeutic targets. Immune cell analysis reveals the complex role of STK17A in both diseases. This information improves our understanding of the diseases and provides valuable directions for future research and clinical use.

Patients with overlap syndrome (co-existing COPD and sleep apnea syndrome) have an increased risk of cardiovascular disease and COPD exacerbations compared to patients with COPD alone. This coexistence is significant, as this group of patients is at a higher risk of cardiovascular disease and COPD exacerbations than those with COPD alone, especially if obstructive sleep apnea syndrome remains untreated.

Both COPD and OSAS are associated with a number of overlapping physiologic and biologic disorders, including hypoxia and inflammation, contributing to associated cardiovascular comorbidities.

The treatment of obstructive sleep apnea syndrome differs depending on the patient's needs and may take the form of continuous positive pressure therapy, pharmacotherapy, mandibular advancement devices or surgical treatment.

In the special part of the thesis, I presented a number of four studies analyzing the effects of obstructive sleep apnea syndrome.

The first study concerns the relationship between total sleep time spent with saturation below 80% versus 90% in patients with obstructive sleep apnea. It has been recognized that sleep-related hypoxaemia, as measured by time spent with saturation below 90% (TST90%), correlates more strongly with cardiovascular events than the number of obstructive respiratory events, as measured using the apnea-hypopnoea index.

On the basis of the existing data in the literature, I aimed to study the relationship between total sleep time spent with saturation below 80% (TST80%) and cardio-vascular risk in OSA. The primary objective was to compare its value with TST90% to predict arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular disease and increased inflammatory response in patients with OSA. We analyzed the results of 2679 volunteers who participated in two prospective cohort studies in Budapest, Hungary and Timisoara, Romania. In both cohorts, subjects were referred with a suspected diagnosis of sleep apnea based on symptoms (e.g., snoring, pauses in breathing, daytime sleepiness) and comorbidities. None of the volunteers had been previously diagnosed or treated for OSAS.

In this retrospective analysis of two cohort studies, we investigated the clinical utility of TST80% in patients with OSAS. Although we found that patients with the most severe nocturnal

hypoxemia experienced more severe daytime sleepiness, they did not have a higher prevalence of cardiovascular and metabolic comorbidities or higher levels of blood pressure, inflammation, or more severe dyslipidemia compared to patients with moderate nocturnal hypoxemia. Consequently, the cardiovascular risk score was not higher in the group with the most severe hypoxemia compared with the moderate group.

The relationship between hypoxemia indices and C-reactive protein was weak, and patients with more severe hypoxemia did not demonstrate higher C-reactive protein levels.

Although patients with more severe nocturnal hypoxemia had an increased burden of comorbidities, TST90% or TST80% did not predict comorbidities or 10-year cardiovascular risk better than AHI in our study. TST80% was associated with all-cause mortality, compared to TST90%, after adjusting for comorbidities, sleep parameters and inflammation.

In the second study we analyzed the relationship between composite lipid indices and Baveno classification in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Obstructive sleep apnea leads to dyslipidemia through several mechanisms including consumption of lipid-rich foods, mobilization of lipids from adipose tissue, increased triglyceride production, and impaired reverse cholesterol transport from atherosclerotic vessels. Dyslipidemia is known to increase the risk of cardiovascular disease, and higher levels of triglycerides as well as lower levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) are independently linked to this increased risk.

The Baveno classification is a new approach for assessing the severity of obstructive sleep apnea syndrome, which takes into account significant comorbidities: atrial fibrillation, arterial hypertension, heart

failure, stroke, diabetes mellitus and OSAS symptoms expressed by the Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Thus, we evaluated the data of 2937 patients participating in the ESADA study at the Timisoara site. Patients were classified into Baveno groups and after excluding patients with incomplete lipid data, 1242 patients were included in the current analysis. JASP 0.14.1 software (University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands) was used for statistical analysis. Data were compared across severities and Baveno groups using Chi-square and Kruskal-Wallis tests. Compound lipid indices were compared across severities and Baveno groups with the Kruskal-Wallis test followed by Dunn's test and Bonferroni correction.

The Baveno classification correlates with cardiovascular risk estimated through composite lipid indices. Composite lipid indices may help to better stratify cardiovascular risk in both minimally and highly symptomatic patients.

The research showed a significant difference in the AHI index between patient categories in the Baveno classification. The lowest AHI was in group A, and the highest AHI scores were in group B and group D. This distribution was also demonstrated in a paper by a group of authors that included 20 European countries and more than 14 000 patients. A study conducted in Portugal on a sample of 91 patients showed no significant difference in AHI between the distribution of patients according to the Baveno groups.

In the third presented study we investigated obstructive sleep apnea syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphasizing hypoxic burden and comorbidities.

The OSA-COPD overlap syndrome is frequently encountered and its clinical presentation remains incompletely defined, with more

research needed to elucidate how the association of the two diseases impacts upon cardiovascular disease.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common preventable and treatable disease characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation attributed to airway and/or alveolar abnormalities, usually caused by significant exposure to noxious particles or gases.

The aim of this study was to investigate the main differences between OSAS in patients with OSAS alone compared with OSAS and COPD and with OSAS, COPD and obesity. We investigated this overlap by retrospectively analyzing the data of 2644 patients who were diagnosed with OSAS between 2005 and 2019 at the Pulmonology Department of "Victor Babes" Hospital "Victor Babes" Timișoara.

Adding COPD to patients with sleep apnea syndrome resulted in an older, predominantly male group of patients with higher smoking intensity, higher obesity, with a higher prevalence of associated diabetes mellitus, and longer duration of hypertension. The addition of obesity to sleep apnea syndrome and COPD resulted in a significant additive effect for all data except diabetes mellitus and stroke.

Male predominance was found in all groups. In general, male patients outnumbered females in terms of OSAS diagnosis. Women had less severe disease compared to men and more frequently reported atypical symptoms of sleep apnea syndrome, whereas male patients more frequently reported typical symptoms of OSAS.

Recently, the overlap syndrome between sleep apnea and COPD has received much attention as an independent risk factor for cardiovascular disease. There is an additive effect of COPD on cardiovascular outcomes in patients with comorbidities associated with

sleep apnea syndrome. The complications of this overlap syndrome have a more severe prognosis compared to patients with only one of these diseases. However, the exact mechanisms underlying this worse prognosis have not yet been fully elucidated.

In our study, in the group of patients with overlap syndrome there were some differences in associated comorbidities, but these were not significant for oxygen saturation, coronary heart disease, heart failure, arrhythmias, stroke and hypertension. In another study it was shown that in the overlap syndrome mean nocturnal oxygen saturations were associated with increased risk of systemic hypertension, diabetes mellitus and heart failure, but the oxygen desaturation index was only related to hypertension and diabetes mellitus, suggesting that the hypoxic pattern associated with changes in ventilation mechanics may affect autonomic and cardiovascular modulation in different ways. Importantly, these results suggest that the existence of both tonic desaturations (COPD) and phasic desaturations related to OSAS may be associated with a more severe cardiovascular burden.

The fourth and final study presented examined the relationship between obstructive sleep apnea syndrome and atrial fibrillation.

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia worldwide, a major contributor to hospitalization, morbidity and mortality rates. In addition, studies of circadian rhythm and sudden cardiac death have shown a predisposition of fatal events in subjects with OSAS during the nocturnal period, normally considered a period of relative cardioprotection in individuals without obstructive apnea.

OSA is a condition with a high prevalence in patients with atrial fibrillation because it promotes arrhythmogenesis and reduces the effectiveness of treatment. Several studies have shown that OSAS

increased the risk of atrial fibrillation, potentially through hypoxia, oxidative stress, inflammation, and atrial remodeling acting to create an altered arrhythmogenic substrate. Epidemiologic studies have shown that sleep disordered breathing approximately doubles the risk of atrial fibrillation.

The aim of this study was to investigate the relationship between comorbidities associated to patients with OSA and the development of atrial fibrillation. In addition, we attempted to establish different parameters that may predict the risk of developing atrial fibrillation in patients with OSAS.

A descriptive analysis was initially performed for all study variables. Since continuous variables were not normally distributed, they were presented as medians and interquartile range. The Kruskal-Wallis test was used to compare continuous variables. For comparison of categorical variables, the chi-square test or Fisher exact test was performed as appropriate.

As a first conclusion, patients with atrial fibrillation in our group were younger, had lower BMI, lower hypoxic burden (lower AHI and higher mean and minimum oxygen saturation values), and fewer metabolic and cardiovascular comorbidities. It is possible that atrial fibrillation may be discovered by chance in this subgroup of the population, who present with isolated sleep apnea syndrome without associated comorbidities. It is possible that atrial fibrillation may have been discovered by coincidental finding in this subgroup, presenting less severe sleep apnea syndrome with less associated comorbidities.

The logistic regression analysis showed fairly low ORs for known risk factors such as arterial hypertension, heart failure and diabetes mellitus.

Atrial fibrillation is not really a protective factor for the healthier individuals in the analysis, but the results may reflect heterogeneity of the group, with the group of patients with atrial fibrillation being much smaller in number compared to the group of patients without atrial fibrillation.

In conclusion, in the first study presented, we observed that the relationship between indicators of hypoxemia and C-reactive protein was weak, and patients with more severe hypoxemia did not have elevated levels of this protein. Although patients with severe nocturnal hypoxemia had a higher incidence of comorbidities, TST90% and TST80% were not more effective than AHI in predicting comorbidities or cardiovascular risk over a 10-year period in our study.

Regarding the results of the second study presented in this paper, we demonstrated that composite lipid indices may contribute to a more effective cardiovascular risk stratification for both patients with minimal and severe symptoms. The Baveno classification correlates with cardiovascular risk estimated by composite lipid indices.

As for the results of the third study, adding obesity to sleep apnea syndrome and COPD resulted in a significant additive effect for all data except diabetes mellitus and stroke.

Finally, concerning the fourth study that followed the relationship between obstructive sleep apnea syndrome and atrial fibrillation, we concluded that atrial fibrillation patients in our group were younger, had a lower BMI, lower hypoxic burden (lower AHI values and higher mean and minimum oxygen saturation values) and fewer metabolic and cardiovascular comorbidities.

As for the particular characteristics of patients with atrial fibrillation in the group studied in this paper, it can be concluded that

further research is needed on biomarkers associated with atrial fibrillation for patients with obstructive sleep apnea. Recent research has found that the Sleep Breathing Impairment Index (SBII) is a novel parameter quantifying respiratory events and hypoxia, demonstrating exceptional efficacy in predicting cardiovascular disease. Research in this direction should be continued.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul Pneumologie

BÎRZĂ MARIELA-ROMINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**ARITMIILE CARDIACE ASOCIATE SINDROMULUI DE APNEE
ÎN SOMN : DE LA POVARA HIPOXICA ȘI DISLIPIDEMII LA
CORELAȚII CLINICE ȘI COMORBIDITĂȚI**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat :

PROF. UNIV. DR. MIHĂICUȚĂ ȘTEFAN

Timișoara

2025

R E Z U M A T

Global, sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) prezintă o prevalență ridicată și un impact negativ asupra sănătății. Acesta este asociat cu hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, insuficiența cardiacă, boala coronariană, accidentul vascular cerebral și o mortalitate cardiovasculară excesivă.

Numeroase studii observaționale au arătat în mod constant că SAOS este asociat independent cu o importantă mortalitate cardiovasculară, ceea ce înseamnă că SAOS crește riscul de deces din cauze cardiovasculare. De asemenea, asocierea SAOS cu boala pulmonară obstructivă cronică (sindromul de suprapunere) și obezitatea morbidă crește riscul de mortalitate.

SAOS are un impact semnificativ asupra sănătății și există diferite opțiuni de tratament disponibile. Deși tratamentul cu CPAP este considerat “gold standard”, în unele situații acesta este greu de tolerat sau produce efecte adverse care duc la scăderea complianței pacientului și la renunțarea la acesta. Intervenția chirurgicală ca și tratament alternativ poate fi eficientă pentru pacienții care nu pot tolera sau respecta CPAP. Un studiu a comparat riscul de accidente rutiere la pacienții cu SAOS tratați prin terapie cu presiune pozitivă continuă în căile respiratorii față de cei supuși unei intervenții chirurgicale pentru somn. Studiul a constatat că intervenția chirurgicală pentru somn a redus semnificativ riscul de accidente rutiere în comparație cu CPAP și cu lipsa tratamentului. Autorii au concluzionat că intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu SAOS care nu pot tolera sau respecta CPAP.

În această teză am încercat să contribui la cercetarea în ceea ce privește sindromul de apnee în somn și implicațiile lui cardiovasculare, intrucât diagnosticul precoce și tratamentul personalizat în funcție de riscul cardiovascular pot ameliora prognosticul general al pacientului cu sindrom de apnee obstructivă în somn.

Sindromul de apnee în somn este deosebit de răspândit, estimându-se că 1 miliard de adulți sunt afectați la nivel mondial. În ciuda prevalenței pe scară largă, sindromul de apnee în somn continuă să fie în mare parte nediagnosticat, în special în rândul grupurilor rasiale și etnice care au experimentat de-a lungul istoriei condiții socio-economice precare.

În partea generală am prezentat în mod structurat, informațiile generale reprezentative sindromului de apnee obstructivă în somn, incluzând printre altele epidemiologia, screening-ul, aritmiile în SAOS (mecanisme ale aritmiilor, principalele aritmii în SAOS (fibrilația atrială, moartea subită cardiacă, bradiaritmii, tulburări de conducere), comorbidități asociate pacienților cu SAOS și tratamentul specific pentru SAOS.

Recent, SAOS a fost considerat a fi cauzat nu doar de anatomia căilor respiratorii superioare, ci și de mai multe mecanisme non-anatomice, cum ar fi receptivitatea răspunsului căilor respiratorii superioare, instabilitatea controlului ventilator și reducerea pragului de trezire din somn. Raționamentul care stă la baza recomandării screeningului în cazul suspiciunii de tulburări respiratorii în timpul somnului sau de somnolență excesivă în timpul zilei este potențialul de a preveni evenimentele cardiace grave. De asemenea, ghidurile actuale recomandă screening-ul pentru SAOS supraviețuitorilor morții subite cardiace dacă sunt prezenți factori de risc pentru SAOS, precum și la

pacienții cu tahicardii ventriculare. Această abordare vizează detectarea și gestionarea precoce a SAOS pentru a atenua complicațiile cardiovasculare pe termen lung.

Screening-ul pentru SAOS implică utilizarea istoricului medical, a chestionarelor (cum ar fi chestionarul Berlin, STOP-BANG și Scala de somnolență Epworth) și a dispozitivelor de screening al sindromului de apnee în somn. Deși aceste instrumente au grade diferite de sensibilitate și specificitate, ele sunt esențiale în identificarea persoanelor cu risc. Este important de menționat că instrumentele de screening pot fi mai puțin performante în cazul anumitor populații, inclusiv în cazul femeilor și al pacienților cu afecțiuni cardiovasculare preexistente.

Standardul de aur în materie de diagnostic rămâne polisomnografia efectuată în laborator (PSG), însă costul, invazivitatea și accesibilitatea limitată a acesteia reprezintă bariere semnificative în calea utilizării pe scară largă. Cu toate acestea, testarea apneei în somn la domiciliu (HSAT) oferă o alternativă mai accesibilă, în special cu nivelul 3 HSAT care demonstrează o acuratețe excelentă a diagnosticului.

În prezent, principala măsurătoare care determină prezența și severitatea SAOS este indicele apnee-hipopnee (AHI). Acesta reflectă frecvența evenimentelor respiratorii datorate schimbărilor în ventilație care sunt asociate fie cu desaturarea oxigenului, fie cu trezirea din somn. Deși AHI este utilizat pe scară largă și relativ ușor de calculat, acesta are limitele sale. Pentru a depăși limitările AHI mai multe studii au sugerat caracterizarea hipoxiei nocturne în SAOS denumită „povară hipoxică”. Au fost propuse și studiate mai multe măsurători și definiții ale poverii hipoxice care se dovedesc promițătoare în depășirea limitărilor

AHI și au, de asemenea, o capacitate de prognostic mai bună decât AHI. Recent, s-a demonstrat că măsurătorile care încearcă să caracterizeze profunzimea și durata desaturărilor în oxigen, și anume hipoxia nocturnă în SAOS, se corelează mai bine cu incidența bolii cardiovasculare decât AHI.

Bazele aritmogenezei în SAOS cuprind modificări ale automatismului cardiac, ale activității declanșate și ale mecanismelor de reintrare induse de factori majori precum alterarea sistemului nervos autonom, hipercapnia, hipoxia hipercapnică, alterările chemoreflexelor și baroreflexelor, variațiile presiunii intratoracice și inflamația.

Ghidul din 2023 al Societății Europene de Hipertensiune (ESH) pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale subliniază importanța obezității și a sindromului metabolic ca factori de risc parțial reversibili pentru sindromul de apnee obstructivă în somn. Prin urmare, se recomandă screeningul pentru SAOS la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. În ultimele trei decenii, mai mulți cercetători au încercat să investigheze efectul tratamentului SAOS asupra tensiunii arteriale cu rezultate contradictorii. În timp ce multe studii au confirmat o reducere modestă, dar semnificativă a tensiunii arteriale, altele nu au reușit să demonstreze îmbunătățiri ale acestora la pacienții tratați fie cu CPAP, fie cu dispozitivul de avansare mandibulară.

De asemenea, dislipidemia este un factor de risc independent pentru morbiditatea cardiovasculară.

În plus față de rolul stabilit în ateroscleroză, anumite studii au sugerat o relație semnificativă a anomaliilor lipidice cu modificări importante ale structurii și funcției cardiace (Aung et al., 2020). O valoare scăzută a HDL colesterolului este asociată cu remodelarea ventriculului stâng și cu disfuncția diastolică, în special la pacienții cu

hipertensiune arterială, ceea ce este semnificativ deoarece majoritatea pacienților cu SAS prezintă și hipertensiune arterială asociată. Hipoxia intermitentă la pacienții cu apnee obstructivă în somn duce la creșterea stresului oxidativ și a producției de radicali liberi, aceasta fiind astfel sugerată ca un mecanism potențial al unei multitudini de procese fiziopatologice, cum ar fi disfuncția endotelială, creșterea activității simpatice, răspunsul inflamator sistemic, afectarea metabolismului glucozei și lipidelor.

În ultimul deceniu, a fost recunoscut faptul că SAOS este foarte frecvent la pacienții cu diabet zaharat și că tulburările metabolice precum rezistența la insulină, scăderea toleranței la glucoză și diabetul zaharat sunt, de asemenea, frecvente la pacienții cu SAOS.

Cercetările actuale au indicat o asociere strânsă între SAOS și bolile cardiovasculare, metabolice și cerebrovasculare. S-a constatat că prezența unor factori de risc precum obezitatea, alcoolismul, fumatul, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia și sindromul metabolic cresc corespunzător riscul de SAOS și de comorbidități asociate. Pe măsură ce tehnologiile de secvențiere de mare capacitate au avansat, numeroase studii au sugerat predicția profilurilor de expresie genică pe baza diferitelor tehnici de învățare automată. Astfel a fost identificat STK17A ca biomarker de diagnostic crucial pentru căile moleculare comune dintre SAOS și diabet zaharat. Genele implicate sunt legate de stresul oxidativ și de neuroreglare, sugerând potențiale ținte terapeutice. Analiza celulelor imune dezvăluie rolul complex al STK17A în ambele afecțiuni. Aceste informații ne îmbunătățesc înțelegerea bolilor și oferă direcții valoroase pentru cercetările viitoare și utilizarea clinică.

Pacienții care prezintă sindrom de suprapunere (coexistența BPOC și a sindromului de apnee în somn) prezintă un risc crescut de boli cardiovasculare și exacerbări ale BPOC comparativ cu pacienții care au doar BPOC. Această coexistență este semnificativă, deoarece această categorie de pacienți se confruntă cu un risc mai mare de afecțiuni cardiovasculare și exacerbări ale BPOC comparativ cu cei care au doar BPOC, în special dacă sindromul de apnee obstructivă în somn rămâne netratat.

Atât BPOC, cât și SAOS sunt asociate cu o serie de tulburări fiziologice și biologice care se supraspun, inclusiv hipoxia și inflamația, contribuind la comorbiditățile cardiovasculare asociate.

Tratamentul sindromului de apnee obstructivă în somn este diferit în funcție de nevoile pacientului și poate lua forma terapiei cu presiune pozitivă continuă, farmacoterapiei, a dispozitivelor de avansare mandibulară sau a tratamentului chirurgical.

În partea specială a tezei, am prezentat un număr de patru studii care analizează efectele sindromul de apnee obstructivă în somn.

Primul studiu se referă la relația dintre timpul total de somn petrecut cu saturație sub 80% versus 90% la pacienții cu apnee obstructivă în somn. A fost recunoscut faptul că hipoxemia legată de somn, măsurată în funcție de timpul petrecut cu saturație sub 90% (TST90%), se corelează mai puternic cu evenimentele cardiovasculare decât numărul de evenimente respiratorii obstructive, măsurate utilizând indicele apnee-hipopnee.

Pornind de la datele existente în literatură mi-am propus să studiez relația dintre timpul total de somn petrecut cu saturație sub 80% (TST80%) și riscul cardio-vascular în cazul SAOS. Scopul principal a fost de a compara valoarea sa cu TST90% pentru a prezice

hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemia, bolile cardiovasculare și răspunsul inflamator crescut la pacienții cu SAOS. Am analizat rezultatele a 2679 de voluntari care au participat la două studii prospective de cohortă din Budapesta, Ungaria și Timișoara, România. În ambele cohorte, subiecții au fost adresați cu diagnosticul suspectat de apnee în somn pe baza simptomelor (de exemplu, sforăit, pauze în respirație, somnolența diurnă) și comorbidități. Niciunul dintre voluntari nu a fost diagnosticat sau tratat anterior pentru SAOS.

În această analiză retrospectivă a două studii de cohortă am investigat utilitatea clinică a TST80% la pacienții cu SAOS. Deși am constatat că pacienții cu cea mai severă hipoxemie nocturnă suferă de somnolență diurnă mai severă, aceștia nu au prezentat o prevalență mai mare a comorbidităților cardiovasculare și metabolice sau niveluri mai ridicate ale tensiunii arteriale, inflamației sau dislipidemie mai severă comparativ cu pacienții cu hipoxemie nocturnă moderată. În consecință, scorul de risc cardiovascular nu a fost mai mare în grupul cu hipoxemia cea mai severă comparativ cu grupul moderat.

Relația dintre indicii de hipoxemie și proteina C reactivă a fost slabă, iar pacienții cu hipoxemie mai severă nu au demonstrat niveluri mai ridicate de proteină C reactivă.

Deși pacienții cu hipoxemie nocturnă mai severă au avut o sarcină crescută de comorbidități, TST90% sau TST80% nu au prezis comorbiditățile sau riscul cardiovascular pe 10 ani mai bine decât AHI în studiul nostru. TST80% a fost asociat cu mortalitatea din toate cauzele, spre deosebire de TST90%, în urma ajustării comorbidităților, parametrilor de somn și inflamației.

În al doilea studiu am analizat relația dintre indicii lipidici compusi și clasificarea Baveno la pacienții cu sindrom de apnee obstructivă în

somn. Apneea obstructivă în somn duce la dislipidemie prin mai multe mecanisme care includ consumul de alimente bogate în lipide, mobilizarea lipidelor din țesutul adipos, creșterea producției de trigliceride, precum și afectarea transportului invers al colesterolului din vasele aterosclerotice. Se știe că dislipidemia crește riscul de boli cardiovasculare, iar nivelurile mai ridicate de trigliceride, precum și cele mai scăzute de colesterol lipoproteic de înaltă densitate (HDL-C) sunt legate în mod independent de acest risc crescut.

Clasificarea Baveno reprezintă o nouă abordare pentru evaluarea severității sindromului de apnee obstructivă în somn, care ia în considerare comorbiditățile semnificative: fibrilația atrială, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă, accidentul vascular cerebral, diabetul zaharat și simptomele SAOS exprimate prin scala de somnolență Epworth (ESS).

Astfel, am evaluat datele a 2937 de pacienți participanți la studiul ESADA de la sediul din Timișoara. Pacienții au fost clasificați în grupele Baveno iar în urma excluderii pacienților cu date lipidice incomplete, 1242 de pacienți au fost incluși în analiza actuală. Software-ul JASP 0.14.1 (Universitatea din Amsterdam, Amsterdam, Țările de Jos) a fost utilizat pentru analiza statistică. Datele au fost comparate de-a lungul severităților și grupurilor Baveno utilizând testele Chi-pătrat și Kruskal-Wallis. Indicii lipidici compuși au fost comparați de-a lungul severităților și grupurilor Baveno cu testul Kruskal-Wallis urmat de testul Dunn și corecția Bonferroni.

Clasificarea Baveno se corelează cu riscul cardiovascular estimat prin indicii lipidici compuși. Indicii lipidici compoziți pot ajuta la o mai bună stratificare a riscului cardiovascular atât la pacienții cu simptomatologie minimă, cât și la cei cu simptomatologie ridicată.

Cercetarea a arătat o diferență semnificativă în indicele AHI între categoriile de pacienți din clasificarea Baveno. Cel mai mic AHI a fost în grupul A, iar cele mai mari scoruri AHI au fost în grupul B și în grupul D. Această distribuție a fost dovedită și într-o lucrare a unui grup de autori care a inclus 20 de țări europene și peste 14 000 de pacienți. Un studiu efectuat în Portugalia pe un eșantion de 91 de pacienți nu a arătat o diferență semnificativă a indicelui AHI între distribuția pacienților în funcție de grupurile Baveno.

În cel de-al treilea studiu prezentat am cercetat sindromul de apnee obstructivă în somn la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), punând accentul pe povara hipoxică și comorbidități.

Sindromul de suprapunere SASO-BPOC este frecvent întâlnit, iar prezentarea clinică a acestuia rămâne incomplet definită, fiind necesare mai multe cercetări pentru a elucida modul în care asocierea celor două boli exercită un impact asupra bolii cardiovasculare.

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, care poate fi prevenită și tratată și care se caracterizează prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului de aer atribuite unor anomalii ale căilor respiratorii și/sau alveolare, cauzate de obicei de expunerea semnificativă la particule sau gaze nocive.

Obiectivul acestui studiu a fost de a studia principalele diferențe dintre SAOS la pacienții cu SAOS singur, comparativ cu SAOS și BPOC și cu SAOS, BPOC și obezitate. Am cercetat această suprapunere analizând retrospectiv datele a 2644 de pacienți care au fost diagnosticați cu SAOS între 2005 și 2019 în cadrul Secției de Pneumologie a Spitalului "Victor Babeș" Timișoara.

Adaugarea BPOC la pacienții cu sindrom de apnee în somn a determinat un grup de pacienți mai vârstnici, predominant de sex

masculin, care prezentau o intensitate mai mare a fumatului, un grad mai crescut de obezitate, cu o prevalență mai ridicată a diabetului zaharat asociat, și o durată mai lungă a hipertensiunii arteriale. În ceea ce privește adaugarea obezității la sindromul de apnee în somn și BPOC, aceasta a determinat un efect aditiv semnificativ pentru toate datele înregistrate, cu excepția diabetului zaharat și a accidentului vascular cerebral.

Predominanța bărbaților a fost constatată în toate grupurile. În general, pacienții de sex masculin sunt mai numeroși decât femeile în ceea ce privește diagnosticarea SAOS. Femeile au avut o boală mai puțin severă comparativ cu bărbații și au raportat mai frecvent simptome atipice ale sindromului de apnee în somn, în timp ce pacienții de sex masculin au raportat mai frecvent simptome tipice ale SAOS.

Recent, s-a acordat o atenție deosebită sindromului de suprapunere dintre apneea în somn și BPOC, fiind considerat factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare. Există un efect aditiv al BPOC asupra consecințelor cardiovasculare la pacienții cu comorbidități asociate sindromului de apnee în somn. Complicațiile acestui sindrom de suprapunere au un prognostic mai sever comparativ cu pacienții cu doar una dintre aceste boli. Cu toate acestea, mecanismele exacte care stau la baza acestui prognostic înrăutățit nu au fost încă pe deplin elucidate.

În studiul nostru, în grupul pacienților cu sindrom de suprapunere au existat câteva diferențe în ceea ce privește comorbiditățile asociate, dar acestea nu sunt semnificative pentru saturația în oxigen, boala coronariană, insuficiența cardiacă, aritmiile, accidentul vascular cerebral și hipertensiunea arterială. Într-un alt studiu s-a demonstrat că în sindromul de suprapunere saturațiile medii nocturne de oxigen au fost

asociate cu creșterea riscului de hipertensiune arterială sistemică, diabet zaharat și insuficiență cardiacă, dar indicele de desaturare a oxigenului a fost legat doar de hipertensiunea arterială și diabetul zaharat, sugerând că modelul hipoxic asociat cu modificări ale mecanicii de ventilație poate afecta modularea autonomă și cardiovasculară în moduri diferite. În mod important, aceste rezultate sugerează că existența atât a desaturărilor tonice (BPOC) cât și a desaturărilor fazice legate de SAOS poate fi asociată cu o sarcină cardiovasculară mai severă.

Al patrulea și ultimul studiu prezentat analizează relația dintre sindromul de apnee obstructivă în somn și fibrilația atrială.

Fibrilația atrială este cea mai frecventă aritmie la nivel mondial, un factor important care contribuie la creșterea ratelor de spitalizare, morbiditate și mortalitate. În plus, studiile privind ritmul circadian și moartea subită cardiacă au arătat o predispoziție a evenimentelor fatale la subiecții cu SAOS în timpul perioadei nocturne, considerată în mod normal o perioadă de cardioprotecție relativă la indivizii fără apnee obstructivă.

SAOS este o afecțiune cu o prevalență ridicată la pacienții cu fibrilație atrială, deoarece favorizează aritmogeneza și reduce eficacitatea tratamentului. Mai multe studii au arătat că SAOS a crescut riscul de fibrilație atrială, potențial prin hipoxie, stres oxidativ, inflamație și remodelare atrială care acționează pentru a crea un substrat aritmogen modificat. Studiile epidemiologice au arătat că tulburările respiratorii de somn dublează aproximativ riscul de fibrilație atrială.

Scopul acestui studiu a fost de a investiga relația dintre comorbiditățile asociate pacienților cu SAOS și dezvoltarea fibrilației

atriale. În plus, am încercat să stabilim diferiți parametri care pot prezice riscul de dezvoltare a fibrilației atriale la pacienții cu SAOS.

O analiză descriptivă a fost efectuată inițial pentru toate variabilele studiului. Deoarece variabilele continue nu au fost distribuite normal, acestea au fost prezentate ca mediane și interval interquartil. Testul Kruskal-Wallis a fost utilizat pentru compararea variabilelor continue. Pentru compararea variabilelor categoriale, a fost efectuat testul chi pătrat sau testul exact Fisher, după caz.

Ca o primă concluzie, pacienții cu fibrilație atrială din grupul nostru au fost mai tineri, au avut IMC mai redus, o povară hipoxică mai redusă (valori mai reduse ale AHI și mai crescute ale saturației medii și minime în oxigen), și mai puține comorbidități metabolice și cardiovasculare. Este posibil ca fibrilația atrială să fie descoperită întâmplător la acest subgrup de populație, care prezintă sindromul de apnee în somn, cu mai puține comorbidități asociate.

Analiza de regresie logistică a arătat OR destul de scăzut pentru factorii de risc cunoscuți precum hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă și diabetul zaharat.

Fibrilația atrială nu reprezintă cu adevărat un factor de protecție pentru indivizii mai sănătoși din analiza efectuată, dar rezultatele obținute pot reflecta o eterogenitate a grupului, grupul pacienților cu fibrilație atrială studiat fiind mult mai redus numeric comparativ cu grupul pacienților fără fibrilație atrială.

În concluzie, în primul studiu prezentat, am observat că relația dintre indicatorii de hipoxemie și proteina C reactivă a fost slabă, iar pacienții cu hipoxemie mai severă nu au prezentat niveluri crescute ale acestei proteine. Deși pacienții cu hipoxemie nocturnă severă au prezentat o incidență mai mare a comorbidităților, TST90% și TST80%

nu au fost mai eficiente decât AHI în prezicerea comorbidităților sau a riscului cardiovascular pe o perioadă de 10 ani în cadrul studiului nostru.

În ceea ce privește rezultatele celui de-al doilea studiu prezentat în această lucrare, am demonstrat că indicii lipidici compuși pot contribui la o stratificare mai eficientă a riscului cardiovascular atât pentru pacienții cu simptome minime, cât și pentru cei cu simptome severe. Clasificarea Baveno se corelează cu riscul cardiovascular estimat prin indicii lipidici compuși.

În ceea ce privește rezultatele celui de-al treilea studiu, adăugarea obezității la sindromul de apnee în somn și BPOC, a determinat un efect aditiv semnificativ pentru toate datele înregistrate, cu excepția diabetului zaharat și a accidentului vascular cerebral.

În final, referitor la al patrulea studiu care a urmărit relația dintre sindromul de apnee obstructivă în somn și fibrilația atrială, am concluzionat că pacienții cu fibrilație atrială din grupul nostru au fost mai tineri, au avut un IMC mai scăzut, o povară hipoxică mai redusă (valori mai mici ale AHI și valori mai mari ale saturației medii și minime de oxigen) și mai puține comorbidități metabolice și cardiovasculare.

Cât despre caracteristicile deosebite ale pacienților cu fibrilație atrială din grupul studiat în această lucrare, se poate concluziona că este necesară o cercetare mai amplă a biomarkerilor asociați fibrilației atriale pentru pacienții cu apnee obstructivă în somn. O cercetare recentă a constatat că indexul de afectare a respirației în timpul somnului (SBII) este un parametru nou care cuantifică evenimentele respiratorii și hipoxia, demonstrând o eficacitate excepțională în predicția bolilor cardiovasculare. Cercetările în aceasta direcție ar trebui continuate.