

# Obturacyjny bezdech senny a śródbłonek naczyniowy. Czy dysponujemy komórkowymi markerami dysfunkcji śródbłonka?

\*Małgorzata Dec, Elżbieta Bartoszek, Jerzy Mosiewicz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Lublin  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mosiewicz

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ENDOTHELIUM. DO WE HAVE THE CELLULAR BIOMARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION?

## Summary

Obstructive sleep apnea (OSA) is known to be an independent risk factor of cardiovascular disease and endothelial dysfunction. Episodes of hypoxemia in OSA occur repeatedly during the night and can lead to hypertension, atherosclerosis, diabetes mellitus, coronary disease, congestive cardiac failure, stroke and cardiac arrhythmias. The sources of endothelial dysfunction in OSA are still not clear but, are probably linked with intermittent repeating episodes of hypoxemia, which induce oxidative stress, reactive oxygen species production and increase the activity of proinflammatory factors. It results in the alterations of endothelial hormones, leads to vasoconstriction, vascular smooth muscle proliferation and increase hypercoagulability. Endothelial dysfunction results in precipitating atherosclerosis. Endothelial microparticles, circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitors cells are the cellular biomarkers of vascular damage. They have direct insight into the state of endothelium and the mechanism of vascular dysfunction. It is crucial to undertake further research into cellular biomarkers based on the properly selected patients and the standardized methods of detection of these cells.

Key words: endothelium, endothelial cells, obstructive sleep apnea

## WSTĘP

Obturacyjny bezdech senny (ang. *obstructive sleep apnea* – OSA) charakteryzuje się powtarzającymi się epizodami niedrożności górnych dróg oddechowych, prowadzącymi do bezdechów i/lub sptyceń oddychania, przy zachowanym wysiłku oddechowym, co odróżnia bezdechy obturacyjne od centralnych (1). Podstawowym kryterium rozpoznania i klasyfikacji OSA jest wskaźnik AHI (ang. *apnea/hypopnea index*), który określa średnią liczbę bezdechów i sptyceń oddychania przypadających na jedną godzinę snu. Według amerykańskich autorów choroba ta dotyczy około 2% ogólnej populacji kobiet i 4% ogólnej populacji mężczyzn w średnim wieku (2). Na podstawie trzech dużych populacyjnych badań Young i wsp. stwierdzili, iż nawet u 1 na 5 dorosłych możemy rozpoznać łagodną postać OSA (wskaźnik AHI co najmniej 5 epizodów/h), natomiast u 1 na 15 dorosłych postać umiarkowaną (wskaźnik AHI co najmniej 15 epizodów/h) (3). Dodatkowo mężczyźni dwu- do trzykrotnie częściej chorują na OSA (3). Natomiast wskaźnik ODI (ang. *oxygen desaturation index*) mówi nam o średniej liczbie desaturacji przypadających na jedną godzinę snu.

OSA jest uznawany za niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i dysfunkcji śródbłonka.

Epizody hipoksemii mogą pojawiać się wielokrotnie w ciągu nocy, sprzyjają rozwojowi nadciśnienia tętniczego, miażdżycy, cukrzycy, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, udaru mózgu oraz zaburzeniom rytmu serca (1). Przykładowo, ciśnienie tętnicze u chorych na OSA nie obniża się fizjologicznie w czasie snu, a najwyższe jego wartości są obserwowane po zakończeniu bezdechu. Częstość epizodów hipoksemii u pacjentów z OSA jest odpowiedzialna za pogorszenie zarówno jakości snu, jak i okresu czuwania, a także za chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jednocześnie należy podkreślić, iż wiele stanów upośledzających śródbłonek naczyniowy, takich jak otyłość, nadciśnienie, cukrzyca, zespół metaboliczny współistnieją z OSA, dlatego też trudno jest określić wpływ samych zaburzeń oddychania podczas snu na funkcję śródbłonka (4).

## ŚRÓDBŁONEK NACZYNIOWY A OBTURACYJNY BEZDECH SENNY

Śródbłonek naczyniowy jest aktywną tkanką, która wyściela ścianę naczyń, stanowiąc naturalną barierę między tkankami organizmu a krwią, a także odgrywa kluczową rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, w angiogenezie oraz w hemostazie, wydzielając szereg

substancji aktywnych biologicznie (5). Patomechanizm uszkodzenia śródbłonna naczyniowego w przebiegu OSA nie jest do końca poznany. Przypuszczalnie ma to związek z powtarzającymi się epizodami hipoksemii, które indukują stres oksydacyjny, powodują powstawanie wolnych rodników tlenowych i zwiększają aktywność czynników prozapalnych, takich jak czynnik martwicy guza  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukina 6 (Il-6), interleukina 8 (Il-8) czy białko C-reaktywne (CRP) (4, 6). Dochodzi do uwalniania hormonów odpowiedzialnych za wazokonstrykcję naczyń, takich jak endotelina 1. Zwiększenie stresu oksydacyjnego powoduje zmniejszenie aktywności syntazy tlenu azotu. Wpływa to na zmniejszenie ilości tlenu azotu odpowiedzialnego za wazodilatację naczyń (6). Uszkodzony śródbłonek prowadzi do przyspieszenia rozwoju zmian aterosklerotycznych. Jednocześnie wzrasta insulinooporność komórek, a na skutek niedotlenienia obserwowane jest pobudzenie chemoreceptorów, nadmierna aktywność układu współczulnego i pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron. O aktywacji śródbłonna w przebiegu OSA świadczy zwiększona ilość osoczowych molekuł adhezyjnych, takich jak ICAM-1, VCAM-1, L-selektyna i E-selektyna (7). Wpływa to na zaburzenie funkcji hormonalnej śródbłonna, powodując wazokonstrykcję, proliferację mięśni gładkich naczyń, potęguje aktywność prozakrzepową i prowadzi do zaburzeń lipidowych. Uszkodzenie śródbłonna jako naturalnej bariery powoduje ekspozycję niżej położonych struktur naczyń na krążące we krwi czynniki wzrostu i mediatory proliferacji komórek. Kolagen, który wiąże czynniki kaskady krzepnięcia, powoduje aktywację i agregację płytek krwi, a następnie dochodzi do formowania skrzepiny (8). Poza tym epizody hipoksemii uwrażliwiają komórki na sygnał do apoptozy.

#### TERAPIA CPAP

Utrzymanie drożności górnych dróg oddechowych jest głównym celem leczenia OSA. Nieinwazyjną i skuteczną metodą eliminującą bezdechy jest leczenie przy pomocy aparatów wytwarzających stałe dodatnie ciśnienie powietrza w drogach oddechowych (ang. *continuous positive airways pressure* – CPAP). Uzyskuje się poprawę snu i jakości życia pacjentów oraz zmniejszenie objawów związanych z chorobą. Dodatkowo podkreśla się pozytywny wpływ na regulację układu krążenia i zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez poprawę funkcji śródbłonna (9).

#### MARKERY DYSFUNKCJI ŚRÓDBŁONKA

Ocena stanu śródbłonna naczyniowego może opierać się nie tylko na biochemicznych wskaźnikach dysfunkcji śródbłonna, ale także na komórkowych markerach, takich jak mikrocząstki śródbłonna, krążące komórki śródbłonna (ang. *circulating endothelial cells* – CECs) czy krążące progenitorowe komórki śródbłonna (ang. *endothelial progenitors cells* – EPCs). Przewagą komórkowych markerów jest bezpośredni wgląd w stan śródbłonna naczyniowego i mechanizmów leżących u podłoża jego dysfunkcji. Endotelialne mikrocząstki i krążące komórki śródbłonna wywodzą się bezpośrednio ze śródbłonna naczyniowego, natomiast krążące progenitorowe ko-

mórki śródbłonna są odpowiedzialne za jego naprawę, więc ocena zmiany ilości tych komórek we krwi może być cennym wskaźnikiem stopnia dysfunkcji endotelium (10). Obecnie ważnym wyzwaniem wydaje się opracowanie wystandaryzowanych metod detekcji tych komórek.

#### KRAŻĄCE KOMÓRKI ŚRÓDBŁONKA I KRAŻĄCE PROGENITOROWE KOMÓRKI ŚRÓDBŁONKA

Krążące komórki śródbłonna pojawiają się we krwi obwodowej na skutek złuszczenia się śródbłonna naczyń w przebiegu takich schorzeń, jak zakażenia, zapalenie, nowotwory czy choroby układu sercowo-naczyniowego. Komórki te występują we krwi obwodowej w bardzo małej liczbie u osób zdrowych. Ocena liczby CECs we krwi może stać się wiarygodnym markerem uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, pomóc w ocenie klinicznej chorób, prognozowaniu ich przebiegu oraz w ocenie skuteczności stosowanego leczenia. Natomiast krążące progenitorowe komórki śródbłonna są to komórki, które migrują ze szpiku kostnego do miejsc regeneracji śródbłonna lub nowotworzenia naczyń. Zmniejszona liczba i aktywność EPCs jest związana z upośledzoną funkcją śródbłonna i zmniejszonymi zdolnościami do regeneracji, co zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów z OSA (11).

W przypadku OSA dowiedziono, że wzrost liczby CECs koreluje z osoczowymi markerami uszkodzenia śródbłonna naczyń, takimi jak czynnik von Willebranda i czynnik tkankowy (ang. *tissue factor* – TF). Po 8-tygodniowej terapii stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych zaobserwowano znaczny spadek w liczbie CECs i w poziomie czynnika tkankowego (12). Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu, w którym stwierdzono zwiększoną liczbę apoptotycznych CECs u pacjentów z OSA, która uległa redukcji po 8-tygodniowym leczeniu CPAP (13). Jelic i wsp. obserwowali zmniejszoną liczbę EPCs u pacjentów z OSA. Po 4-tygodniowej terapii CPAP uzyskali poprawę zdolności regeneracyjnych śródbłonna poprzez zwiększenie liczby EPCs (11). Natomiast w innym badaniu nie stwierdzono znaczących różnic w liczbie CECs i EPCs między pacjentami z OSA a grupą kontrolną (14). Yun i wsp. również nie zauważyli zmiany w liczbie EPCs u pacjentów z OSA w porównaniu do grupy kontrolnej oraz wpływu terapii CPAP na liczbę tych komórek (15). Różnice w wynikach badań prawdopodobnie wynikają z tego, iż rekrutacja EPCs ze szpiku jest procesem ostrym i krótkotrwałym, który może ulec normalizacji w czasie, natomiast OSA jest uznawany za chorobę przewlekłą (16).

#### KRAŻĄCE MIKROCZĄSTKI ŚRÓDBŁONKA

Mikrocząstki (ang. *microparticles* – MPs) występują fizjologicznie we krwi obwodowej, ale wiele stanów patologicznych, takich jak miażdżycza, nowotwory złośliwe, choroby zapalne i autoimmunologiczne, jest związanych ze znacznym zwiększeniem ich liczby. Są one uwalniane z błon komórkowych większości komórek pod wpływem sygnału aktywacji lub apoptozy, takich jak cytokiny, toksyny, hipoksja, zapalenie czy stres oksydacyjny. MPs posiadają na swojej powierzchni antygeny charakterystyczne dla komórek, z których powstały, nie mają natomiast jądra

komórkowego. Endotelialne mikrocząstki nie tylko są markerem dysfunkcji śródbłonka, ale także przyczyną zaburzeń naczyniowych u pacjentów z OSA, gdyż zwiększają trombogenność, zaburzają wazodilatację i zwiększają liczbę osoczowych molekuł adhezyjnych (16).

W badaniu nad MPs stwierdzono podwyższoną liczbę mikrocząstek granulocytarnych i aktywowanych leukocytarnych w OSA, a brak różnicy w endotelialnych mikrocząstkach w stosunku do grupy kontrolnej. Dodatkowo zauważono dodatnią korelację między aktywowanymi leukocytarnymi mikrocząsteczkami a wskaźnikiem ODI (17). Podobne wyniki uzyskali Ayers i wsp., oceniając pacjentów z niewielkimi symptomami OSA i wskaźnikiem ODI > 7,5. W tej grupie pacjentów autorzy wykazali podwyższone wartości płytkowych i leukocytarnych mikrocząstek, a brak różnicy w śródbłonkowych mikrocząstkach w stosunku do grupy kontrolnej (18). Istnieją także doniesienia na temat OSA u dzieci, u których obserwowano zwiększoną liczbę MPs w stosunku do grupy kontrolnej. Zauważono także pozytywną korelację między leukocytarnymi i płytkowymi mikrocząsteczkami a wskaźnikiem AHI (19). Z drugiej strony, badając apnozę i zdolności reparacyjne śródbłonka, Jelic i wsp. udowodnili zwiększoną liczbę endotelialnych mikrocząstek, a zmniejszoną liczbę EPCs u pacjentów z OSA. Po 4-tygodniowej terapii CPAP uzyskano poprawę zdolności regeneracyjnych śródbłonka poprzez zwiększenie liczby EPCs (11). Yun i wsp. zauważyli zwiększoną liczbę endotelialnych mikrocząstek u pacjentów z OSA, a liczba endotelialnych mikrocząstek korelowała ze wskaźnikiem AHI. Po terapii CPAP uzyskano zmniejszenie liczby endotelialnych mikrocząstek, które wykazywały ekspresję E-selektyny (15).

#### PODSUMOWANIE

Dużym zainteresowaniem cieszą się obecnie badania nad wczesnym wykrywaniem zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Ważnym elementem jest wyodrębnienie pacjentów najbardziej zagrożonych rozwojem jawnych klinicznie powikłań OSA. Istotne jest, że według niektórych badań dysfunkcja śródbłonka w przebiegu OSA może być odwracalna dzięki terapii CPAP. Różnice w wynikach badań nad komórkowymi markerami dysfunkcji śródbłonka wynikają prawdopodobnie z braku wystandaryzowanych metod ich oznaczania, trudno jest więc obecnie mówić o wiarygodnych komórkowych markerach dysfunkcji śródbłonka. Dodatkowo często współistnieją z OSA otyłość, nadciśnienie, cukrzyca czy zespół metaboliczny, które także upośledzają funkcję śródbłonka naczyniowego.

Niezbędne są dalsze badania oparte na odpowiednio wyselekcjonowanych i licznych grupach pacjentów oraz ujednoczonych metodach detekcji. □

#### Piśmiennictwo

1. Myśliński W, Dybała A, Mosiewicz J et al.: Zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego u chorych z zespołem bezdechu sennego. *Wiad Lek* 2005; 58: 78-83.
2. Young T, Palta M, Dempsey J et al.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
3. Young T, Paul E, Peppard J et al.: Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1217-1239.
4. Drager L, Polotsky V, Lorenzi-Filho G: Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011; 140(2): 534-542.
5. Aird W: Phenotypic heterogeneity of the endothelium. II. Representative vascular beds. *Circ Res* 2007; 100: 174-190.
6. Feng J, Zhang D, Chen B: Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16(2): 283-294.
7. Chin K, Nakamura T, Shimizu K et al.: Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 562-567.
8. Budhijara R, Parthasarathy S, Stuart F et al.: Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(4): 409-415.
9. Nguyen P, Katikireddy C, McConnell M et al.: Nasal continuous positive airway pressure improves myocardial perfusion reserve and endothelial-dependent vasodilation in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 50.
10. Burger D, Touyz R: Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. *J Am Soc Hypertens* 2012; 6(2): 85-99.
11. Jelic S, Lederer D, Adams T et al.: Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 909-920.
12. El Solh A, Akinnusi M, Berim I et al.: Hemostatic implications of endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008; 12(4): 331-337.
13. El Solh A, Akinnusi M, Baddoura F, Mankowski C: Endothelial Cell Apoptosis in Obstructive Sleep Apnea A Link to Endothelial Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1186-1191.
14. Martin K, Stanchina M, Kouttab N et al.: Circulating Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Obstructive Sleep Apnea. *Lung* 2008; 186: 145-150.
15. Yun C, Jung K, Chu K et al.: Increased circulating endothelial microparticles and carotid atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *J Clin Neurol* 2010; 6: 89-98.
16. Feng J, Zhang D, Chen B: Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16(2): 283-294.
17. Priou P, Gagnadoux F, Tesse A et al.: Endothelial Dysfunction and Circulating Microparticles from Patients with Obstructive Sleep Apnea. *AJP August* 2010; 177(2): 974-983.
18. Ayers L, Ferry B, Craig S et al.: Circulating cell-derived microparticles in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009; 33: 574-580.
19. Jinkwan K, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L et al.: Circulating Microparticles in Children With Sleep Disordered Breathing. *Chest* 2011; 140(2): 408-417.

nadesłano: 31.05.2013  
zaakceptowano do druku: 08.07.2013

Adres do korespondencji:  
\*Małgorzata Dec  
Klinika Chorób Wewnętrznych UM  
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin  
tel.: +48 (81) 532-77-17  
e-mail: malgosdec@gmail.com