

Piotr Bielicki, Krzysztof Byśkiniewicz, Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Warszawie

Rodzinne występowanie obturacyjnego bezdechu podczas snu

The familial occurrence of obstructive sleep apnea syndrome

Pierwsze artykuły w literaturze fachowej opisujące objawy charakterystyczne dla obturacyjnego bezdechu podczas snu (OBPS) zaczęły się pojawiać już kilkadziesiąt lat temu, jednak dopiero w ciągu ostatnich kilkunastu lat znacznie wzrosło zainteresowanie środowisk lekarskich tym problemem. Zaczęto stopniowo poznawać patogenezę i patofizjologię tej choroby, co pozwoliło na opracowanie skutecznych metod leczenia. W Polsce rozpoznawanie i leczenie OBPS jest możliwe od nieco ponad 15 lat. Kolejne lata badań wykazały, że nie jest to problem marginalny, ale może dotyczyć dość znacznego odsetka populacji dorosłych. Obturacyjny bezdech podczas snu jest jednostką chorobową dość często spotykaną w populacji osób dorosłych. Najczęściej jest cytowana praca Young i wsp. z 1993 roku, w której rozpoznano OBPS ustalono u około 4% mężczyzn i 2% kobiet w wieku

30–60 lat [1]. W Polsce została przeprowadzona tylko jedna podobna praca epidemiologiczna, w której częstość występowania OBPS oceniono na 9% wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet w wieku 40–70 lat [2]. Zestawienie wybranych prac epidemiologicznych nad częstością występowania OBPS przedstawiono w tabeli 1.

Aby łatwiej i szybciej docierać do osób chorych, starano się określić grupy najbardziej narażone na wystąpienie OBPS. Jednym z takich kierunków poszukiwań były badania nad rodzinnym występowaniem tej choroby.

Pierwsze doniesienia o możliwości rodzinnego występowania OBPS pojawiły się w 1978 roku, kiedy to dwóch niezależnych autorów opublikowało prace opisujące rodziny, w których u kilku członków stwierdzano bezdechy [3, 4]. Jednak dopiero w latach 90. opublikowano kolejne prace dotyczące rodzinnego

Tabela 1. Wybrane badania epidemiologiczne nad występowaniem obturacyjnego bezdechu podczas snu

Autor	Material	Kryteria rozpoznania	Częstość występowania choroby
Young T. i wsp. [1] (Stany Zjednoczone)	352 mężczyzn i 250 kobiet w wieku 30–60 lat	RDI > 5 oraz obecność senności w czasie dnia	4% mężczyzn i 2% kobiet
Pływaczewski R. [2] (Polska)	676 mężczyzn i kobiet w wieku 41–72 lat	AHI/RDI > 5 oraz nadmierna senność w czasie dnia	16,1% mężczyzn i 5,4% kobiet
Gislason T. i wsp. (Szwecja)	3201 mężczyzn w wieku 30–69 lat	AHI > 10 oraz obecność chrapania i nadmiernej senności w czasie dnia	0,7–1,9%
Cirignotta F. i wsp. (Włochy)	1170 mężczyzn w wieku 30–69 lat	AI > 10 oraz obecność charakterystycznych dla OBPS objawów	W zależności od grupy wiekowej od 0,2 do 5%
Olson L.G. i wsp. (Australia)	1233 mężczyzn i 969 kobiet w wieku 35–69 lat	AHI > 15 AHI > 10 AHI > 5	4–18% 7–35% 14–69%
Stradling J. i wsp. (Wielka Brytania)	893 mężczyzn w wieku 35–69 lat	ODI > 20 i obecność objawów ODI > 10 ODI > 5	0,3% 1,0% 4,6%

Adres do korespondencji: pbielicki@wp.plCopyright © 2007 Via Medica
ISSN 0867–7077

Tabela 2. Wyniki wybranych badań dotyczących rodzinnego występowania OBPS

Autor	Materiał	Występowanie chrapania	Występowanie senności	Rozpoznanie OBPS
Pillar i wsp. [10]	105 młodych dorosłych krewnych osób chorych	23 (22%)	33 (31%)	U 84% mężczyzn po 35. rż. stwierdzono typowe objawy OBPS
Mathur R. i wsp. [9]	51 krewnych osób chorych 51 osób grupy kontrolnej	24 (47%) 7 (14%)	10 (20%) 2 (4%)	– –
Guilleminault Ch. i wsp. [11]	531 krewnych osób chorych 198 osób grupy kontrolnej	219 (41%) 56 (28%)	202 (38%) 62 (31%)	139 (26%) 7 (4%)
Bielicki P. i wsp. [12]	186 krewnych osób chorych 117 osób grupy kontrolnej	107 (58%) 61 (52%)	70 (38%) 31 (27%)	18 (10%) 3 (3%)

występowania OBPS, a także podjęto próby ustalenia przyczyn tego zjawiska. W 1992 roku autorzy amerykańscy w przeprowadzonym badaniu ankietowym wykazali częstsze występowanie dolegliwości charakterystycznych dla OBPS u krewnych osób chorych niż u krewnych osób, u których wcześniejsze badania nie potwierdziły rozpoznania tej choroby [5].

Już od połowy lat 80. stwierdzano rodzinne występowanie otyłości [6] i powszechnie uznano ją za czynnik ryzyka wystąpienia OBPS [7]. Jednak w 1994 roku Douglas i wsp. opublikowali wyniki pracy dotyczącej 40 krewnych chorych na OBPS z prawidłową masą ciała. U 10 badanych z tej grupy (tj. u 25%) stwierdzili powyżej 15 bezdechów i okresów spłyconego oddychania na godzinę snu, co wskazywało, że otyłość nie jest jedynym czynnikiem predysponującym do rodzinnego występowania choroby [8].

W następnych latach pojawiły się kolejne prace mówiące o rodzinnym występowaniu OBPS. Analizowano zarówno częstość występowania dolegliwości charakterystycznych dla OBPS, jak i samej choroby. W pracy z 1995 roku, porównując grupę 50 krewnych osób chorych na OBPS z grupą kontrolną, wykazano niemal trzykrotnie częstsze występowanie chrapania i dwukrotnie częstsze występowanie senności w badanej grupie [9]. Z kolei Pillar i wsp., badając około 100 dorosłych dzieci osób chorych na OBPS, tylko u 16% osób powyżej 35. roku życia z badanej grupy nie stwierdzili typowych dla tej choroby dolegliwości [10].

W tym samym roku Guilleminault i wsp. przeprowadzili badania u ponad 530 krewnych i około 200 niespokrewnionych znajomych osób z rozpoznaniem OBPS. Stwierdzili oni częstsze występowanie chrapania oraz nadmiernej senności w czasie dnia w grupie osób spokrewnionych. W dalszym etapie pracy wyodrębniono z obu grup osoby zgłaszające dolegliwości, takie jak senność w czasie dnia oraz chrapanie, i przeprowadzono badania diagnostyczne, rozpoznając OBPS u 139 krewnych i tylko u 7 osób niespokrewnionych [11].

Również przeprowadzone w latach 1998–2002 badania własne autora potwierdzają te obserwacje [12]. Analiza ankiet przeprowadzonych u krewnych osób zdrowych i krewnych osób z rozpoznaniem OBPS wykazała częstsze występowanie chrapania i nadmiernej senności w drugiej grupie. Dalsza analiza badań diagnostycznych wykazała również ponad trzykrotnie większe ryzyko rozpoznania choroby u krewnych osób z potwierdzonym OBPS. Porównanie wybranych prac dotyczących rodzinnego występowania OBPS przedstawiono w tabeli 2.

Kolejnym etapem w badaniach nad rodzinnym występowaniem OBPS była próba ustalenia przyczyny takiej zależności. W jednej ze swych prac Redline i Tishler sugerują, że dziedzicznymi czynnikami ryzyka wystąpienia OBPS mogą być: skłonność do otyłości, nieprawidłowości w regulacji ośrodka oddechowego oraz budowa twarzoczaszki [13]. W 1995 roku Mathur i Douglas wykazali, że krewni osób chorych na OBPS mają bardziej cofniętą zuchwę, dłuższe podniebienie miękkie i dłuższy języczek niż osoby z grupy kontrolnej [9]. Ukazujące się w ostatnich latach prace potwierdzają te wcześniejsze przypuszczenia, jednak zwracają również uwagę na fakt, że ewentualne geny warunkujące te cechy są liczne i są umiejscowione w różnych chromosomach [14–16]. Coraz częściej podejmuje się również próby określenia poszczególnych czynników genetycznych warunkujących rodzinne występowanie choroby. Autorzy japońscy w pracy z 1993 roku sugerują związek HLA A2 i B39 z częstością rozpoznania OBPS [17]. Badania przeprowadzone na uniwersytecie w Wisconsin wykazały związek pomiędzy apolipoproteiną E ε4 (chromosom 19q13) a OBPS, niezależnie od wieku, płci, BMI i rasy [18]. Jednak w pracy z innego ośrodka nie wykazano już takiej zależności wśród osób w podeszłym wieku [19]. Innym ciekawym spostrzeżeniem wydaje się związek między polimorfizmem haptoglobiny u chorych na OBPS, u których stwier-

dza się dodatkowo różnego rodzaju choroby układu krążenia [20]. Być może w przyszłości potwierdzenie takiego współwystępowania będzie uznane za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na OBPS. Należy przypuszczać, że wkrótce pojawią się kolejne prace wykazujące związek między różnymi czynnikami genetycznymi warunkującymi przede wszystkim czynność ośrodka oddechowego, obecność powikłań sercowo-naczyniowych i zaburzeń

metabolicznych a występowaniem zaburzeń oddychania w czasie snu.

Na zakończenie należy podkreślić, że chociaż rodzinne występowanie OBPS w chwili obecnej wydaje się już niezaprzeczalnym faktem, a badania genetyczne mające na celu ustalenie konkretnych czynników genetycznych warunkujących to zjawisko są coraz bardziej zaawansowane, to jednak możliwość ewentualnej terapii genowej ze względu na ich polimorficzność wydaje się mało prawdopodobna.

Piśmiennictwo

1. Young T., Palta M., Dempsey J. i wsp.: The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1230–1235.
2. Pływaczewski R.: Częstość i nasilenie zaburzeń oddychania w czasie snu wśród dorosłej populacji prawobrzeżnej Warszawy. Biblioteka rozpraw habilitacyjnych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc. Tom 8. Warszawa 2003.
3. Elliot J.: Obstructive sleep apnea in Georgia family: is it hereditary? *JAMA* 1978; 240: 2611.
4. Strohl K.P., Saunders N.A., Feldman N.T., Hallett M.: Obstructive sleep apnea in family members. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 969–973.
5. Douglas N.J., Luke M., Mathur R.: Is the sleep apnoea/hypopnoea syndrome inherited? *Thorax* 1993; 48: 719–721.
6. Stunkard A.J., Sorensen T.I., Hanis C. i wsp.: An adoption study of human obesity. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 193–198.
7. Guilleminault Ch., Partinen M., Hollman K. i wsp.: Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545–1551.
8. Mathur R., Douglas N.J.: Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 174–178.
9. Redline S., Tosteson T.D., Tishler P.V. i wsp.: Studies in the genetics of obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 440–444.
10. Redline S., Tishler P.V.: Familial influences on sleep apnea. W: Saunders N.A., Sullivan C.E. (red.): *Sleep and breathing*. Wyd. 2. Marcel Dekker, New York 1994: 363–377.
11. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E. i wsp.: A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am. J. Human Genetics* 2003; 72: 340–350.
12. Pillar G., Lavie P.: Assessment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 688–691.
13. Lugaresi E., Cirignotta F., Gerardi R., Montagna P.: Snoring and sleep apnea: natural history of heavy snorers disease. W: Guilleminault C., Partinen M.: *Obstructive sleep apnea: clinical research and treatment*. Raven Press, New York 1990: 25–36.
14. Bielicki P., Przybyłowski T., Droszcz W. i wsp.: Rodzinne występowanie dolegliwości charakterystycznych dla obturacyjnego bezdechu podczas snu. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2006; 74: 59–62.
15. Dauvilliers Y., Maret S., Mehdi T.: Genetics of normal and pathological sleep in humans. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9: 91–100.
16. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E. i wsp.: A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 340–350.
17. Yoshizawa T., Akashiba T., Kurashina K. i wsp.: Genetics and obstructive sleep apnea syndrome: a study of human leukocyte antigen (HLA) typing. *Intern. Med.* 1993; 32: 94–97.
18. Kadotani H., Kadotani T., Young T. i wsp.: Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep disordered breathing in adults. *JAMA* 2001; 285: 2888–2890.
19. Foley D.J., Masaki K., White L., Redline S. Relationship between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing at different ages. *JAMA* 2001; 286: 1447–1448.
20. Lavie L., Lotan R., Hochberg I. i wsp.: Haptoglobin polymorphism is a risk factor for cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2003; 26: 592–595.