

# MIAŻDŻYCA W PRZEBIEGU OBTURACYJNEGO BEZDECHU PODCZAS SNU

lek. Ewa Migacz, dr med. Wojciech Kukwa, prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

## ATHEROSCLEROSIS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

The association between obstructive sleep apnea (OSA) and atherosclerosis is confirmed for long time, but the pathomechanism is still not known. The recent studies revealed new facts, which try to explain potential role of OSA in development of plaque in arteries. Atherosclerosis is not only lipid disorder, but many other factors as chronic inflammation, increased level of homocysteine, fibrinogen or tissue plasminogen activator contribute to its progression. The same factors also play important role in OSA. In this review we sum up all recent findings in human and animal research concerning common field of atherosclerosis and OSA.

(Mag. ORL, 2017, 62, XVI, 56–59)

### Key words:

obstructive sleep apnea, snoring, atherosclerosis, atherosclerotic plaque, chronic intermittent hypoxia

Obturacyjny bezdech podczas snu (OBPS) jest często występującym schorzeniem i według danych z literatury dotyczy w Polsce 16,7% mężczyzn oraz 5,4% kobiet (Szczeklik, 2010). Jest to zaburzenie snu, w którym następuje nocne nawracające zapadanie się i obturacja w obrębie górnych dróg oddechowych, podczas których dochodzi do przewlekłej okresowej hipoksji (POH, *chronic intermittent hypoxia* – CIH). OBPS przyczynia się do rozwoju wielu chorób układu krwionośnego, m.in.: nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej, udaru, zaburzenia rytmu serca (Kohler, 2015), a także cukrzycy czy depresji.

Miażdżyca jest zaburzeniem, które poprzez wolno postępujące zwężenie światła tętnic prowadzi do powikłań mózgowo-naczyniowych oraz choroby wieńcowej. Z czasem może dojść do uszkodzenia blaszki miażdżycowej i powstania zakrzepu, co manifestuje się ostrym zespołem wieńcowym, uszkodzeniem mięśnia sercowego czy udarem (Weber i Noels, 2011).

Związek pomiędzy występowaniem OBPS a miażdżycą jest od wielu lat potwierdzany, jednak jego mechanizm nie jest dokładnie poznany (Eastwood i in., 2010). W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia, których autorzy podjęli próbę wytłumaczenia tworzenia się blaszki miażdżycowej w tętnicach w przebiegu OBPS.

Proces tworzenia się blaszki miażdżycowej jest złożony i wieloczynnikowy. Do powstania tej patologii przyczyniają się nie tylko zaburzenia gospodarki lipidowej, lecz także: uogólniony oraz rozwijający się miejscowo w ścianie naczyń krwionośnych stan zapalny, aktywacja układu immunologicznego oraz dysfunkcja i uszkodzenie *endothelium* (Song i in., 2015). Głównymi mediatorami przewlekłego stanu zapalnego w tętnicach są cytokiny prozapalne, TNF- $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) i interleukina 8 (Kylintireas i in., 2012). Do głównych czynników ryzyka miażdżycy zalicza się: predyspozycję genetyczną, wiek, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, hiperlipidemię,

---

Klinika Otorinolaryngologii  
Wydział Lekarsko-Dentystyczny WUM  
Kierownik Kliniki: prof. Antoni Krzeski  
Szpital Czerniakowski  
00-731 Warszawa, ul. Stępińska 19/25

otyłość, brak aktywności fizycznej, depresję oraz nikotynizm. Oprócz tego istnieją tak zwane nowe czynniki ryzyka, takie jak: podwyższone wskaźniki stanu zapalnego, homocysteiny, fibrynogenu, D-dimerów, lipoproteiny (a), czy też tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator* – tPA) (Drager i in., 2011).

### PATOMECHANIZM

Nieznanym jest dokładny mechanizm sprawiający, że u pacjentów z OBPS miażdżyca występuje częściej niż w populacji ogólnej i ma bardziej intensywny przebieg. Wiadomo jedynie, że OBPS jest czynnikiem ryzyka występowania miażdżycy niezależnym od cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii czy palenia papierosów. Z jednej strony wydaje się, że związek, który łączy OBPS i miażdżycę, jest wieloraki (Drager i in., 2011). Oba te schorzenia mają wspólne czynniki ryzyka, takie jak: nadciśnienie tętnicze, nadwaga, cukrzyca, przewlekły uogólniony stan zapalny. Współwystępując, czynniki te prowadzą do niekorzystnej interakcji pomiędzy OBPS a miażdżycą. Z drugiej strony postuluje się, że to przewlekła okresowa hipoksja jest głównym niezależnym czynnikiem łączącym te dwa schorzenia, jednak hipoteza ta nie znajduje potwierdzenia w badaniach (Song i in., 2015).

Nawracające cykle hipoksji i reoksygenacji w przebiegu OBPS prowadzą do uszkodzania naczyń krwionośnych i wytwarzania reaktywnych form tlenu (RFT) przez leukocyty i komórki śródbłonna. RFT, uszkodzając komórki ścian naczyń krwionośnych, wywołują stan zapalny i aktywację endothelium. U pacjentów, u których jeszcze nie ustalono choroby naczyniowej, proces ten jest odwracalny pod warunkiem wdrożenia skutecznej terapii OBPS.

Pacjenci z OBPS cierpią często na inne, współistniejące choroby (m.in. nadciśnienie tętnicze, otyłość, cukrzycę typu 2), które także mogą być przyczyną rozwoju chorób naczyniowych. Z tego powodu trudno określić, w jakim stopniu poszczególne schorzenia przyczyniają się do dysfunkcji śródbłonna oraz jakie pomiędzy nimi zachodzą interakcje. Nieznany jest też sam proces uszkodzenia śródbłonna i czas, jaki upływa od jego uszkodzenia do powstania konkretnej choroby naczyniowej manifestującej się klinicznie (Lui i in., 2013).

Nawet u pacjentów z łagodną postacią OBPS można stwierdzić zwiększone stężenia czynników prozapalnych i antyzapalnych, co może przemawiać za tym, iż miażdżyca rozwija się u nich szybciej niż w ogólnej populacji (Sahlman i in., 2010).

### MIAŻDŻYCA W TĘTNICACH SZYJNYCH

Obturacyjny bezdech podczas snu przyspiesza proces aterosogenezy w tętnicach szyjnych. Kylintireas i in. zaobserwowali, że w tętnicach szyjnych u pacjentów z OBPS w badaniu rezonansem magnetycznym częściej występuje blaszka miażdżycowa, jest ona bardziej rozwinięta i jest obciążona większym ryzykiem uszkodzenia niż u osób z grupy kontrolnej (Kylintireas i in., 2012). Hui i in. przeprowadzili badania na 50 pacjentach, z których 28 było leczonych przy użyciu aparatu CPAP (ang. *Continuous Positive Airway Pressure*), wytwarzającego stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych, a pozostałych 22 nie otrzymało takiego leczenia. Zaobserwowali, że pogrubienie warstwy *intima-media* w tętnicach szyjnych, która jest markerem miażdżycy, zmniejszyła się u pacjentów leczonych przez 12 miesięcy aparatem CPAP w porównaniu z grupą kontrolną (Hui i in., 2012). Udowodnili w ten sposób, że skuteczna terapia OBPS może cofać subkliniczne zmiany w naczyniach tętnicznych.

Badania wykazały, że OBPS i nadciśnienie tętnicze mają addytywny wpływ na grubość warstwy *intima-media* w tętnicach szyjnych. Damiani i in. analizowali ten parametr w czterech grupach: u pacjentów z OBPS bez nadciśnienia tętniczego, pacjentów z OBPS i nadciśnieniem tętniczym, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez OBPS oraz w grupie kontrolnej. Jego wartości były znacząco statystycznie podwyższone u pacjentów z OBPS bez nadciśnienia tętniczego i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez OBPS w porównaniu z grupą kontrolną oraz znacząco statystycznie podwyższone u pacjentów z OBPS i nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do pacjentów z OBPS bez nadciśnienia tętniczego (Damiani i in., 2015).

Według badań przeprowadzonych przez Monnereta i współpracowników grubość warstwy *intima-media* w tętnicach szyjnych jest także większa u pacjentów z OBPS chorych dodatkowo na chorobę metaboliczną niż u pacjentów cierpiących wyłącznie na chorobę metaboliczną (Monneret i in., 2012). Również stężenie homocysteiny, która jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy, jest większe w tej grupie pacjentów i wzrasta wraz z ciężkością OBPS.

W ostatnim czasie przeprowadzono wiele badań, próbując znaleźć związek pomiędzy chrapaniem, które często współwystępuje z OBPS, a miażdżycą.

Salepci i in. mierzyli pogrubienie warstwy *intima-media* (*intima-media thickening* – IMT) w tętnicach szyjnych w trzech grupach pacjen-

tów. Pierwszą grupę stanowiły osoby chrapiące, drugą – osoby cierpiące na łagodną lub umiarkowaną postać OBPS, trzecią – cierpiący na ciężką postać OBPS. Wskaźnik pogrubienia warstwy *intima-media* oraz grubość ściany tętnicy szyjnej były znacząco statystycznie większe w grupie trzeciej niż drugiej. Okazało się także, że u 16,7% całej badanej grupy, niezależnie od chrapania oraz nasilenia OBPS, występuje pogrubienie warstwy *intima-media* i ci pacjenci mieli wyższe wartości AHI (ang. *Apnea/Hypopnea Index* – wskaźnik bezdechu/spłyceń oddechu), ODI (ang. *Oxygen Desaturation Index* – wskaźnik desaturacji) oraz wyższy indeks chrapania w porównaniu do pacjentów z prawidłową warstwą *intima-media* ( $p < 0,05$ ). (Salepci i in., 2015). Wynika z tego, że zarówno pacjenci z OBPS, jak i chrapiący nie zgłaszający chorób układu krążenia powinni być poddawani badaniom przesiewowym w tym kierunku w poszukiwaniu subklinicznych zaburzeń, aby można było podjąć odpowiednie działania prewencyjne, zanim dojdzie do istotnych klinicznie powikłań (Schiza i in., 2015).

Kolejne badania potwierdzające zmiany w tętnicach szyjnych u osób chrapiących przeprowadzili Deeb i in. Grupę 54 pacjentów (z  $AHI < 5$ ) podzielili oni na chrapiących i niechrapiących według ankiety Snoring Outcomes Survey (SOS). Grubość warstwy *intima-media* w tętnicach szyjnych mierzona w tych badaniach przy użyciu metod ultrasonograficznych była znacząco statystycznie większa u osób chrapiących w porównaniu z grupą kontrolną (Deeb i in., 2014).

W sprzeczności z tymi wynikami pozostają obserwacje uzyskane w prospektywnych badaniach przeprowadzonych przez Kim i in. Mierzili oni dynamikę zmian w tętnicach szyjnych u 3129 pacjentów, których na podstawie danych z ankiety podzielili na nawykowo chrapiących, okazjonalnie chrapiących i niechrapiących. Okazało się, że chrapanie nie wywoływało zmian w tętnicach szyjnych w ciągu 4 lat obserwacji w żadnej z badanych grup. Ta rozbieżność w wynikach może być skutkiem stosowania subiektywnych metod badawczych (ankiet), z pominięciem badań obiektywizujących chrapanie (Kim i in., 2014).

Istnieje hipoteza, że samo chrapanie – poprzez wywoływanie wibracji przenoszonych przez tkanki miękkie szyi na ściany tętnic szyjnych – może prowadzić to kaskady zapalnej, będącej podłożem miażdżycy (Drager et al., 2011). Badania symulujące taki proces wykonano na modelu zwierzęcym. Szyje królików podda-

wano wibracjom przez kilka godzin, co powodowało skurcz naczyń oraz uszkodzenie komórek śródbłonna (Amatoury i in., 2006). Z kolei ostatnio przeprowadzony eksperyment, również na królikach, których szyje stymulowano 12 godzin dziennie przez 2 miesiące specjalnie do tego celu skonstruowanym urządzeniem imitującym chrapanie, nie wykazał nasilenia miażdżycy w tętnicach szyjnych w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (Nam i in., 2013).

Konieczne są dalsze badania, zarówno kliniczne, jak i laboratoryjne, na liczniejszych kohortach, aby potwierdzić lub wykluczyć związek nawykowego chrapania bez współistnienia OBPS z miażdżycą.

### MIAŻDŻYCA W AORCIE I TĘTNICACH WIEŃCOWYCH

Z najnowszych badań wynika, że bezobjawowa (subkliniczna) miażdżycą w naczyniach wieńcowych występuje częściej u osób z ciężką postacią OBPS niż w populacji ogólnej, bez względu na BMI i inne czynniki sprzyjające chorobom układu krążenia (jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy zaburzenia lipidowe) (Lutsey i in., 2015). Co więcej, w badaniach tych wykazano m.in., że u wszystkich pacjentów częste wybudzenia w czasie snu miały ścisły związek z występowaniem miażdżycy. Może to oznaczać, że z fizjologicznego punktu widzenia zaburzenia jakości snu, niekoniecznie wyrażające się we współczynniku spłyceń oddechu i bezdechu (AHI), powodujące pobudzenie układu współczulnego, prowadzą do występowania miażdżycy (Kohler, 2015).

Retrospektywne badania, w których przeanalizowano wyniki tomograficznych badań komputerowych naczyń wieńcowych 81 pacjentów (49 z OBPS, 32 bez OBPS), wykazały, że u pacjentów z OBPS częściej występuje niekalkyfikowana blaszka miażdżycowa niż w grupie kontrolnej (63% vs 16%). Zależność ta była istotna statystycznie również po uwzględnieniu czynników ryzyka miażdżycy, takich jak: wiek, płeć, hipercholesterolemia czy nikotynizm. U pacjentów z OBPS występuje także bardziej zaawansowana stenozą naczyń wieńcowych i więcej naczyń jest dotkniętych procesem chorobowym niż u pacjentów bez OBPS (Sharma i in., 2012).

W badaniu na myszach wykazano, że po usunięciu okresowej hipoksji powodującej remodeling naczyń wieńcowych dochodzi do normalizacji m.in. takich parametrów, jak: grubość warstwy *intima-media*, dezorganizacja sieci elastycznych włókien w naczyniach czy włóknienie okołonaczyniowe w lewej komorze serca (Ca-

stro-Grattoni i in., 2016). Celem zastosowanej w przytoczonych badaniach procedury badawczej z odwróceniem okresowej hipoksji było naśladowanie leczenia pacjentów z OBPS za pomocą aparatu CPAP.

W innych badaniach, także przeprowadzanych na myszach, które podzielono na 3 grupy (myszy eksponowane na POH i dietę wysokocholesterolową, eksponowane tylko na POH oraz eksponowane wyłącznie na dietę wysokocholesterolową), zauważono, że po 12 tygodniach rozwój miażdżycy w aorcie wystąpił tylko w grupie myszy eksponowanych na POH i dietę wysokocholesterolową (Savransky i in., 2007), co prze-

mawia za hipotezą, że dyslipidemia jest koniecznym warunkiem istnienia miażdżycogennych właściwości przewlekłej hipoksji.

## PODSUMOWANIE

Wiadomo, że istnieje ścisły związek pomiędzy nasileniem zespołu OBPS a intensywnością procesów miażdżycowych, ale do tej pory nie został on wyjaśniony w wystarczający sposób.

Jakkolwiek liczne, szeroko zakrojone badania przeprowadzone w ostatnich latach stanowią w literaturze medycznej istotną wartość dodaną, to jednak pozostawiają wiele wątpliwości (Kohler, 2015). ●

## PIŚMIENNICTWO

- Amatory J., Howitt L., Wheatley J.R., Avolio A.P. i Amis T.C. (2006) Snoring-related energy transmission to the carotid artery in rabbits. *J. Appl. Physiol.* (1985). 100, 1547-1553.
- Castro-Grattoni A.L., Alvarez R., Torres M., Farre R., Montserrat J.M., Dalmeida M., Almendros I., Barbe F. i Sanchez de la Torre M. (2016) Intermittent Hypoxia-Induced Cardiovascular Remodeling is Reversed by Normoxia in A Mouse Model of Sleep Apnea. *Chest*.
- Damiani M.F., Zito A., Carratu P., Falcone V.A., Bega E., Scicchitano P., Ciccone M.M. i Resta O. (2015) Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Their Additive Effects on Atherosclerosis. *Biochem. Res. Int.* 2015. 984193.
- Deeb R., Judge P., Peterson E., Lin J.C. i Yaremchuk K. (2014) Snoring and carotid artery intima-media thickness. *Laryngoscope*. 124, 1486-1491.
- Drager L.F., Polotsky V.Y. i Lorenzi-Filho G. (2011) Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 140, 534-542.
- Eastwood P.R., Malhotra A., Palmer L.J., Kezirian E.J., Horner R.L., Ip M.S., Thurnheer R., Antic N.A. i Hillman D.R. (2010) Obstructive Sleep Apnoea: From pathogenesis to treatment: Current controversies and future directions. *Respirology*. 15, 587-595.
- Hui D.S., Shang Q., Ko F.W., Ng S.S., Szeto C.C., Ngai J., Tung A.H., To K.W., Chan T.O. i Yu C.M. (2012) A prospective cohort study of the long-term effects of CPAP on carotid artery intima-media thickness in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir. Res.* 13, 22.
- Kim J., Pack A., Maisli G., Lee S.K., Kim S.H. i Shin C. (2014) Prospective observation on the association of snoring with subclinical changes in carotid atherosclerosis over four years. *Sleep Med.* 15, 769-775.
- Kohler M. (2015) Deleterious systemic effects of OSA: how much evidence do we need? *Thorax*. 70, 817-818.
- Kylintireas I., Craig S., Nethononda R., Kohler M., Francis J., Choudhury R., Stradling J. i Neubauer S. (2012) Atherosclerosis and arterial stiffness in obstructive sleep apnea a cardiovascular magnetic resonance study. *Atherosclerosis*. 222, 483-489.
- Lui M.M., Lam D.C. i Ip M.S. (2013) Significance of endothelial dysfunction in sleep-related breathing disorder. *Respirology*. 18, 39-46.
- Lutsey P.L., McClelland R.L., Duprez D., Shea S., Shahar E., Nagayoshi M., Budoff M., Kaufman J.D. i Redline S. (2015) Objectively measured sleep characteristics and prevalence of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Sleep study. *Thorax*. 70, 880-887.
- Monneret D., Tamisier R., Ducros V., Garrel C., Levy P., Baguet J.P., Faure P. i Pepin J.L. (2012) The impact of obstructive sleep apnea on homocysteine and carotid remodeling in metabolic syndrome. *Respi Physiol Neurobiol* 180, 298-304.
- Nam H., Yang H.J., Kim Y.A. i Kim H.C. (2013) Impact of chronic simulated snoring on carotid atherosclerosis in rabbits. *J. Clin. Neurol.* 9, 269-273.
- Sahilman J., Miettinen K., Peuhakurinen K., Seppa J., Peltonen M., Herder C., Punnonen K., Vanninen E., Gylling H., Partinen M., Uusitupa M. i Tuomilehto H. (2010) The activation of the inflammatory cytokines in overweight patients with mild obstructive sleep apnoea. *J. Sleep Res.* 19, 341-348.
- Salepci B., Fidan A., Ketenci S.C., Parmaksiz E.T., Comert S.S., Kiral N., Akturk U.A., Cagayan B. i Salepci E. (2015) The effect of obstructive sleep apnea syndrome and snoring severity to intima-media thickening of carotid artery. *Sleep Breath.* 19, 239-246.
- Savransky V., Nanayakkara A., Li J., Bevans S., Smith P.L., Rodriguez A. i Polotsky V.Y. (2007) Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175, 1290-1297.
- Schiza S.E., Mermigkis C. i Bouloukaki I. (2015) The effect of obstructive sleep apnea syndrome and snoring severity to intima-media thickening of carotid artery. *Sleep Breath.* 19, 25-27.
- Sharma S., Gebregziabher M., Parker A.T., Abro J.A., Armstrong A.M. i Schoepf U.J. (2012) Independent association between obstructive sleep apnea and noncalcified coronary plaque demonstrated by noninvasive coronary computed tomography angiography. *Clin. Cardiol.* 35, 641-645.
- Song D., Fang G., Greenberg H. i Liu S.F. (2015) Chronic intermittent hypoxia exposure-induced atherosclerosis: a brief review. *Immunol Res.* 63, 121-130.
- Szczeklik A.T. (2010) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010, Medycyna Praktyczna.
- Weber C. i Noels H. (2011) Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat. Med.* 17, 1410-1422.