

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Obstrukcinės miego apnėjos fenotipavimas

Phenotyping of Obstructive Sleep Apnea

Daina Justina Čepulytė VI kursas, 18 grupė

Klinikinės medicinos institutas

Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Rolandas Zablockis

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

(pareigos, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. dr. Edvardas Danila

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas _____ daina.cepulyte@mf.stud.vu.lt _____

TURINYS

<i>SANTRAUKA</i>	3
<i>RAKTAŽODŽIAI</i>	3
<i>ĮVADAS</i>	5
<i>TIRIAMIEJI IR METODAI</i>	6
<i>REZULTATAI</i>	7
<i>APTARIMAS</i>	15
<i>IŠVADOS</i>	18
<i>LITERATŪROS SĄRAŠAS</i>	19

SANTRAUKA

Įvadas. Obstrukcinė miego apnėja (OMA) – tai dažnas miego sutrikimas, apibūdinamas kaip pasikartojantys apnėjų ar hipopnėjų epizodai naktį, kuris gali pasireikšti skirtingų miego fazių (REM ir ne REM) metu. Šiuo tyrimu siekėme palyginti Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centro REM ir ne REM fazės obstrukcinės miego apnėjos pacientų ligos sunkumą, ryšį su gretutinėmis ligomis ir gyvenimo būdo veiksniais bei gydymo efektyvumą skiriant nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takų (CPAP) aparatą.

Metodai. Galutinai į tyrimą buvo įtraukti 109 pacientai (78 vyrai ir 31 moteris), 54 ± 13 metų amžiaus, kuriems, pagal polisomnografijos tyrimo duomenis, buvo diagnozuota obstrukcinė miego apnėja ir, naudojant programinės įrangos filtrus, patikslintas sutrikimo tipas - REM arba ne REM miego fazės OMA. Skirtingų miego fazių OMA atžvilgiu buvo palyginti tiriamųjų demografiniai, antropometriniai bei polisomnografijos rodikliai.

Rezultatai. Pacientų grupėje, kuriems nustatyta REM fazės OMA (7,3% visų tirtų pacientų), buvo stebimas statistiškai reikšmingai mažesnis apnėjų - hipopnėjų indeksas (AHI) ($36,1 \pm 11,1$ įvykiai/h vs. $49,6 \pm 24,2$ įvykiai/h, $p = 0,012$), taip pat, AHI miegant ant nugaros ($15,9 \pm 7,1$ įvykiai/h vs. $39,5 \pm 28,8$ įvykiai/h, $p = 0,003$), deguonies desaturacijos indeksas (ODI) ($27,0 \pm 16,7$ įvykiai/h vs. $41,9 \pm 25,0$ įvykiai/h, $p = 0,043$) ir *Charlson* komorbidiškumo indeksas ($0,5 \pm 0,6$ b. vs. $1,8 \pm 1,6$ b., $p = 0,011$), palyginus su ne REM miego fazės OMA sergančiais ligoniais. Kiti lyginti rodikliai (amžius, kūno masės indeksas (KMI), AHI miegant ant nugaros, AHI po gydymo CPAP aparatu, *Epworth* mieguistumo skalės vertės, sistolinis ir diastolinis kraujospūdis) statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Išvados. REM fazės obstrukcinė miego apnėja nėra dažnas OMA fenotipas. Palyginus su ne REM fazės OMA, šis fenotipas pasižymi lengvesne ligos eiga, yra mažiau susijęs su gretutinėmis ligomis. Gydymas CPAP aparatu yra vienodai efektyvus abiejų fazių (REM ir ne REM) OMA sergantiems ligoniams.

RAKTAŽODŽIAI

Obstrukcinė miego apnėja; REM fazės OMA; AHI; hipertenzija; II tipo cukrinis diabetas.

SUMMARY

Object. Obstructive sleep apnea (OSA) – is a common sleep disorder characterized by recurrent episodes of apneas and / or hypopneas that can occur in different sleep stages: rapid eye movement (REM) or non-rapid eye movement (non-REM). The goal of this study was to compare the severity of the disease, association with comorbid diseases, lifestyle factors and functional outcomes after treating with positive airway pressure (PAP) therapy between REM and non-REM associated OSA patients of Vilnius University Hospital Santaros Klinikos Center of Pulmonology and Allergology.

Methods. 109 patients took part in this retrospective study (78 men and 31 women) whose mean age was 54 ± 13 years. Based on polysomnography results, they were all diagnosed with OSA and then, using software filters, the exact phenotype of OSA was confirmed – REM or non-REM. Patient demographic, anthropometric and polysomnographic features were compared for different phenotypes of OSA.

Results. The patients with REM – related OSA (7.3 % of all patients) had significantly lower apnea - hypopnea index (AHI) (36.1 ± 11.1 events/h vs. 49.6 ± 24.2 events/h, $p = 0.012$), non-supine AHI (15.9 ± 7.1 events/h vs. 39.5 ± 28.8 events/h, $p = 0.003$), oxygen desaturation index (ODI) (27.0 ± 16.7 events/h vs. 41.9 ± 25.0 events/h, $p = 0.043$) and Charlson Comorbidity index (0.5 ± 0.6 vs. 1.8 ± 1.6 , $p = 0.011$) compared with non-REM – related OSA patients. There were no significant differences comparing age, body mass index (BMI), supine AHI, Epworth Sleepiness Scale scores, systolic and diastolic blood pressure in different phenotypes of OSA.

Conclusion. REM-related obstructive sleep apnea is not a common phenotype of OSA. This phenotype is more specific for patients with mild symptoms and is less associated with comorbid diseases. CPAP therapy is equally effective for both stages (REM and non-REM – related) of OSA.

KEY WORDS

Obstructive sleep apnea; REM – related OSA; AHI; hypertension; type II diabetes.

ĮVADAS

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) tai dažnas miego sutrikimas, paliečiantis nuo 5% iki 24% vyrų ir nuo 1% iki 9% moterų, kurio dažnis didėja su amžiumi (1). OMA yra apibūdinama kaip pasikartojantys apnėjų ar hipopnėjų epizodai nakties metu, nutinkantys dėl visiško ar dalinio viršutinių kvėpavimo takų kolapso (2). Pagrindinis būklės sunkumą lemiantis rodiklis – apnėjų – hipopnėjų indeksas (AHI) (3). Dažniausi OMA simptomai – knarkimas, nuovargis, rytinis galvos skausmas bei mieguistumas dieną, nors miego trukmė yra pakankama(1)(4). Yra patvirtintos OMA sąsajos su kardiovaskulinės sistemos ligomis (1), taip pat, metaboliniais sutrikimais: nutukimu ir II tipo cukriniu diabetu (5).

Miego ciklą, kuris trunka apie 90 min. ir kartojasi keletą kartų per naktį, sudaro 5 fazės:

- Sąmoningumo fazė (angl. *wake*) – prieš užmiegant;
- Ne REM (angl. *rapid eye movement*) miego fazė (skiriama į tris dalis): 1. N1 - miegas paviršutiniškas, sudaro apie 5% miego ciklo; 2. N2 – miegas gilesnis, retėja širdies susitraukimų dažnis ir mažėja temperatūra, sudaro apie 50% miego ciklo; 3. N3 – giliausio miego fazė, iš kurios žmogų sunkiausia pažadinti. Jos metu regeneruoja organizmo ląstelės ir audiniai, ji svarbi normaliai imuninės sistemos veiklai.
- REM miego fazės metu smegenų veikla yra tokia kaip sąmoningo žmogaus (todėl yra intensyviai sapnuojama), tačiau visi raumenys, išskyrus akies raumenis ir diafragmą, yra atoniški. REM fazė yra trumpa miego pradžioje (apie 10 min.), bet su kiekvienu miego ciklu ilgėja ir paskutinė iki pabudimo gali trukti apie valandą (6).

REM fazės OMA - tai terminas, apibūdinantis obstrukcinę miego apnėją, kai kvėpavimo sustojimo epizodai įvyksta dažniausiai arba vien REM miego fazės metu. Ši sutrikimo rūšis sudaro nuo 14% iki 36% visų OMA atvejų (1) ir, remiantis keleto atliktų tyrimų duomenimis, yra labiau būdinga moterims bei jaunesnio amžiaus pacientams (7). Tikslus REM fazės apnėjos patogenezės mechanizmas nėra iki galo aiškus, žinoma, jog REM fazės metu sumažėja serotonerginių ir noradrenerginių receptorių jaudrumas viršutinių kvėpavimo takų motoriniuose neuronuose, todėl sumažėja ryklės raumenų tonusas. Tai gali lemti polinkį visiškai ar daliai viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijai ir dėl jo kylančioms kvėpavimo pauzėms (8).

Pastaraisiais metais mokslininkai daug dėmesio skiria aiškinantis OMA fenotipus. Tiriama jų reikšmė ligos eigai ir baigčiai bei gydymo efektyvumo skirtumai. Ieškoma būdų, kaip pagerinti ligonių, sergančių OMA gydymo rezultatus (8).

Šio tyrimo tikslas buvo išsiaiškinti, kurio tipo (REM ar ne REM fazės) obstrukcinė miego apnėja yra sunkesnės eigos, labiau susijusi su gretutinėmis ligomis (tokiomis kaip arterinė hipertenzija ir II tipo cukrinis diabetas) bei, kurios gydymo išeitys yra geresnės.

TIRIAMIEJI IR METODAI

2.1 *Tiriamieji*. Per 2015 – 2019 metus, Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre, dėl įtariamos obstrukcinės miego apnėjos atlikta polisomnografija 315 pacientų. Tyrimo atlikimui yra gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. 158200-13-652-210) ir VUL Santaros klinikų leidimas.

2.2 *Metodai*. Tyrimui naudotas Nox A1 polisomnografijos aparatas, sureguliuotas pagal Amerikos Miego Medicinos Akademijos (angl. *American Academy of Sleep Medicine*) gaires. Pagrindinės indikacijos tyrimui – knarkimas ir mieguistumas dieną, nors miego trukmė buvo pakankama. Apnėja buvo apibrėžiama kaip kvėpavimo pauzė (oro srauto sumažėjimas $\geq 90\%$), ilgesnė nei 10 sekundžių, o hipopnėja – oro srauto sumažėjimas $\geq 30\%$ ilgiau nei 10 sekundžių (9). Tyrimo metu apskaičiuotas apnėjos/hipopnėjos indeksas (AHI) apnėjų/hipopnėjų įvykių sumą dalijant iš visų nakties miego valandų kiekio, taip pat, deguonies desaturacijos indeksas (ODI). Po to, pritaikius programinės įrangos filtrus (naudojantis Nox A1 programa, į polisomnografijos rezultatų protokolą buvo įtraukti tokie rodikliai, kaip: REM AHI ir ne REM AHI) ir žemiau nurodytus kriterijus, naudojantis SPSS programa pacientai buvo išskirstyti į skirtingus OMA fenotipus – REM ir ne REM fazės.

Su REM faze asocijuota obstrukcinė miego apnėja turėjo atitikti kriterijus (10):

1) $AHI \geq 5$ ir $AHI (REM) / AHI (ne REM) \geq 2$;

arba:

2) $AHI \geq 5$ ir $AHI (REM) / AHI (ne REM) \geq 2$ ir $AHI (ne REM) < 15$;

arba:

3) $AHI \geq 5$ ir $AHI (REM) / AHI (ne REM) \geq 2$ ir $AHI (ne REM) < 8$.

Taip pat nagrinėti tiriamųjų demografiniai rodikliai: lytis, amžius, kūno masės indeksas (KMI), rūkymas, gretutinės ligos (arterinė hipertenzija, II tipo cukrinis diabetas) bei mieguistumas pagal *Epworth* mieguistumo skalę (EMS).

2.3 *Statistinė analizė.* Statistinei analizei buvo naudota IBM SPSS programa (28.0 versija). Demografinių, antropometrinių rodiklių ir mieguistumo analizei naudota aprašomoji statistinė analizė ir dažnių lentelės. Kiekybiniai rodikliai (amžius, AHI, KMI, EMS, sistolinis ir diastolinis arterinis kraujospūdis) pateikti kaip vidurkis ir standartinis nuokrypis, o kokybiniai (lytis, II tipo cukrinis diabetas, rūkymas) procentais.

Nepriklausomų imčių T testas buvo naudotas palyginti pacientų, sergančių REM ir ne REM fazės OMA rodiklius: amžių, KMI, AHI, AHI miegant ant nugaros, AHI miegant ne ant nugaros, AHI po gydymo, ODI, *Epworth* mieguistumo skalės balus, sistolinį kraujospūdį, diastolinį kraujospūdį, Charlson komorbidiškumo indeksą.

Kryžminės lentelės buvo naudotos nustatyti REM ir ne REM fazės OMA pasiskirstymą tarp lyčių, sergančiųjų cukriniu diabetu, rūkančiųjų bei pacientų, patiriančių didelį mieguistumą dienos metu. Statistiškai reikšmingas skirtumas vertintas, kai p reikšmė buvo mažiau nei 0,05.

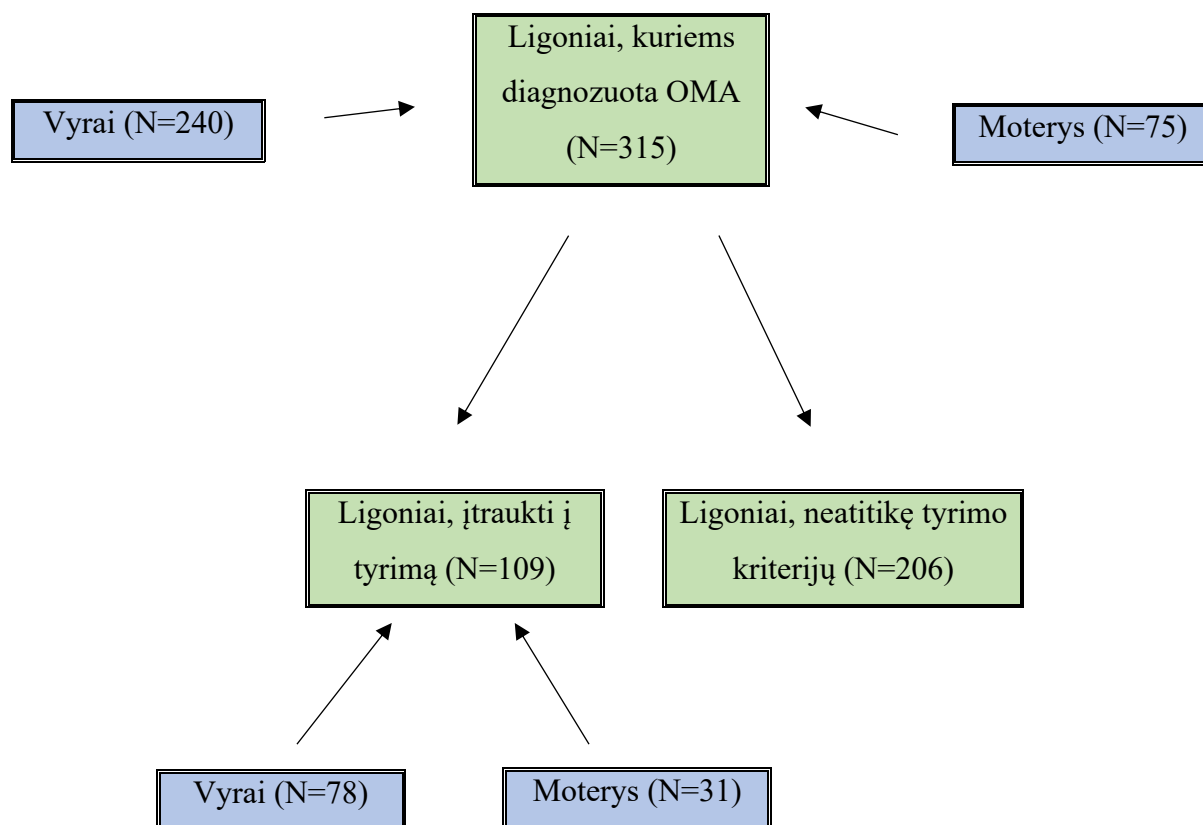
REZULTATAI

3.1 *Tiriamųjų populiacija.* Iš 315 tyrime dalyvavusių pacientų 240 buvo vyrai (76,2%), jų amžiaus vidurkis 54 ± 11 metų, o KMI $37,8 \pm 7,6$ kg/m² ir 75 moterys (23,8%), amžiaus vidurkis 59 ± 11 metų amžiaus ir KMI $41,8 \pm 7,8$ kg/m²) (1 lentelė). 206 pacientai (162 vyrai ir 44 moterys) buvo išbraukti. Visiems šiems pacientams, pagal AHI, buvo nustatyta OMA, tačiau polisomnografijos analizavimo programa jos nebuvo neįmanoma išskirstyti pagal miego fazes (REM ir ne REM) (1 pav.).

1 lentelė. Visų pacientų, sergančių obstrukcine miego apnėja amžiaus ir kūno masės indekso skirtumai pagal lytį (N=315).

	Lytis	N	Vidurkis	SN
Amžius	Vyras	240	53,9	11,1
	Moteris	75	59,0	10,6
KMI	Vyras	235	37,8	7,6
	Moteris	75	41,8	7,8

Santrumpos: SN – standartinis nuokrypis.



1 pav. Pacientų įtraukimo į tyrimą diagrama.

Galutinai tyrime dalyvavo 109 pacientai: daugumą sudarė vyrai - 78 pacientai (71,6%), kurių amžius buvo 52 ± 13 metų; KMI $36,8 \pm 7,3$ kg/m². Mažesnę dalis moterys - 31 pacientė (28,4%), 59 ± 12 metų amžiaus; KMI $41,0 \pm 7,6$ kg/m² (2 ir 3 lentelės).

2 lentelė. Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja vyrų ir moterų procentinis pasiskirstymas (N=109).

	N	Procentai
Vyras	78	71,6
Moteris	31	28,4
Iš viso	109	100,0

3 lentelė. Atrinktųjų programinės įrangos filtrais pacientų, sergančiųjų obstrukcine miego apnėja amžiaus ir kūno masės indekso skirtumai pagal lytį (N=109).

	Lytis	N	Vidurkis	SN
Amžius, metai	Vyras	78	51,8	12,5
	Moteris	31	58,9	12,2
KMI, kg/m ²	Vyras	75	36,8	7,3
	Moteris	30	41,0	7,6

Santrumpos: SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas.

29 (26,6 %) tiriamieji sirgo cukriniu diabetu (4 lentelė); 30 (27,5%) pacientų buvo rūkantys, 26 (23,9%) - buvę rūkaliai, 3 (2,8%) - informacijos apie rūkymą nenurodė (5 lentelė). Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys apibendrinami 6-toje lentelėje.

4 lentelė. Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja ir II tipo cukriniu diabetu procentinis pasiskirstymas (N=109).

	N	Procentai
Serga CD	29	26,6
Neserga CD	80	73,4
Iš viso	109	100

Santrumpos: CD – II tipo cukrinis diabetas.

5 lentelė. Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja procentinis pasiskirstymas pagal rūkymą (N=109).

	N	Procentai
Nerūko	50	45,9
Rūko	30	27,5
Anksčiau rūkė	26	23,9
Iš viso	106	97,2
Trūkstamos vertės	3	2,8
Iš viso	109	100,0

6 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys.

Kintamasis	N	Min	Maks	Vidurkis	SN
Amžius, metai	109	24,0	84,0	53,8	12,8
KMI, kg/m ²	105	24,4	59,6	37,9	7,6
EMS, balai	83	0,0	24,0	9,0	5,6
ODI, įvykiai/h	107	0,0	109,8	40,7	24,7
AHI įvykiai/h)	109	12,5	104,0	48,6	23,7
AHI po gydymo CPAP (įvykiai/h)	106	0,0	21,9	5,2	4,2

Santrumpos. Min – minimali reikšmė; Maks – maksimali reikšmė; SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas; EMS – *Epworth* mieguistumo skalė; ODI – deguonies desaturacijos indeksas; AHI – apnėjos hipopnėjos indekas; CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takų aparatas.

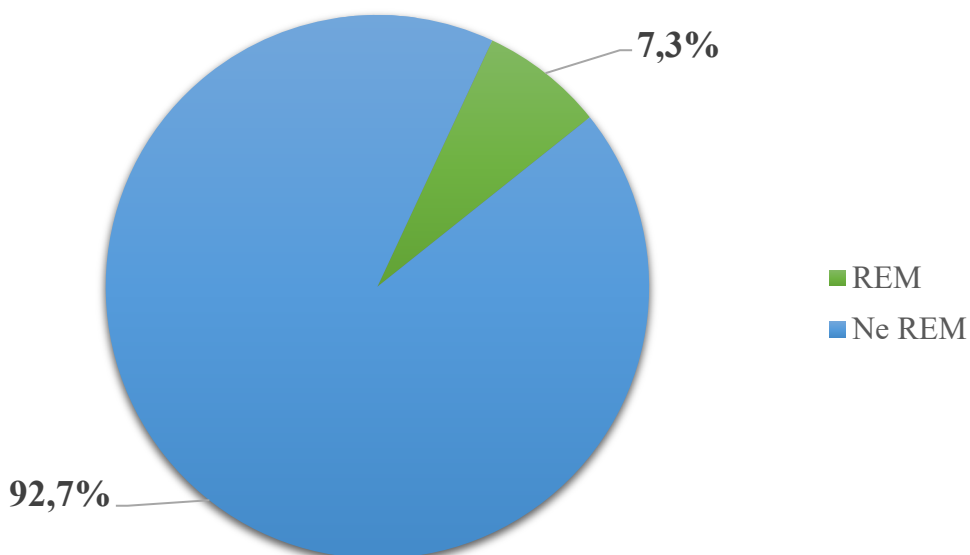
Statistiškai reikšmingai skyrėsi pacientų miegant ant nugaros ir ne ant nugaros AHI ($58,9 \pm 25,9$ įvykiai/h vs. $35,9 \pm 27,9$ įvykiai/h, $p < 0,001$) (7 lentelė).

7 lentelė. Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja AHI palyginimas pagal miego poziciją.

	N	Vidurkis	SN	P reikšmė
AHI miegant ant nugaros (įvykiai/h)	26	58,9	25,9	< 0,001
AHI miegant ne ant nugaros (įvykiai/h)	26	35,9	27,9	

Santrumpos: SN – standartinis nuokrypis; AHI – apnėjos hipopnėjos indeksas.

3.2 REM ir ne REM fazės obstrukcinė miego apnėja



2 pav. Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja REM ir ne REM miego fazės fenotipų procentinis pasiskirstymas (N=109).

Vidutinis pacientų, turinčių REM fazės OMA, amžius buvo $52,4 \pm 12,3$ metai, lyginant su $54,0 \pm 12,9$ amžiumi, kurį tiriamuoju laikotarpiu turėjo ne REM fazės OMA pacientai.

Statistiškai reikšmingai nesiskyrė REM ir ne REM fazės pacientų KMI ($36,1 \pm 5,1$ kg/m² vs. $38,1 \pm 7,8$ kg/m², $p = 0,363$), AHI miegant ant nugaros ($60,8 \pm 28,9$ įvykiai/h vs. $58,6 \pm 26,1$ įvykiai/h, $p = 0,894$), AHI po gydymo CPAP aparatu ($4,4 \pm 2,4$ įvykiai/h vs. $5,3 \pm 4,3$ įvykiai/h, $p = 0,37$), *Epworth* mieguistumo skalės balai ($9,6 \pm 4,2$ b. vs. $9,0 \pm 5,7$ b., $p = 0,764$) bei sistolinis ($134,8 \pm 7,4$ mmHg vs. $132,0 \pm 19,3$ mmHg, $p = 0,409$) ir diastolinis ($83,5 \pm 10,7$ mmHg vs. $82,4 \pm 9,7$ mmHg, $p = 0,787$) kraujospūdis.

Pacientų grupėje, kuriems nustatyta REM fazės OMA, buvo stebimas statistiškai reikšmingai mažesnis **AHI** ($36,1 \pm 11,1$ įvykiai/h vs. $49,6 \pm 24,2$ įvykiai/h, $p = 0,012$), taip pat, **AHI miegant ne ant nugaros** ($15,9 \pm 7,1$ įvykiai/h vs. $39,5 \pm 28,8$ įvykiai/h, $p = 0,003$), **ODI** ($27,0 \pm 16,7$ įvykiai/h vs. $41,9 \pm 25,0$ įvykiai/h, $p = 0,043$) ir **Charlson komorbidiškumo indeksas** ($0,5 \pm 0,6$ b. vs. $1,8 \pm 1,6$ b., $p = 0,011$) (8 lentelė).

8 lentelė. Tiriamųjų REM ir ne REM OMA fenotipų demografinių ir klinikinių kiekybinių duomenų palyginimas.

Kintamasis	Miego fazė	N	Vidurkis	SN	P reikšmė
Amžius, metai	REM	8	52,4	12,3	0,733
	Ne REM	101	53,9	12,9	
KMI, kg/m ²	REM	7	36,1	5,1	0,363
	Ne REM	98	38,1	7,8	
AHI, įvykiai/h	REM	8	36,1	11,1	0,012
	Ne REM	101	49,5	24,2	
	REM	4	60,7	28,9	0,894

8 lentelė. Tiriamųjų REM ir ne REM OMA fenotipų demografinių ir klinikinių kiekybinių duomenų palyginimas (tęsinys).

AHI miegant ant nugaros, įvykiai/h	Ne REM	22	58,5	26,1	
AHI miegant ne ant nugaros, įvykiai/h	REM	4	15,9	7,1	0,003
	Ne REM	22	39,5	28,8	
AHI po gydymo CPAP, įvykiai/h	REM	8	4,3	2,4	0,370
	Ne REM	98	5,3	4,3	
ODI, įvykiai/h	REM	8	27,0	16,7	0,043
	Ne REM	99	41,9	25,0	
EMS, balai	REM	5	9,6	4,1	0,764
	Ne REM	78	8,9	5,7	
Sistolinis AKS, mmHg	REM	8	134,7	7,4	0,409
	Ne REM	101	132,0	19,2	
Diastolinis AKS, mmHg	REM	8	83,5	10,7	0,787
	Ne REM	101	82,4	9,7	
CCI, balai	REM	4	0,5	0,6	0,011
	Ne REM	23	1,83	1,6	

Santrumpos. Min – minimali reikšmė; Maks – maksimali reikšmė; SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas; EMS - *Epworth* mieguistumo skalė; ODI – deguonies desaturacijos indeksas; AHI – apnėjos hipopnėjos indeksas; CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takų aparatas; AKS – arterinis kraujo spaudimas; CCI - Charlson komorbidiškumo indeksas.

REM fazės obstrukcinės miego apnėjos pasireiškimo dažnis vyrams ir moterims statistiškai reikšmingai nesiskyrė (7,7% vs. 6,5%, $p = 1,0$).

Sergančiųjų cukriniu diabetu dažnis tarp REM ir ne REM fazės OMA statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,679$).

Rūkančiųjų pasiskirstymas pagal REM ir NREM fazes statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,671$).

REM fazės OMA pacientai šiek tiek mažiau jautė mieguistumą dienos metu nei ne REM, tačiau nusiskundimo dažnis sergant skirtingų fenotipų OMA reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,204$) (9 lentelė).

9 lentelė. Tiriamųjų REM ir ne REM OMA fenotipų demografinių ir klinikinių kokybinių duomenų palyginimas.

Kintamasis	Miego fazė	Procentai	P reikšmė
Vyriška lytis	REM	75,0	1,000
	Ne REM	71,3	
Cukrinis diabetas	REM	12,5	0,679
	Ne REM	27,7	
Rūko ar rūkė	REM	62,5	0,204
	Ne REM	52,0	
Mieguistumas	REM	50,0	0,894
	Ne REM	82,6	

Paaiškinimas. Dieninis mieguistumas įvertintas kai *Epworth* skalės balų suma buvo lygi ar daugiau nei 10.

REM AHI rodiklis II tipo cukriniu diabetu sergančiųjų ir nesergančiųjų statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,53$) (10 lentelė).

10 lentelė. Sergančiųjų obstrukcine miego apnėja REM fazės AHI palyginimas tarp sergančiųjų ir nesergančiųjų II tipo cukriniu diabetu.

		II tipo cukrinis diabetas	N	Vidurkis	SN	P reikšmė
REM fazės AHI,	Serga		29	45,9	26,1	0,530
įvykiai/h	Neserga		80	42,2	28,5	

Santrumpos: SN – standartinis nuokrypis; AHI – apnėjos hipopnėjos indeksas.

APTARIMAS

Obstrukcinė miego apnėja yra kompleksinis miego sutrikimas, kurio sunkumo negali apibrėžti vien AHI rodiklis. Šio sutrikimo fenotipavimas gali pagerinti gydymo prognozės vertinimą, pacientų atranką klinikiniam tyrimams, sutrikimo mechanizmo supratimą bei padeda atrasti individualaus gydymo galimybes. OMA fenotipas gali būti apibrėžiamas kaip obstrukcinės miego apnėjos pacientų grupė, nuo kitų išsiskirianti viena ar keliomis ligos savybėmis, siejamomis su kliniškai reikšmingais veiksniais (simptomais, atsaku į gydymą, sveikatos būkle bei gyvenimo kokybe). Literatūroje išskiriami tokie fenotipai: REM miego fazės, vyresnių žmonių, labiau būdingas moteriškai lyčiai, ne anatominis, su miego pozicija susijęs (sudaro ~56% visų OMA pacientų), visiško koncentrinio gomurio kolapso, padidėjusio mieguistumo ir t.t.(11). Šiame tyrime gilinomės į REM fazės OMA fenotipo ypatumus.

Didžioji dalis tyrime dalyvavusių pacientų (92,7%) atitiko ne REM fazės OMA kriterijus, o REM fazės OMA sudarė nedidelę dalį. Šiame tyrime didžiąją dalį tiriamųjų sudarė vyrai, kurie buvo vyresnio amžiaus (vidurkis > 50), tai atitinka kitų tyrimų duomenis, jog REM fazės OMA yra mažiau būdinga vyresnio amžiaus bei vyriškosios lyties individams (1)(7). Nustatėme, jog sunkesne ligos eiga pasižymi su ne REM faze susijusi OMA (pagal AHI ir ODI rodiklius). Taip pat, ne REM fazės OMA pacientai turi daugiau gretutinių ligų nei REM fazės OMA pacientai.

Paaikškėjo, jog pacientai, miegantys ant nugaros, patiria gerokai daugiau kvėpavimo pauzių, nei miegantys kitokiose pozicijose.

Hipertenzija. Tyrimuose, kuriuose buvo vertintas ryšys tarp REM fazės OMA bei atsitiktinio aukšto arterinio kraujo spaudimo, rezultatai nevienareikšmiški (10). Mūsų tyrimo rezultatai nerodo, jog tokia sąsaja yra – REM fazės OMA pacientams sistolinis ir diastolinis kraujospūdis buvo normos ribose: atitinkamai 134,8 ir 83,5 mmHG. Nors REM fazės OMA pacientų sistolinis ir diastolinis kraujospūdis buvo kiek didesnis, nei ne REM fazės OMA pacientų, tačiau nebuvo statistiškai reikšmingas.

Visgi, ilgalaikės Viskonsino miego kohortos duomenimis, REM fazės OMA yra susijusi su stabiliu sistoliniu ir diastoliniu kraujospūdžiu dienos ir nakties metu. Sveikų žmonių arterinis kraujospūdis kinta priklausomai nuo fiziologinės žmogaus būklės ir nakties metu paprastai sumažėja ~10-20% (10). Nustatyta, jog nepriklausoma REM fazės OMA sergantiems pacientams, kurie iš pradžių turėjo mažėjantį kraujospūdį nakties metu, nekintantis sistolinis ir diastolinis kraujospūdis išsivystė vidutiniškai per 6,6 metus. Tai parodo, jog REM fazės OMA yra svarbi tokiai būklei atsirasti. Šie radiniai yra kliniškai reikšmingi, nes būtent diastolinio kraujospūdžio pastovumas dienos ir nakties metu yra siejamas su didesne kardiovaskulinių ligų rizika vidutiniame amžiuje (12).

Nors mūsų tyrimo metu nebuvo rasta REM fazės OMA ir hipertenzijos sąsajų, kitų tyrėjų duomenys leidžia teigti, jog ilgalaikėje perspektyvoje REM fazės OMA pacientai turi didesnę riziką širdies ir kraujagyslių ligoms pasireikšti.

II tipo cukrinis diabetas. Iš visų tyrime dalyvavusių pacientų, 26,6% sirgo II tipo cukriniu diabetu.

Aukštas REM AHI rodiklis yra nepriklausomai susijęs su padidintu rezistentišku insulinui, o REM fazės OMA ir II tipo cukriniu diabetu sergantieji turi prastesnę glikemijos kontrolę (REM fazės OMA pacientų rodiklis Hb1Ac buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei ne REM fazės OMA pacientų) (10). *Mahmood ir kt.* atliktas tyrimas taip pat parodė, jog pacientai, kurių REM AHI buvo ≥ 10 įvykių/h dažniau sirgo II tipo cukriniu diabetu. Ši sąsaja išliko statistiškai reikšminga įvertinus ir kitus II tipo cukriniam diabetui išsivystyti įtakos galinčius turėti veiksnius: KMI, amžių, rasę bei lytį (13).

Tačiau mūsų tyrime nenustatėme, kad II tipo diabetu sirgę pacientai turėtų didesnę REM fazės AHI, nei diabetu nesergantieji.

Rūkymas. Tyrimų duomenimis, rūkymas yra svarbus obstrukcinės miego apnėjos rizikos veiksnys. Duomenys iš Viskonsino miego kohortos rodo, jog esami rūkoriai turi statistiškai reikšmingai didesnę riziką susirgti vidutinio sunkumo arba sunkia OMA, nei niekada nerūkę. Kiti tyrėjai, taip pat, nustatė, jog esami rūkaliai linkę nuo 2,5 iki 3 kartų dažniau sirgti OMA, lyginant su buvusiais rūkaliais ir niekada nerūkiusiais kartu sudėjus

(14)(15). Visgi, tai nėra rizikos veiksnys, specifiskai susijęs su kurios nors fazės (REM ar ne REM) OMA. Mūsų tyrimo rezultatai sutapo su anksčiau atliktos *Hypnolaus* kohortos duomenimis (16): rūkančiųjų dažnis tarp REM ir ne REM fazės OMA pacientų statistiskai reikšmingai nesiskyrė.

Padidėjęs mieguistumas. Mūsų tyrime nebuvo nustatyta, kurios fazės OMA turintys pacientai patiria didesnį mieguistumą dienos metu – rezultatai statistiskai reikšmingai nesiskyrė. Tačiau remiantis anksčiau atliktais klinikiniais tyrimais, padidėjęs mieguistumas yra nulemtas ne REM fazėje įvykusių kvėpavimo pauzių. *The Sleep Heart Health Study* tyrėjai savo tyrimo metu patvirtino, jog vien padidėjęs REM AHI nebuvo nepriklausomai susijęs su padidėjusiu mieguistumu dieną ar suprastėjusia gyvenimo kokybe (17).

Taip pat nustatyta, jog pacientams, sergantiems OMA, pereinant į vis gilesnę miego fazę, pasireiškia viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija, todėl, kad būtų užtikrintas normalus kvėpavimas, organizmas grįžta į labiau paviršutiniško miego fazę. Tokiems ligoniams būdinga sutrumpėjusi N3 (giliausio miego (ne REM) fazė), todėl jie atsikelia nepailsėję ir dažnai jaučia mieguistumą dienos metu (6).

Kitų tyrėjų buvo nustatyta, jog padidėjęs mieguistumas yra labai susijęs su miego pozicija ant nugaros. 145 pacientams buvo paskirtas „*Sleep Position Trainer*“ įrenginys, kuris tiksliai nustato žmogaus miego poziciją ir pradeda vibruoti gulint ant nugaros, taip skatindamas poziciją pakeisti. Per 10 dienų pacientų miego ant nugaros laikas sumažėjo nuo vidutiniškai 21% iki 3%, o panaudojus tokį aparatą bent 6 mėnesius sumažėjo subjektyviai vertintas mieguistumas bei pagerėjo su miegu susijusi gyvenimo kokybė (18).

CPAP terapija. Pirmo pasirinkimo obstrukcinės miego apnėjos konservatyvus gydymo būdas yra gydymas nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takų aparatu (angl. *Continuous positive airway pressure (CPAP)*) (19). Yra tyrimų, patvirtinančių, jog nutitravus pacientui tinkamą CPAP aparato slėgį bei nustačius reikiamą naudojimo valandų per naktį skaičių, gydymo efektyvumas gydant OMA yra didelis: gydant vidutinio sunkumo ir sunkią OMA statistiskai reikšmingai sumažėjo pacientų *Epworth* mieguistumo skalės vertė ir AHI, lyginant su kitų gydymo metodų (pvz. burninių įtaisų (angl. *oral appliance*)) efektyvumu (20). Šiame tyrime palyginome skirtingų fazių (REM ir ne REM) OMA turinčių pacientų gydymo efektyvumą skiriant gydymą CPAP aparatu. Nustatėme, jog tiek REM, tiek ne REM fazės OMA pacientai turėjo statistiskai reikšmingai mažesnę AHI rodiklį po gydymo CPAP aparatu. Taigi toks gydymas, mūsų duomenimis, yra veiksmingas abiejų tipų OMA pacientams.

Kiti tyrėjai taip pat nustatė, jog šis gydymas efektyvus, nes sumažėjo mieguistumas, nuovargis bei pagerėjo gyvenimo kokybė, REM fazės OMA pacientų funkcinės baigtys po

gydymo nuolatinio teigiamo slėgio kvėpavimo takų aparatu, yra vienodai geros, palyginus su gydymo efektyvumu ne REM fazės OMA pacientams (1)(17). Vienų tyrėjų, taip pat, buvo pastebėta, jog adekvatus CPAP aparato skyrimo laikas yra vidutiniškai 2,8 valandos per naktį, o gydant REM fazės OMA itin svarbios ankstyvo ryto valandos prieš žmogui pabundant, nes REM miego fazė, kai kurių mokslininkų dar vadinama “paradoksinio miegu”, dažniausiai žmonėms pasireiškia antroje nakties miego pusėje (10)(21). Taigi OMA fenotipavimas yra svarbus klinikinėje praktikoje ir turi įtakos gydymo efektyvumui. Nustačius, kurios fazės metu įvyksta daugiausiai kvėpavimo pauzių galima parinkti tinkamą CPAP gydymo trukmę ir laiką (REM fazės OMA atveju – CPAP aparatą svarbiausia skirti ankstyvomis ryto valandomis prieš pabundant, o ne REM fazės OMA atveju geriausio atsako galima būtų tikėtis skiriant CPAP aparatą kuo ilgesnes valandas).

CPAP terapijos nauda stebėta ir žmonėms, kurie turėjo REM fazės OMA ir gretutines ligas: hipertenziją bei II tipo cukrinį diabetą. Kelių tyrimų metu buvo nustatyta, kad skiriant CPAP aparatą vidutiniškai 6 valandas per naktį, statistiškai reikšmingai sumažėjo atsitiktinės hipertenzijos bei kardiovaskulinių įvykių dažnis, o pacientams sergantiems gydymui atsparia arterine hipertenzija nustatyta reikšmingai teigiama koreliacija tarp CPAP aparato skyrimo laiko ir 24 valandas monitoruojamo arterinio kraujospūdžio sumažėjimo. To paties tyrimo metu taip pat paaiškėjo, jog nepavykęs gydymas (dėl nepakankamo CPAP aparato skyrimo laiko), turi kliniškai reikšmingų neigiamų pasekmių II tipo cukrinio diabeto sunkumui, o *Mokhlesi ir kt.* savo tyrime aprašė, jog teigiama įtaka glikemijos kontrolei sergantiesiems II tipo cukriniu diabetu pasireiškia jau po 1 savaitės (8 valandų per naktį) skiriamo CPAP gydymo. Kiti gi tyrėjai tokio ryšio nenustatė (CPAP aparatu gydymas buvo skiriamas tik 4,3 valandas per naktį). Manoma, kad geri gydymo rezultatai gali būti susiję su ilgesne CPAP gydymo trukme nakties metu (10)(16).

IŠVADOS

REM fazės obstrukcinė miego apnėja nėra dažnas obstrukcinė miego apnėjos fenotipas. Palyginus su ne REM fazės OMA, šis sutrikimas pasižymi lengvesne ligos eiga, yra mažiau susijęs su gretutinėmis ligomis. Gydymas CPAP aparatu yra vienodai efektyvus abiejų fazių (REM ir ne REM) OMA sergantiems ligoniams.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Su CS, Liu KT, Panjapornpon K, Andrews N, Foldvary-Schaefer N. Functional Outcomes in Patients with REM-Related Obstructive Sleep Apnea Treated with Positive Airway Pressure Therapy. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2022 May 2];8(3):243–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365080/>
2. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015 Aug [cited 2022 May 2];7(8):1311–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561280/>
3. Gabryelska A, Białasiewicz P. Association between excessive daytime sleepiness, REM phenotype and severity of obstructive sleep apnea. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Jan 8 [cited 2022 May 2];10(1):34. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-56478-9>
4. Al Oweidat K, AlRyalat SA, Al-Essa M, Obeidat N. Comparing REM- and NREM-Related Obstructive Sleep Apnea in Jordan: A Cross-Sectional Study. *Can Respir J* [Internet]. 2018 Aug 12 [cited 2022 May 2];2018:9270329. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109479/>
5. Mano M, Hoshino T, Sasanabe R, Murotani K, Nomura A, Hori R, et al. Impact of Gender and Age on Rapid Eye Movement-Related Obstructive Sleep Apnea: A Clinical Study of 3234 Japanese OSA Patients. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 May 2];16(6):1068. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466410/>
6. Patel AK, Reddy V, Araujo JF. Physiology, Sleep Stages. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
7. Sunnetcioglu A, Sertogullarından B, Ozbay B, Gunbatar H, Ekin S. Obstructive sleep apnea related to rapid-eye-movement or non-rapid-eye-movement sleep: comparison of demographic, anthropometric, and polysomnographic features. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2016 [cited 2022 May 2];42(1):48–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805387/>
8. Mokhlesi B, Punjabi NM. “REM-related” Obstructive Sleep Apnea: An Epiphenomenon or a Clinically Important Entity? *Sleep* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2022 May 2];35(1):5–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3242688/>
9. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine: *Journal of Clinical Sleep Medicine*: Vol 08, No 05 [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://jcs.m.aasm.org/doi/10.5664/jcs.m.2172>

10. Alzoubaidi M, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea during REM sleep: Clinical relevance and therapeutic implications. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2016 Nov [cited 2022 May 2];22(6):545–54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084837/>
11. Zinchuk A, Gentry M, Concato J, Yaggi K. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2017 Oct [cited 2022 May 10];35:113–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5389934/>
12. Mokhlesi B, Hagen EW, Finn LA, Hla KM, Carter JR, Peppard PE. Obstructive sleep apnea during REM sleep and incident nondipping of nocturnal blood pressure: A longitudinal analysis of the Wisconsin Sleep Cohort. *Thorax* [Internet]. 2015 Nov [cited 2022 May 2];70(11):1062–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7888359/>
13. Mahmood K, Akhter N, Eldeirawi K, Önal E, Christman JW, Carley DW, et al. Prevalence of Type 2 Diabetes in Patients with Obstructive Sleep Apnea in a Multi-Ethnic Sample. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2009 Jun 15 [cited 2022 May 2];05(03):215–21. Available from: <https://jcs.m.aasm.org/doi/full/10.5664/jcs.m.27489>
14. Epidemiology, Risk Factors, and Consequences of Obstructive Sleep Apnea and Short Sleep Duration - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033062008000765?casa_token=XN4TgvM8kDcAAAAA:BMt8q6zmZEMIXzNUZIHZZh6Y6VwL6sQSX2QR5nWevI5U2ilGCTTfnKP0SzWHz15pgr4SRLyd
15. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults>
16. Acosta-Castro P, Hirotsu C, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, Tobback N, Andries D, et al. REM-associated sleep apnoea: prevalence and clinical significance in the HypnoLaus cohort. *Eur Respir J* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 May 2];52(2). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/52/2/1702484>
17. Mokhlesi B. REM-Related Obstructive Sleep Apnea: To Treat or Not to Treat? *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med* [Internet]. 2012 Jun 15 [cited 2022 May 2];8(3):249–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365081/>
18. van Maanen JP, de Vries N. Long-Term Effectiveness and Compliance of Positional Therapy with the Sleep Position Trainer in the Treatment of Positional Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2022 May 10];37(7):1209–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4098806/>
19. Titration of positive airway pressure therapy for adults with obstructive sleep apnea - UpToDate [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/titration-of-positive-airway-pressure-therapy-for-adults-with-obstructive-sleep-apnea>

20. SUMMARY OF EVIDENCE [Internet]. CPAP Treatment for Adults with Obstructive Sleep Apnea: Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013 [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195810/>
21. The Biology of REM Sleep: Current Biology [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(17\)31329-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982217313295%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(17)31329-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982217313295%3Fshowall%3Dtrue)