

ROZPRAWA DOKTORSKA

Czynniki predykcyjne w diagnostyce zespołu obturacyjnego bezdechu sennego

Predictive factors in the obstructive sleep apnea syndrome diagnostics

Lek. Wojciech Kuczyński

Promotor: dr hab. n. med. prof. nadzw. Piotr Białasiewicz

Przewód realizowany w

W Zakładzie Medycyny Snu i Zaburzeń Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,

Międzywydziałowa Katedra Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź, 2019

Streszczenie w języku polskim

Zespół obturacyjnego bezdechu sennego (OSAS, *ang. obstructive sleep apnea syndrome*) charakteryzuje się występowaniem zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOS), w liczbie co najmniej 5 w przeliczeniu na godzinę efektywnego snu. Do ZOS zaliczamy bezdechy (*ang. apnea*) oraz spłycenia oddychania (*ang. hypopnea*) z definicji trwające co najmniej 10 s. Konsekwencją ZOS jest nawracająca hipowentylacja pęcherzykowa prowadząca do zmiany prężności gazów we krwi, tj. hipoksemii i hiperkapnii. ZOS prowadzą również do mikroprzebudzeń (*ang. arousals*), obserwowanych w zapisie EEG, które powodują przejściowy wzrost aktywności mózgu i zaburzenia prawidłowej struktury snu. Złotym standardem diagnostycznym dla OSAS jest badanie polisomnograficzne (PSG), na podstawie którego wyliczany jest wskaźnik AHI (*ang. apnea-hypopnea index*), czyli liczba ZOS przypadająca na godzinę efektywnego snu. W oparciu o AHI ocenia się ciężkość zespołu: łagodny (AHI ≥ 5 , ale < 15); umiarkowany (AHI ≥ 15 , ale < 30) oraz ciężki OSAS (AHI ≥ 30). Chorobowość OSAS w populacji ogólnej zależy od częstości występowania głównego czynnika ryzyka jakim jest otyłość. Trudności w ocenie rzeczywistej chorobowości OSAS wynikają z małej dostępności PSG, różnych kryteriów diagnostycznych używanych w badaniach populacyjnych, braku wiedzy o tym zespole wśród pacjentów i personelu medycznego. Podawany zakres częstości występowania OSAS jest bardzo szeroki; u kobiet waha się między 2 a 61%, a u mężczyzn od 5 do 81%. Ograniczona dostępność PSG, jak również duża częstość OSAS w populacji ogólnej wymuszają odpowiedzialną stratyfikację pacjentów ze względu na prawdopodobieństwo, jak również stopień ciężkości choroby. Wśród uznanych czynników ryzyka OSAS wymienia się: otyłość ocenianą najczęściej przy pomocy wskaźnika masy ciała (*ang. body mass index, BMI*), nadciśnienie tętnicze (*ang. arterial hypertension, AH*), wiek powyżej 50 r. ż., płeć męską. Jednym z uznanych czynników ryzyka OSAS jest także niedoczynność tarczycy. Ponadto, wartość przesiewową mają typowe dla OSAS objawy takie jak: obserwowane bezdechy, nasilona senność dzienna, poranne bóle głowy, chrapanie. W praktyce klinicznej wykorzystuje się różne kwestionariusze służące do oceny ryzyka OSAS, zawierające najczęściej połączenie czynników ryzyka i typowych objawów. Jednym z nich jest kwestionariusz STOP BANG (SBQ). Składa się z 4 pytań o obecność: chrapania (*ang. Snoring*), zmęczenia (*ang. Tiredness*), przerw w oddychaniu w trakcie snu obserwowanych przez świadków (*ang. Observed apneas*) i wysokiego ciśnienia tętniczego (*ang. high blood Pressure*). Część BANG dotyczy 4 zmiennych ocenianych podczas badania fizykalnego: wskaźnik masy ciała (*ang. body mass index, BMI*), wiek (*ang. Age*), obwód szyi (*ang. Neck circumference*) oraz płeć (*ang. Gender*).

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest zbadanie przydatności wybranych czynników ryzyka, tj. otyłości i niedoczynności tarczycy oraz kwestionariusza SBQ, w ocenie prawdopodobieństwa rozpoznania OSAS w grupie chorych skierowanych z podejrzeniem tej choroby w celu wykonania diagnostyki polisomnograficznej.

Podstawą pracy doktorskiej stanowi zbiór trzech publikacji, opublikowanych w zagranicznych czasopismach naukowych, posiadających współczynnik wpływu (IF).

Wyniki i wnioski: Prawidłowe BMI posiada wysoką ujemną wartość predykcyjną (*ang. negative predictive value*, NPV) dla umiarkowanego lub ciężkiego obturacyjnego bezdechu sennego w pozycji bocznej w czasie snu, co pozwala na wykluczenie istotnego klinicznie OSAS dla tej pozycji z prawdopodobieństwem zbliżonym do 100%. Dla AHI <15 zdarzeń/h wartość predykcyjna ujemna wyniosła odpowiednio 97.5% i 97.1% w badaniu retrospektywnym i prospektywnym. Może to mieć znaczenie praktyczne, ponieważ osoby z prawidłową masą ciała, niezależnie od wartości AHI w czasie snu w pozycji na wznak, mają wskazania do leczenia pozycyjnego, tj. unikania snu w tej pozycji.

SBQ może potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie OSAS, ale tylko przy skrajnych wartościach, co sprawia, że jego przydatność kliniczna jest ograniczona, ze względu na małą liczbę chorych z maksymalnym lub minimalnym wynikiem uzyskanym w tym kwestionariuszu. Duża czułość i stąd duża NPV dla BMI, była porównywalna z SBQ, ale tylko w pozycji bocznej podczas snu. Natomiast niezależnie od pozycji w czasie snu, wartość NPV była znacznie niższa zarówno dla BMI jak również dla SBQ, co wynikało z niższej czułości i dużego odsetka fałszywie ujemnych wyników. Wydaje się, że w celu wykluczenia diagnozy OSAS w pozycji bocznej, prawidłowe BMI wykazuje nieznacznie mniejszą wartość predykcyjną ujemną niż ujemny wynik SBQ.

Częstość występowania subklinicznej lub jawnej niedoczynności tarczycy *de novo* u pacjentów diagnozowanych w kierunku OSAS nie była podwyższona. Może to wynikać z faktu, że większość chorych diagnozowanych w kierunku OSAS była wcześniej diagnozowana w kierunku tej endokrynopatii i tym samym wyłączona z badania. Również częstość występowania pacjentów z pozytywnym wynikiem przeciwciał przeciwko peroksydazie (15%), będących markerem procesu autoimmunologicznego była podobna do tej podawanej dla populacji ogólnej: 3-18%.

Streszczenie w języku angielskim

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a chronic condition, characterized by recurrent pauses in breathing during sleep. In consequence, they lead to sleep fragmentation and intermittent hypoxemia. Decreased quality of sleep leads to excessive day-time sleepiness, cognitive dysfunction and impaired work performance. In addition, OSAS-typical symptoms include: observed apneas, increased daytime sleepiness, morning headaches and snoring.

The polysomnography (PSG) is an acknowledged gold standard in OSAS diagnostics. It is a costly and still not widely accessible procedure. Therefore, considering the high prevalence of OSAS in the adult population and the limited diagnostic resources, simple clinical measures should be sought to prioritize the use of polysomnography by identifying low-risk subjects. PSG is a summary output of electrophysiological signals integrating neurological, respiratory, cardiovascular signals and body position. The recording of sleep states requires acquisition of three main channels: EEG, EOG and EMG. Based on the PSG findings one can calculate the AHI index (apnea-hypopnea index), which is necessary to assess the severity of OSAS: mild ($AHI \geq 5$, but < 15); moderate ($AHI \geq 15$, but < 30) and severe OSAS ($AHI \geq 30$). OSAS leads to arousals, observed in the EEG channels, which cause a temporary increase in brain activity and disturbance of the normal sleep pattern.

The reported prevalence of OSAS in the adult population ranges from 4% in men and 2% in women, but recently published data suggest that OSAS affects up to 81% of men and 61% of women. The prevalence of OSAS in the general population depends on the prevalence of the main risk factor which is obesity. The other common risk factors for OSAS include: arterial hypertension (AH), age over 50, male gender and hypothyroidism.

Difficulties in assessing the prevalence of OSAS result from the low availability of PSG, various diagnostic criteria used in population studies, lack of knowledge about this syndrome among patients and medical personnel. In clinical practice, various questionnaires are used to assess the risk of OSAS, most often including a combination of risk factors and common symptoms. One of them is the STOP BANG questionnaire (SBQ). It consists of 4 questions considering the presence of: Snoring, Tiredness, breathing interruptions during sleep observed by witnesses (called **O**bserved apneas) and high blood **P**ressure. The BANG part

concerns 4 variables evaluated during physical examination: **BMI, Age, Neck circumference and Gender.**

The aim of this doctoral thesis is to examine the usefulness of selected risk factors, i.e. obesity, variables from the SBQ questionnaire, the presence of newly diagnosed subclinical or primary hypothyroidism in the assessment of the probability of diagnosing OSAS.

The basis of the doctoral dissertation is a collection of three publications, published in foreign scientific journals, with an impact factor (IF).

Results and conclusions: A normal BMI had a high negative predictive value for moderate or severe obstructive sleep apnea in the lateral position during sleep, which allows to exclude OSAS in this position with a probability close to 100%. For AHI <15 events/h, the negative predictive value (NPV) was 97.5% and 97.1% in a retrospective and prospective study, respectively. This may have some clinical merit, since people with normal body weight, regardless of the AHI value during sleep in the supine position, have indications for and may try positional treatment, i.e. to avoid sleep in this position.

SBQ can confirm or rule out the diagnosis of OSAS, but only at extreme values, which makes its clinical usefulness limited, due to the small number of patients with the maximum or minimum score obtained in this questionnaire. High sensitivity and hence high NPV for BMI was comparable to SBQ, but only in the lateral position during sleep. Regardless of the sleep position, the NPV was significantly lower for both BMI and SBQ, which resulted from lower sensitivity and a high percentage of false negative results. To rule out the diagnosis of OSAS in the lateral position, the normal BMI is a slightly worse predictor than the negative SBQ score.

The incidence of sub-clinical or overt hypothyroidism *de novo* in patients diagnosed in OSAS was not increased. This may be due to the fact that the majority of patients diagnosed with OSAS were previously diagnosed with this endocrinopathy and thus excluded from the study. The incidence of patients with positive anti-peroxidase antibodies (15%), a marker of the autoimmune process, was similar to that reported for the general population, i.e. 3-18%.