

# AVALUACIÓ DEL GLAUCOMA, I D'ALTRES MALALTIES OFTALMOLÒGIQUES, EN PACIENTS AMB SÍNDROME D'APNEA HIPOAPNEA DEL SON (SAHS)

Tesis doctoral presentada per:  
MARTA CASTANY AREGALL



# AVALUACIÓ DEL GLAUCOMA, I D'ALTRES MALALTIES OFTALMOLÒGIQUES, EN PACIENTS AMB SÍNDROME D'APNEA HIPOAPNEA DEL SON (SAHS)

Tesis doctoral presentada per:  
MARTA CASTANY AREGALL

Dirigida per:  
ALFONSO ANTÓN LOPEZ  
Professor Universitat Internacional de Catalunya

MIGUEL CASTILLA CÉSPEDES  
Professor Universitat Autònoma de Catalunya

Programa de doctorat de Cirurgia i Ciències Morfològiques 2015  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA



*A en Jaume, la Laia i en Guillem  
Als meus pares*

*...I a tu Cristina*



# Agraïments

Al Dr Alfonso Antón, professor titular de la Universitat de Catalunya, per dirigir aquest treball i per ser un referent de rigorositat en l'execució de projectes.

La realització d'aquest projecte no hagués estat possible sense el meu període a l'Hospital de l'Esperança, d'on guardo un record entranyable.

A les meves amigues: Núria Grau, peça clau en el projecte, Glòria Aparicio per la seva col·laboració com a dermatòloga i a l'Anna Boixadera, Bàrbara Torres i Anna Castany per la seva ajuda desinteressada.

A en Santi Pérez, estadístic de l'hospital de la Vall d'Hebron, per la seva professionalitat i paciència durant la realització d'aquest treball. I a l'Amadeu Carceller, per la seva contribució com a expert en glaucoma.

Al Dr. Antoni Dou, per la seva generositat, afecte i per ser un referent de sentit comú en el glaucoma. A en Jaume Rigo, per la passió i precisió amb què aborda el glaucoma.

A tots els meus companys de la Vall d'Hebron, des del Dr. García Arumí al resident de primer any. Admiro la vostra capacitat assistencial i científica, que és per mi un estímul constant.

Als adjunts de l'Hospital de Bellvitge que durant la residència ens van transmetre els seus coneixements i valors. Especialment al Dr. G. Roca, per la seva sinceritat i respecte al malalt; Al Dr J. Arruga, per la seva curiositat incansable i la visió general del malalt i a la Dra.S. Duch i Dr. Lillo per contagiar-me la seva passió pel glaucoma. Als meus companys residents, especialment a la Sílvia Sanz, en Miguel Ángel Arcediano i en Jaume Català pel què vam aprendre junts i continuem compartim.

A en Jaume, la Laia i en Guillem per l'alegria vital que em dona la seva existència.

A tots els que no us he nombrat, que treballeu per millorar la pràctica diària, en qualsevol dels aspectes, humà, científic o organitzatiu.

# Abreviatures

- ADMA:** Asimètric dimetil arginina (inhibidor òxid nítric)
- AV:** Agudesesa visual
- AVC:** Accident vascular cerebral
- CGR:** Cèl·lules ganglionars de la retina CGR
- CFNR:** Capa de fibres de les cèl·lules ganglionar de la retina
- CPAP:** Pressió positiva contínua en la via aèria
- CT90:** Percentatge del temps del registre de la polisomnografia amb una saturació d'oxigen menor al 90%
- CV:** Camp visual
- DM2:** Diabetis mellitus tipus 2
- ESD:** Excessiva somnolència diürna
- ET-1:** Endotelina 1
- EPR:** Epiteli pigmentari de la retina
- FES:** Síndrome parpella laxa (*floppy eye síndrome*)
- GABA:** Àcid gamma-aminobutíric
- GNT:** Glaucoma normotensiu: glaucoma primari d'angle obert amb PIO menor a 21mmHg
- GPAC:** glaucoma primari per tancament angular
- GPAO:** Glaucoma primari d'angle obert
- HR:** Hazard ratio. Coeficient de probabilitat de presentar un desenllaç en un temps determinat.
- HRT:** Tomografia de retina Heidelberg
- HTA:** Hipertensió arterial
- HTO:** Hipertensió ocular
- IAH:** Índex apnea-hipoapnea
- IAM:** Infart agut de miocardi
- IC:** Índex de confiança del 95%
- ICD-9 MD:** Codi internacional de classificació de malalties novena edició



- IMC:** Índex de massa corporal (IMC): kg/m<sup>2</sup>
- ISNT:** Regla ISNT (anell neurorretinià inferior > superior > nasal > superior)
- MD:** Desviació mitjana del CV
- MMP:** Metaloproteinassa de la matriu extracel·lular
- NOIA-NA:** Neuropatia òptica isquèmica anterior no arterítica
- OCT:** Tomografia de coherència òptica
- OCT Avg Thickness:** Gruix per OCT de la CFNR peripapil·lar 360°
- OCT INF avg:** Gruix per OCT de la CFNR, sector 90° inferior
- OCT SUP Avg:** Gruix per OCT de la CFNR, sector 90° superior
- OR:** Odds ratio (estudis transversals)
- ON:** Òxid nítric
- PEX:** Pseudoxantoma elàstic
- PHG:** Test de l'hemicamp del camp visual
- PIO:** Pressió intraocular
- PSD:** Desviació estàndard del patró del camp visual
- PSG:** Polisomnografia nocturna
- Receptor NMDA:** Receptor N-metil-D-aspartat, receptor del glutamat
- RDI:** Índex anomalia respiratòria
- REM:** Fase del son amb moviments oculars ràpids "*Rapid Eye Movements*"
- ROS:** Espècies reactives d'oxigen
- RR:** Risc relatiu (estudis prospectius)
- SAHS:** Síndrome de l'Apnea-Hipoapnea del Son
- SaO<sub>2</sub>:** Saturació d'oxigen
- SD:** Desviació estàndard
- TGF-B:** Factor B transformador del creixement

# Índex

<b>JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI</b> .....	14
<b>INTRODUCCIÓ</b>	
SAHS .....	16
Definició de la SAHS.....	16
Característiques clíniques de la SAHS .....	17
Prevalença i factors de risc de la SAHS.....	17
Fisiopatologia de la SAHS.....	18
Factors anatòmics.....	18
Factors neuromusculars .....	18
Conseqüències fisiopatològiques de les obstruccions repetides de la via aèria superior .....	19
Disfunció sistema d'autoregulació vascular i HTA .....	19
Estrès oxidatiu i paràmetres d'inflamació sistèmica.....	19
Disfunció endotelial i òxid nítric .....	20
Diagnòstic de la SAHS.....	20
Associació de la SAHS amb malalties sistèmiques .....	21
Glaucoma.....	21
Definició, classificació i característiques demogràfiques del glaucoma.....	21
Factors de risc del glaucoma .....	22
Fisiopatologia del glaucoma.....	22
Fisiopatologia de l'augment de la PIO .....	22
Fisiopatologia del dany papil·lar.....	23
La PIO com a factor fisiopatològic del dany papil·lar .....	23
L'estrès hipòxic i la inflamació com a factors fisiopatològics del dany papil·lar .....	23
Factors vasculars.....	24
Diagnòstic del glaucoma .....	24

Relació entre la SAHS i la patologia ocular .....	25
Mecanismes fisiopatològics que es relacionen tant amb SAHS com en GPAO .....	25
Obesitat i Diabetis Mellitus .....	25
HTA .....	25
Autorregulació del flux vascular, estrès oxidatiu i paràmetres inflamatoris.....	26
Influència dels paràmetres nocturns fisiològics en la SAHS i en la PIO .....	27
Estudi de la relació directa entre la SAHS i el glaucoma.....	27
Prevalença de SAHS en pacients amb glaucoma .....	27
Prevalença de glaucoma en pacients amb SAHS .....	28
Relació positiva entre SAHS i glaucoma.....	28
No s'observa relació entre SAHS i glaucoma.....	29
Relació SAHS amb alteracions oftalmològiques no glaucomatoses .....	29
Síndrome de la parpella laxa .....	29
Papil·ledema.....	30
Neuropatia òptica isquèmica anterior no arterítica .....	31
<b>HIPÒTESIS DE TREBALL.....</b>	<b>32</b>
<b>OBJECTIUS</b>	
Objectius principals .....	33
Objectius secundaris.....	33
<b>POBLACIÓ DE L'ESTUDI I MÈTODES</b>	
Disseny de l'estudi .....	34
Població de l'estudi .....	34
Aspectes ètics.....	35

Criteris d'inclusió.....	35
Criteris d'exclusió.....	35
Exploració oftalmològica.....	35
Polisomnografia .....	37
Variables principals.....	39
Variables secundàries:.....	40
Definicions i categories.....	40
Definició categories de la SAHS.....	40
Definició de les categories de glaucoma.....	40
Definició de les categories de flaccidesa palpebral.....	41
Anàlisi estadística .....	41

## RESULTATS

Caracterització de la mostra.....	42
Variables demogràfiques: IAH, CT90, Edat, IMC i sexe.....	42
Severitat SAHS .....	42
Gènere de la mostra.....	44
Variables oftalmològiques de la mostra en funció de la severitat de la SAHS.....	45
Categories de glaucoma (dany funcional, dany estructural ) i de flaccidesa palpebral segons els subgrups de SAHS.....	47
Relacions entre variables oftalmològiques i SAHS .....	49
Correlació entre la PIO, en diferents posicions, i l'IAH .....	49
Correlació de la PIO amb l'IMC .....	51
Correlació de les mesures de la CFNR per OCT i IAH.....	51
Correlació dels Índexs del camp visual amb l'IAH.....	52
Comparativa entre SAHS no/lleu vs SAHS moderat/sever.....	56
Variables demogràfiques i antecedents.....	56
Variables oftalmològiques en grup control (SAHS no/lleu ) versus casos (SAHS moderat/sever).....	57
Variables quantitatives AV, PIO en diferents posicions , índexs de CV i CFNR (OCT)....	57
Categoria de glaucoma i flaccidesa palpebral en els grups SAHS no/lleu i SAHS moderat/sever .....	58
Característiques dels pacients amb dany estructural.....	60
Estudi univariant i multivariant de les variables relacionades amb el dany estructural .....	61
Relació entre la flaccidesa palpebral i el dany estructural.....	67

Característiques del dany funcional .....	68
Altres manifestacions no glaucomatoses .....	69
NOIA-NA, papil·ledema.....	69
Estries angioides .....	69
<b>DISCUSSIÓ</b>	
Estudi de les variables del glaucoma en el SAHS.....	72
La PIO, el principal factor de risc del glaucoma.....	72
PIO en decúbit supí .....	73
PIO en decúbit lateral .....	76
PIO i IMC.....	77
Prevalença de glaucoma en SAHS.....	77
L'edat com a factor de risc pel glaucoma i la SAHS.....	77
Dany estructural, papil·la sospitosa de glaucoma .....	78
Dany estructural, mesura de la capa de fibres nervioses per OCT.....	80
Anomalia en el camp visual amb criteris de glaucoma en el SAHS.....	81
Relació de la síndrome de la parpella laxa (FES) amb SAHS i amb dany estructural de glaucoma.....	82
Altres manifestacions oftalmològiques. Troballes inesperades.....	82
Estries angioides .....	83
Debilitats i fortaleces del mètode; limitacions de l'estudi.....	85
Possibles biaixos segons les característiques de la mostra de sexe, edat i obesitat.....	85
Fortaleses .....	86
Limitacions de l'estudi.....	86
<b>CONCLUSIONS</b> .....	87
Plantejaments a partir de les conclusions .....	88
Plantejament clínic:.....	88
Futurs estudis.....	88
<b>ANNEXES</b>	
Inscripció tesis, informe comitè ètic , full informatiu i consentiment informat.....	89
Correlacions entre les variables pneumològiques i demogràfiques.....	94
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	97

# Justificació de l'estudi

El glaucoma és una neuropatia crònica progressiva que comporta una pèrdua de camp visual no recuperable. El diagnòstic del glaucoma és complex, especialment en els estadis inicials, sense un únic test o criteri diagnòstic: cal valorar l'aspecte papil·lar (dany estructural), el camp visual (dany funcional) i fer un seguiment en el temps per valorar la progressió. El principal factor de risc és l'augment de la PIO, si bé en el 30% dels pacients amb glaucoma primari d'angle obert pot trobar-se dins els límits de la normalitat (menor a 21mmHg) pel què també es postula que existeixen alteracions vasculars o susceptibilitats genètiques que participen en la progressió de la neuropatia.

El tractament actual està dirigit a disminuir la PIO per tal de disminuir la velocitat de progressió. Conèixer les poblacions de risc pot facilitar realitzar un cribratge dirigit per fer una detecció precoç i reduir el risc de pèrdua visual.

La síndrome d'apnea-hipoapnea del son (SAHS) és una malaltia amb una elevada prevalença en la població general que ha estat associada a entitats oftalmològiques tan diverses com el glaucoma, alteracions en la superfície ocular, queratocons, síndrome de la parpella laxa, papil·ledema o neuropatia òptica isquèmica, sent la neuropatia òptica isquèmica i el glaucoma les que comporten més risc de pèrdua visual. No es coneix la

relació fisiopatològica entre les manifestacions oftalmològiques i la SAHS. Pel què fa al glaucoma la majoria d'estudis apunten a un augment de risc de presentar glaucoma primari d'angle obert (GPAO) i en alguns es considera que és preferentment del tipus de pressió normal (GNT). La hipòxia intermitent causada per les apnees crea una disfunció de l'autoregulació del flux vascular i un increment de l'estrès oxidatiu, elements que s'han proposat com a factors de risc de patir dany papil·lar glaucomatós. Hem de tenir en compte que el glaucoma és una neuropatia que presenta una afectació papil·lar característica amb repercussió funcional de dèficit progressiu de camp visual. La presentació de les lesions amb els sistemes actuals de detecció poden ser seqüencials amb inici més precoç habitualment de detecció de dany papil·lar (dany estructural). L'elevació de la PIO és el principal factor de risc si bé la gran variabilitat de rang interindividual en el que pot causar dany implica que actua de manera sumatòria amb altres factors que predisposen al dany papil·lar. Fins ara els estudis en els que es busca la relació entre glaucoma i SAHS no s'analitza per separat les diferents manifestacions del glaucoma o bé es fa un diagnòstic tenint en compte dany funcional i estructural simultanis o bé s'analitza la PIO o la capa de fibres nervioses per tomografia de coherència òptica. Per tot això considerem que està justificat valorar la presència de dany estructural, dany funcional i variacions de la PIO

de manera aïllada i la seva correlació amb la severitat de la SAHS.

La nostra hipòtesis és que hi ha un augment de risc de patir dany glaucomatós independentment de la PIO en els pacients amb SAHS. I que hi pot haver un factor comú d'alteració del teixit connectiu que es relacioni tant amb la susceptibilitat de patir SAHS com amb el risc de lesió papil·lar a una determinada PIO.

L'objectiu de l'estudi és definir les característiques glaucomatoses d'aquests pacients, tenint en compte la PIO, el dany papil·lar i el dany en el camp visual. Els

objectius secundaris son relacionar les manifestacions oftalmològiques amb la severitat de la SAHS i analitzar les variables que es relacionen amb la lesió glaucomatosa de la papil·la. Particularment, es valorarà una possible relació entre el glaucoma i la laxitud palpebral.

Conèixer les característiques glaucomatoses d'aquests pacients i la relació amb la severitat de la SAHS ens orientaria pel que fa a saber si és convenient un cribratge dirigit i les característiques del mateix. Així mateix la caracterització de la patologia ocular en aquests pacients ens pot ajudar a entendre l'associació fisiopatològica i millorar la seva assistència clínica.

# Introducció

## SAHS

### Definició de la SAHS

La síndrome d'apnea-hipoapnea del son (SAHS) és una condició mèdica freqüent en la que es produeixen episodis repetits d'obstrucció total o parcial de la via aèria superior durant el son<sup>1,2</sup> que provoquen una hipoxèmia i microdespertars. Clínicament la malaltia s'associa a un quadre de somnolència diürna excessiva, trastorns cognitiu-conductuals<sup>3</sup>, i un augment de risc d'accidents greus de trànsit. La SAHS presenta serioses comorbilitats associades<sup>4,12</sup>, sent les més freqüents la hipertensió arterial (HTA), la diabetis no insulino dependent (DM2) i problemes cardiovasculars<sup>5,6</sup>, que provoquen un augment de mortalitat<sup>7,8</sup>. Per la reducció de la qualitat de vida del pacient, l'augment del risc de mort, d'accidents i el consum de recursos que implica actualment la SAHS es considera un problema de salut pública.

Aquesta condició va ser descrita clínicament cap als anys 70 i comprèn tant l'apnea d'origen central, en la qual no es produeix l'esforç respiratori controlat pel sistema nerviós central, com l'apnea obstructiva en la que hi ha obstruccions repetides de la via aèria supe-

rior durant el son. La causa obstructiva és la principal causa de la SAHS per la qual cosa en aquest estudi ens referirem al SAHS com a les apnees i hipoapnees d'origen obstructiu.

El diagnòstic i la classificació de la gravetat de la SAHS es realitzen mitjançant un estudi del son: la polisomnografia. En la polisomnografia es registren variables neurofisiològiques: electroencefalograma, electroculograma i electromiograma, per tal d'estratificar les diferents fases del son i observar els microdespertars; així com variables cardiorespiratòries: electrocardiograma, banda toràcica i abdominal, flux aeri oronasal mesurat per termistor i cànula nasal i pulsioximetria, per a mesurar els esdeveniments respiratoris de l'apnea i l'hipoapnea. En casos amb elevada sospita de SAHS està validada la realització d'estudi simplificat únicament amb les variables cardiorespiratòries. L'apnea es defineix com a la caiguda de >90% en l'amplitud del senyal de flux d'una duració mínima de 10 segons. L'hipoapnea és una reducció discernible (>30% i <90%) en el senyal de flux, de 10 segons com a mínim de durada, amb dessaturació associada major o igual al 3% o amb un microdespertar associat en l'electroencefalograma (en cas de polisomnografia completa). De la suma del número d'apnees i les hipoapnees per hora de registre (en cas de poligrafia respiratòria) o per hora de son (en



cas de polisomnografia complerta) en resulta l'Índex d'Apnea-hipoapnea (IAH). Un IAH > 5/h associat a símptomes relacionats amb la malaltia i no explicats per altres causes, confirma el diagnòstic<sup>2</sup>.

La classificació per gravetat s'estableix, en la majoria d'estudis i revisions<sup>9-11</sup> en Lleu (IAH  $\geq 5 < 15$ /h), Moderada (IAH  $\geq 15 \leq 30$ /h) i Greu (IAH > 30/h). Aquesta definició tot i consensuada és arbitrària i discutible. S'ha suggerit que un punt de tall de IAH de 5 és excessivament baix, sobretot en gent gran<sup>12</sup>, sent probable que el llinard de anormalitat sigui diferent en relació a diferents factors com el gènere i a l'edat. El diagnòstic actual està basat en un IAH > 5/h i l'excessiva somnolència diürna (ESD), però s'ha de tenir en compte que l'ESD és un símptoma difícil de mesurar i molt prevalent entre la població general amb un IAH menor de 5<sup>13,14</sup>. La majoria d'estudis no han trobat associació entre IAH i ESD<sup>13</sup> cosa que suggereix que la majoria de pacients no responen a la definició clàssica de SAHS (IAH elevat i ESD). Aquestes dades suggereixen que la definició de SAHS ha d'estar basada, prioritàriament, en l'objectivació d'un IAH anormal i així es reconeix en les recomanacions de la *American Academy of Sleep Medicine*<sup>11</sup>. Aquestes consideracions fan que el punt de tall de SAHS lleu difícilment pugui ser fixat de forma universal.

L'associació entre la SAHS lleu (IAH entre 5 i 15) i risc cardiovascular és controvertit i en estudis epidemiològics de tall transversal, en casos controls o en basats en la població s'han trobat tant resultats positius<sup>15,16</sup> com negatius<sup>17,18</sup>. El què s'ha evidenciat és que la presència d'un IAH > 15/h està associat a un augment de risc cardiovascular, amb o sense símptomes associats, i aquest risc és molt més elevat en pacients amb IAH > 30/h<sup>19</sup>.

## Característiques clíniques de la SAHS

La manifestació clínica apareix d'una banda com a conseqüència de les apnees, hipoapnees i hipòxia intermitent; i per altra, de la desestructuració del son

La tríada clínica principal de la SAHS la formen<sup>2,20</sup>:

- Roncopatia crònica: és el símptoma més sensible (la seva absència fa poc probable el diagnòstic de

SAHS) però molt poc específic. La majoria de roncadors no tenen SAHS i per tant, la presència de roncopatia com a símptoma únic no és suficient per a la realització d'una prova del son amb intenció diagnòstica de SAHS.

- Apnees presenciades: és el símptoma més específic, i més si són observades de forma repetida la mateixa nit i si són prolongades.
- Hipersòmnia diürna o tendència a adormir-se involuntàriament en situacions inapropiades: poc específic i poc sensible però el més important. La seva presència no explicada per altres causes és suficient per a la realització d'un estudi de son amb caràcter diagnòstic. Per mesurar la hipersòmnia de manera subjectiva, el qüestionari més utilitzat és l'escala de somnolència d'Epworth, una puntuació > 12 punts (sobre 24) indica hipersòmnia patològica. Tot i que té escassa correlació amb els mètodes objectius (Test de latència múltiple, test de manteniment de la vigília, test de Osler o test de vigilància motriu), és útil en el seguiment del pacient amb mesures repetides.

Existeixen altres símptomes i signes relacionats amb el SAHS com són: son no reparador, coll ample i curt, obesitat, episodis asfíctics nocturns, despertars freqüents, nictúria, cefalea matutina, hipertensió arterial, diaforesi, malsons, son agitat, insomni, reflux gastroesofàgic, enuresi, disminució de la libido, canvis de personalitat, pèrdua de memòria, dificultat de concentració, disminució del rendiment professional o en estudis, apatia, irritabilitat, nàusees matutines, símptomes depressius, cansament crònic, moviments anormals, caigudes freqüents, accidents cardiovasculars, poliglobúlia i crisis epilèptiques.

## Prevalença i factors de risc de la SAHS

Entre els factors de risc més importants trobem: l'edat, el sexe masculí i l'índex de massa corporal (IMC). Els factors genètics, familiars i racials també determinen un augment de risc. Les variables que influeixen com

a desencadenants o en l'empitjorament del quadre són l'alcohol, el tabac, els sedants, els hipnòtics i els barbitúrics i la posició en decúbit supí.

La prevalença del SAHS es situa entre un 2%<sup>21</sup> i un 15%<sup>22</sup> de la població segons l'edat, sexe i IAH de tall que es consideri. La SAHS definida com a un IAH major de 15 es presenta entre el 7% i el 14% en els homes i entre el 2% i el 7% en les dones majors de 20 anys<sup>23</sup>. La prevalença de la SAHS s'incrementa amb l'edat arribant a triplicar-se en els ancians comparats amb les edats mitjanes. La prevalença de població amb un IAH major o igual de 5 seria aproximadament del 20% en homes i del 10% en dones<sup>24</sup>. La relació home/dona en edats mitjanes és de 2-3/1 i tendeix a igualar-se a partir de la menopausa<sup>10</sup>. En un estudi amb població espanyola publicat el 2001 sobre 555 pacients van observar una prevalença del 19% en homes i del 15% en dones considerant un IAH per sobre a 10, el *odds ratio* fou de 2,2 per cada 10 anys en els dos sexes<sup>14</sup>. La prevalença és major en el sexe masculí de mitjana edat<sup>25-27</sup> i en obesos (IMC >30kg/m<sup>2</sup>); en obesos mòrbids (IMC >40kg/m<sup>2</sup>) pot presentar-se en aproximadament el 70% dels casos<sup>28,29</sup>. S'ha observat una milloria en els índexs de l'apnea associada a una reducció important de pes<sup>30,31</sup>.

## Fisiopatologia de la SAHS

### Factors anatòmics

La fisiopatologia de la malaltia està relacionada bàsicament amb l'anatomia de la zona de la via aèria superior. L'espai respiratori a nivell de la faringe està comprès entre músculs i teixits tous, a diferència de les regions respiratòries inferiors que estan rodejades d'un suport cartilaginós rígid. Aquestes característiques permeten la realització de funcions no respiratòries essencials per als humans com la vocalització, o la deglució moments en què es produeix un tancament momentani de l'espai aeri. Aquestes característiques però també contribueixen al risc d'obstruccions de l'espai aeri en moments no necessaris. Els principals factors de riscos anatòmics coneguts són una llengua gran, una via superior petita,

un diàmetre del coll gran i la obesitat. Aquesta predisposició anatòmica pot veure's agreujada per factors externs com l'alcohol o medicacions sedants<sup>32,11</sup>. S'ha observat que en els pacients amb SAHS l'espai aeri comprès entre el paladar tou i la llengua és menor que en pacients normals<sup>33,27</sup> afavorit per factors anatòmics com dipòsits de greix al voltant de la faringe, hipertròfia de les glàndules adenoides (especialment en nens)<sup>34</sup>, macroglòssia<sup>35</sup>, úvees prominents<sup>36</sup>, retro i micrognàtia<sup>37</sup>. En la malaltia de Marfan s'ha observat una prevalença més alta de SAHS sense observar-se un augment de les malformacions craniofacials que podrien comportar un espai aeri reduït, pel què es considera que la causa és la pròpia alteració del teixit connectiu que comporta un augment de risc de col·lapse de la via aèria superior<sup>38,39</sup>. En un estudi histopatològic de pacients amb SAHS i no SAHS sotmesos a cirurgia de uveopalatofaringoplàstia observen una correlació entre la desorganització de les fibres d'elastina i l'IAH<sup>40</sup>.

### Factors neuromusculars

A més dels factors anatòmics el tamany de la via aèria és modulats per factors neuromusculars que controlen el to dels músculs faringis. Els músculs faringis són músculs respiratoris secundaris que s'activen uns milisegons abans que els respiratoris primaris. El to muscular ve determinat per mecanismes neurals relacionats amb la via de la serotonina i noradrenalina com a activadors del sistema muscular i el sistema GABA com a inhibidor<sup>37</sup>. Normalment, durant la inspiració es produeix una pressió lleugerament negativa comparada amb l'atmosfèrica a nivell de la faringe posterior. Durant el son hi ha una menor activació muscular, l'activitat simpàtica, es redueix la freqüència cardíaca i la pressió arterial disminueix entre un 10 i un 20%<sup>41,42</sup>. Durant les fases REM el to simpàtic pateix elevades variacions essent un període hemodinàmicament molt inestable<sup>43</sup> associat a una activitat electroencefàlica i moviments oculars ràpids. En aquesta fase l'autoregulació dels teixits és bàsica per evitar patiments de flux vascular. És la fase de màxim risc de produir-se l'apnea degut a una descompensació entre els factors que contribueixen al manteniment de l'obertura de l'espai respiratori superior i els que ho fan a favor del

seu col·lapse. La zona d'obstrucció sol localitzar-se a nivell del paladar tou pel contacte amb la llengua, però sobretot durant les fases REM es pot ampliar cap a nivells inferiors. Aquesta variabilitat en la localització de l'obstrucció entre pacients i en els mateixos individus fa que la resposta al tractament quirúrgic com la uveopalatofaringoplastia sigui molt variable. L'objectiu del tractament actual, la pressió aèria positiva contínua via mascareta nasal (CPAP), és augmentar el flux d'aire per vèncer la resistència mecànica.

## Conseqüències fisiopatològiques de les obstruccions repetides de la via aèria superior

### Disfunció sistema d'autoregulació vascular i HTA

Les conseqüències de les contínues obstruccions de la via aèria superior són la hipòxia, la hipercàpnia, un vigorós esforç inspiratori que produeix pressions negatives intratoràciques que poden arribar a ser de -80 cm d'H<sub>2</sub>O<sup>44</sup> i un arousal del son al final de l'apnea que s'associa a una activació del to muscular que permet la reobertura de l'espai aeri superior i el final de l'episodi. En condicions normals, durant el son, es produeix un descens de la freqüència cardíaca i de la pressió arterial sistèmica (d'entre el 10% i el 20%) degut a una activació del sistema nerviós parasimpàtic<sup>42</sup>. Aquests canvis no es produeixen en el SAHS, de fet, durant l'apnea la pressió arterial augmenta de manera gradual mentre que es redueix la freqüència cardíaca, al finalitzar l'apnea coincideixen un augment de la freqüència cardíaca i de la pressió arterial. Amb la hipòxia el nivell de catecolamines augmenta i per tant s'estimula el sistema simpàtic, que explica aquest canvis cardiovasculars; curiosament l'activació del sistema simpàtic tot i reduir-se durant el dia contínua sent més elevada del normal<sup>45-48</sup> contribuint a una major reabsorció tubular de sodi i per tant a un augment diürn de la pressió arterial. S'ha descrit una millora de la disfunció dels sistema nerviós autònom amb el tractament amb pressió positiva contínua de la via aèria (CPAP)<sup>46,47</sup>. Al mateix temps la pressió intra-

toràcica altament negativa augmenta el retorn venós cardíac augmentant la precàrrega del ventricle dret<sup>49</sup>. La hipòxia augmenta la vasoconstricció pulmonar i per tant la post càrrega del ventricle dret, fet pel qual el tabic ventricular es desplaça cap a l'esquerre disminuint la capacitat d'ompliment del ventricle esquerre i el seu volum.

### Estrès oxidatiu i paràmetres d'inflamació sistèmica

En els últims anys s'ha observat que la hipoxèmia nocturna periòdica comporta un augment dels indicadors de la inflamació sistèmica i un augment de l'estrès oxidatiu. S'ha observat un augment de molècules d'adhesió leucocitàries relacionades amb l'arteriosclerosi<sup>50</sup>, un augment de proteïna C reactiva<sup>51,52</sup> i citocines, com la IL-6<sup>53</sup> i la IL-8<sup>54</sup>, i una milloria dels nivells tant IL-6 com de proteïna C reactiva amb el tractament amb la CPAP<sup>53</sup>. Tot i així, molt d'aquests canvis a nivell moleculars no queda clar si hi contribueixen factors de confusió com la obesitat<sup>55</sup>. En el cas de la proteïna C reactiva quan es té en compte l'IMC no es troba una relació directa amb l'IAH<sup>56,57</sup>. En canvi, en un estudi prospectiu s'ha observat una relació entre els nivells de severitat de la SAHS i els nivells de TNF alfa, tenint en compte possibles factors de confusió com l'edat i IMC<sup>58</sup>. Pel què fa al paper estrès oxidatiu s'ha detectat un augment de factors oxidatius en plasma<sup>59</sup> i en múscul intercostal dels pacients amb SAHS<sup>60</sup>, que es considera relacionat amb els processos d'hipòxia i re oxigenació intermitent i s'ha observat que millora amb el tractament amb la CPAP en pacients amb SAHS sever<sup>61</sup>. La hipòxia pot estimular la síntesi de les metal·lo proteïnases, en SAHS s'ha descrit un augment de les metal·lo proteïnases, sobretot la MMP-9<sup>62</sup> implicada en la degradació de la membrana basal. S'ha detectat elevada en malalts cardiovasculars i s'ha relacionat amb un mal pronòstic de la malaltia<sup>63</sup>. L'augment de endotelina-1 presenta resultats contradictoris, si bé en alguns estudis s'ha observat elevada i relacionada amb l'augment de pressió arterial nocturna<sup>64</sup> en d'altres no s'ha pogut comprovar<sup>65</sup>. La disfunció endotelial s'ha estudiat àmpliament. Durant anys la relació entre la SAHS i les malalties cardiovasculars es suggeria, actualment tot i que encara no és totalment conegut es creu que

L'alteració endotelial és una part central del mecanisme fisiopatològic. La disfunció endotelial es caracteritza per un desequilibri entre els factors relaxants i factors que promouen la contracció vascular.

### Disfunció endotelial i òxid nítric

L'òxid nítric (ON) està relacionat amb un gran nombre de mecanismes reguladors vasculars, incloent la vasodilatació dependent del propi endoteli (és el vasodilatador més potent conegut), la inhibició plaquetària o la inhibició de la proliferació del múscul llis vasculars. Es sintetitza a nivell de l'endoteli vascular per l'òxid nítric sintetasa a partir de la L-arginina<sup>66</sup>. En pacients amb SAHS s'ha observat una disminució de l'ON circulant i un augment dels seu inhibidors endògens com la asimètric dimetil arginina (ADMA) de manera independent a altres factors de confusió cardiovasculars<sup>65,47</sup>. També s'ha pogut comprovar una reducció de la capacitat de vasodilatació dependent de l'endoteli: en un estudi en el que es compara la resposta en el flux vascular braquial a la injecció intraarterial de d'acetilcolina (potent estimulant de la endoproducció de ON), s'observa que el flux vascular augmenta menys en els pacients amb SAHS, és a dir, que hi ha una menor resposta endògena de ON<sup>67</sup>. S'ha descrit una inflamació de les cèl·lules endotelials venoses per biòpsia, observant-se una reducció de la sintetasa d'òxid nítric i un augment de la ciclooxigenasa així com una menor capacitat de reparació quantificant els nivells de cèl·lules progenitores endotelials circulants<sup>68</sup>. Aquestes alteracions poden millorar amb la teràpia efectiva amb CPAP<sup>69</sup>, així mateix s'ha observat un augment del ON circulant amb el tractament amb CPAP<sup>70</sup>. Una de les causes potencials de la disfunció endotelial en els pacients amb SAHS és la baixa activitat de la sintetasa d'òxid nítric que s'ha atribuït a factors com l'estrès oxidatiu<sup>71</sup> i l'apoptosi de les cèl·lules endotelials. S'ha observat que els pacients amb SAHS presenten un major nombre de cèl·lules endotelials apoptòtiques comparant amb pacients no SAHS aparellats per edat i factors metabòlics i que aquests nivells estan relacionats amb l'alteració de la vasodilatació<sup>72</sup>. En altres estudis s'ha observat un augment de la rigidesa arterial, si bé no es coneix per quin mecanisme,

s'especula que tant l'hipòxia intermitent com la baixa biodisponibilitat de ON poden tenir-hi a veure<sup>73</sup>. De fet en estudis animals amb hipòxies intermitents tipus SAHS s'ha desenvolupat HTA<sup>74</sup> i arteriosclerosi<sup>75</sup> amb augments de factors inflamatoris. S'ha descrit també una activació plaquetària en la SAHS<sup>76</sup> que millora amb el tractament amb la CPAP<sup>77</sup>.

### Diagnòstic de la SAHS

L'apnea es defineix com a la caiguda de >90% en la amplitud de la senyal de flux d'una duració mínima de 10 segons. L'hipoapnea és una reducció discernible (>30% i <90%) en la senyal de flux de duració mínima de 10 segons amb dessaturació associada major o igual al 3% o amb un microdespertar associat en l'electroencefalograma (en cas de polisomnografia complerta). De la suma del número d'apnees i les hipoapnees per hora de registre (en cas de poligrafia respiratòria) o per hora de son (en cas de polisomnografia complerta) en resulta l'Índex d'Apnea-hipoapnea (IAH). Un IAH > 5/h associat a símptomes relacionats amb la malaltia i no explicats per altres causes, confirma el diagnòstic.

La classificació per gravetat s'estableix en la majoria d'estudis<sup>9-11</sup> en LLEU (IAH  $\leq 5 < 15$ /h), MODERADA (IAH  $\geq 15 \leq 30$ /h), GREU (IAH  $> 30$ /h). Aquesta definició és de consens i en certs aspectes controvertida, sobretot pel que fa al punt de tall entre normalitat i SAHS lleu. Considerar IAH  $> 5$ /h com anormal és arbitrari i discutible; és probable que el llindar de anormalitat sigui diferent en relació al gènere i a l'edat. S'ha suggerit que un punt de tall de IAH de 5 és excessivament baix, sobretot en gent gran<sup>12</sup>. A més a més, l'excessiva somnolència diürna (ESD) que pot ser determinant pel diagnòstic amb IAH entre 5 i 15, és un símptoma difícil de mesurar i molt prevalent entre la població general amb un IAH menor de 5<sup>13,14</sup>. La majoria d'estudis no han trobat associació entre IAH i ESD, fet que suggereix que la definició de la somnolència diürna, a pesar dels múltiples qüestionaris i escales és variable i molts pacients noten no respondre a la definició clàssica de SAHS (IAH elevat i ESD). Per tant, tenint en compte totes les dades disponibles, si bé els criteris de SAHS sever són força homogenis amb un

IAH per sobre a 30, hi ha controvèrsia pel tall diagnòstic de SAHS lleu. L'associació entre apnea lleu (IAH entre 5 i 15) i risc cardiovascular és controvertit i en estudis epidemiològics "cross-sectional", en casos-controlos o en basats en la població s'han trobat tant resultats positius<sup>78,16</sup> com negatius<sup>17,18</sup>. La presència d'un IAH > 15/h està associat a un augment de risc cardiovascular, amb o sense símptomes associats, i aquest risc és molt més elevat en pacients amb IAH > 30/h<sup>6</sup>. Aquestes dades suggereixen que la definició de SAHS ha d'estar basada, prioritàriament, en l'objectivació d'un IAH anormal i així es reconeix en les recomanacions de la *American Academy of Sleep Medicine*<sup>11</sup>.

## Associació de la SAHS amb malalties sistèmiques

En estudis clínics amb humans s'ha pogut identificar la SAHS com a factor de risc independent de la HTA<sup>79,32</sup> i de malalties cardiovasculars<sup>78</sup>, cerebrovasculars<sup>1,80</sup>; així com de la mortalitat associada a aquestes malalties<sup>19,6</sup> tenint en compte les variables de confusió com poden ser edat, sexe, obesitat, sedentarisme i tabac. Tot i que s'ha descrit una millora de factors plaquetaris, inflamatoris, ON i una reducció important de la HTA amb la CPAP<sup>81</sup> l'impacte d'aquest tractament sobre el risc encara no és del tot conegut<sup>82</sup>. Les associacions de la SAHS amb les malalties sistèmiques no s'ha limitat a les cardiovasculars, s'ha relacionat amb la DM2<sup>83</sup> i amb la resistència a la insulina en la DM2<sup>83,84</sup> i amb els accidents cerebrals vasculars<sup>5,80</sup>. Estudis en els que s'intenta entendre la relació entre aquestes dues malalties han observat que el flux vascular cerebral es modifica durant les apnees, concretament es redueix d'un 15 a un 20% durant l'episodi d'apnea, augmenta un 15% en acabar l'apnea i posteriorment es torna a reduir a un nivell d'un 20% menor al basal<sup>85</sup>. També s'ha pogut observar que els canvis no es limiten a les fluctuacions del flux, sinó que hi ha una alteració de l'autoregulació de la perfusió cerebral<sup>86</sup>. Per altra banda s'ha documentat un augment de la pressió intracranial durant les apnees que s'accentua en el moment del pic hipertensiu sistèmic quan s'acaba l'episodi<sup>87</sup>.

## Glaucoma

### Definició, classificació i característiques demogràfiques del glaucoma

Actualment el glaucoma es defineix com una neuropatia crònica i progressiva d'etiologia multifactorial, que provoca una pèrdua irreversible de les cèl·lules ganglionars de la retina (CGR) acompanyada d'una lesió característica en el camp visual. El principal factor de risc és l'augment de la pressió intraocular, demostrat en múltiples estudis observacionals i metanàlisis (PIO) i la diana actual del tractament per tal d'intentar alentar la progressió natural de la malaltia<sup>88,89</sup>. Existeixen altres factors de risc coneguts com: l'edat<sup>90,91</sup> la prevalença augmentaria de 0,3% als 40 anys al 3,3% als 70 anys; la història familiar, els antecedents familiars directes poden augmentar 3 vegades el risc de patir glaucoma<sup>92,93</sup>; la raça, sent més freqüent el glaucoma primari d'angle obert en pacients de raça negra i la miopia major a 6 diòptries<sup>89</sup>. La diabetis ha tingut un paper controvertit si bé sembla que en les metanàlisis més recents s'observa que augmentaria el risc de patir glaucoma al doble<sup>88,94</sup>. Hi ha altres factors que si bé no presenten una evidència científica demostrada en metaanàlisis s'han relacionat amb el risc de patir glaucoma, com són: factors vasculars tant d'alteracions en l'autoregulació com en la pressió de perfusió del nervi òptic<sup>95,96</sup>, alteracions immunitàries<sup>97</sup>, inflamatòries<sup>98</sup> o estrès oxidatiu<sup>99</sup>. La característica fisiopatològica comuna de tots els glaucomes és la pèrdua progressiva i irreversible de CGR. Aquesta pèrdua ocasiona els defectes progressius característics en el camp visual. El diagnòstic actual es realitza tenint en compte els canvis morfològics característics a nivell papil·lar en l'exploració de fons d'ull i valorant la seva congruència amb els defectes campimètrics. La tomografia de coherència òptica (OCT) de la capa de fibres nervioses, ens permet quantificar i objectivar canvis a nivell de la capa de fibres completant l'exploració funduscòpica. El diagnòstic incipient de la malaltia pot ser només de sospita ja que no té per què presentar-se l'afectació funcional (del camp visual) i estructural (pèrdua de l'anell neuroretinià) de manera simultània.



Les diferències morfològiques i causals fan que la classificació clínica del glaucoma sigui complexa. La classificació més habitual és la que deriva de les característiques anatòmiques de l'angle camerular; dividint els glaucomes en dos grans grups, els d'angle obert i els d'angle tancat. En l'angle camerular es localitza la malla trabecular, estructura porosa de col·lagen amb cèl·lules poc abundants amb característiques contràctils i que formen la matriu extracel·lular. A través de la malla trabecular es produeix el principal flux de sortida de l'humor aquós de la cambra anterior. És l'anomenada via convencional de filtració. En condicions normals el 80% aproximadament d'humor aquós utilitza aquesta via de sortida. En els glaucomes d'angle obert l'angle té un aspecte normal, permetent veure les estructures anatòmiques que el formen; mentre que en els glaucomes d'angle tancat hi ha un bloqueig mecànic de la sortida del flux d'humor aquós que condiciona un augment secundari de la PIO. En el món occidental el glaucoma més prevalent és el glaucoma primari d'angle obert (GPAO), és a dir, un glaucoma de causa desconeguda en el qual l'angle camerular és morfològicament normal. En el GPAO es creu que es produeix un envelliment prematur de la malla trabecular que fa que es redueixi el flux de sortida de l'humor aquós al seu través i que augmenti la PIO provocant posteriorment una lesió i pèrdua de les cèl·lules ganglionars. El temps i la PIO necessàries perquè es produeixi aquesta lesió depèn de la susceptibilitat individual d'aquestes cèl·lules ganglionars. El glaucoma normotensiu (GNT) és un subtipus de GPAO en el qual que no es detecta una hipertensió ocular, és a dir, la PIO és menor a 21 mmHg. Per tant, es considera que els altres factors de risc tenen un major pes específic augmentant la susceptibilitat de dany de les cèl·lules ganglionars a una PIO estadísticament normal.

La prevalença de glaucoma en la població caucàsica s'estima que és entre un 1,7% i un 3% tenint en compte resultats de diferents estudis i metanàlisis. Aquesta prevalença augmenta amb l'edat: dels 40 als 49 anys és del 0,1% - 0,3% i arriba al 9,7% en pacients d'entre 80 a 89 anys<sup>89,100-102</sup>. En un estudi realitzat a Espanya es troba una prevalença en la població general de 2,1% de GPAO i de 1,7% d'hipertensió ocular<sup>103</sup>. El GNT hauria de representar entre un 30% i un 50% del

GPAO en la nostra societat, segons estudis basats en la població caucàsica<sup>104</sup>. La seva prevalença és major en països orientals, al Japó el 92% del GPAO és del subtipus GNT<sup>104,105</sup>. En aquest subtipus de glaucoma d'angle obert on la PIO es detecta dins els límits de la normalitat es considera que hi ha una preponderància de factors vasculars independents de la PIO<sup>104,106,107</sup>. Tot i així l'únic tractament efectiu demostrat és la reducció de la PIO, observant-se una reducció de la velocitat de progressió respecte a pacients no tractats<sup>108</sup>.

## Factors de risc del glaucoma

El principal factor de risc del glaucoma, i l'únic actualment tractable, és l'augment de la PIO<sup>102,107,109</sup>. La susceptibilitat individual a un rang determinat de PIO pot ser molt variable i estar influenciat per factors com la raça, la miopia i l'edat. Factors menys coneguts i poc quantificables com l'estructura del nervi òptic i factors de la regulació vascular són també factors de risc<sup>95,99,110</sup>. Si bé la desregulació vascular es considera un factor de risc per tots el GPAO en els glaucomes normotensius es consideren de més pes. S'han estudiat factors de risc de progressió independents de la PIO i s'han descrit el sexe femení, hemorràgies peripapil·lars<sup>111</sup> i problemes de regulació vascular com el Raynaud i la migranya<sup>112</sup>. En els pacients amb HTO, el percentatge de progressió de glaucoma varia entre el 9% i el 16% dels pacients<sup>113</sup> als 5 anys, segons el rang de PIO, i altres variables com l'edat, la paquimetria corneal (gruix mesurat en micres) per sota la normalitat i la presència d'hemorràgies peripapil·lars<sup>114,115</sup>.

## Fisiopatologia del glaucoma

### Fisiopatologia de l'augment de la PIO

No es coneix la causa concreta de l'augment de la PIO en pacients amb glaucoma d'angle obert. S'ha observat que l'humor aquós d'aquest pacients presenta un estrès oxidatiu més elevat<sup>99</sup> que comporta una ruptura del DNA de les cèl·lules de la malla trabecular.

Aquest factor, juntament amb altres poc coneguts, pot ser el causant d'un canvi en el citoesquelet cel·lular i en la regulació de la matriu extracel·lular formada principalment per col·lagen i glicosaminoglicans (àcid hialurònic, condroitina sulfat) i regulada per MMP (1,2,10) i ITMMP<sup>116</sup>.

### Fisiopatologia del dany papil·lar

Es considera que el cap del nervi òptic és la zona on es produeix inicialment el dany glaucomatós, i tot i que no es coneix exactament el mecanisme fisiopatològic es considera que un punt clau és l'alteració del flux axoplasmàtic anterògrad i retrògrad relacionat amb un augment de la PIO<sup>117</sup> juntament amb altres factors inflamatoris, vasculars i relacionats amb l'estrès oxidatiu que provoquen canvis tan en les cèl·lules de suport com en les CGR i que són menys coneguts<sup>118</sup>.

La papil·la és una zona complexa de l'ull on hi trobem astròcits, la làmina cribrosa amb les seves cèl·lules, micròglia i matriu extracel·lular. Els axons de les cèl·lules ganglionars de la retina (CGR) conflueixen a nivell de la papil·la i formen feixos que canvien de direcció 90° al passar a través de la làmina cribrosa. La làmina cribrosa és una estructura tridimensional formada per diversos plats amb múltiples solucions de continuïtat que permeten el pas dels feixos de cèl·lules ganglionars. La seva estructura permet un suport mecànic alhora que permet adaptar-se a canvis de pressió esmorteint l'estrès. La matriu extracel·lular està formada principalment per fibres elàstiques, de col·lagen i proteoglicans. Els astròcits tipus 1B representen la major població de cèl·lules glials de la làmina cribrosa i la primera font de producció de matriu extracel·lular<sup>119</sup>. Es disposen envoltant les els vasos en la regió prelaminar, en els plats de la làmina cribrosa, disposats perpendicularment als feixos axonals de les CGR, i en la zona d'inserció escleral. La micròglia s'ha observat en estat quiescent en nervis òptics normals, en forma de cèl·lules disperses i de morfologia estrellada.

#### **La PIO com a factor fisiopatològic del dany papil·lar**

En augmentar la PIO intraocular<sup>119</sup> es produeix una astrogliosis, és a dir, una proliferació i activació

dels astròcits 1B que produeix canvis cel·lulars, hipertrofia i alteració de les característiques de la matriu extracel·lular. La matriu està formada per fibres elàstiques, de col·lagen i proteoglicans. En el glaucoma es produeix un augment de la síntesi d'elastina associat a una alteració ultra estructural de la mateixa formant agregats amorfes i de formes irregulars<sup>120</sup>. Aquests canvis no s'observen en casos de secció del nervi òptic, és a dir per una pèrdua brusca de les CGR, sinó com a resposta a un augment de la pressió hidrostàtica en cultius cel·lulars humans d'astròcits de la làmina cribrosa<sup>121,122</sup>. Associats a la degradació de l'elastina es produeixen canvis en la distribució i qualitat del col·lagen de la làmina cribrosa: augment el dipòsit de col·lagen I,VI i V<sup>123</sup>. S'ha observat que en el glaucoma la capacitat elàstica de la làmina cribrosa és menor i existeixen alteracions biomecàniques com un augment de la rigidesa<sup>124</sup>.

#### **L'estrès hipòxic i la inflamació com a factors fisiopatològics del dany papil·lar**

La hipòxia retiniana relativa deguda a isquèmia-reperfusió estimula l'expressió de gens inflamatoris que augmenten certes interleuquines, el TNF alfa i que pot provocar l'activació de les vies de les caspases i la sobre producció del glutamat que sobreestimula el receptor NMDA. Aquests canvis s'han vist relacionats la sobre expressió de la MMP 9; La endotelina-1 està també relacionada amb una sobre expressió de la MMP9, implicada en la mort de les cèl·lules ganglionars<sup>118</sup>.

S'ha observat que les cèl·lules glials responen al TGF- $\beta$  augmentant la síntesi de components de la matriu extracel·lular i reduint-ne la seva remodelació<sup>125</sup> que aquest està elevat en els pacients amb GPAO<sup>126,127</sup>. Així mateix les cèl·lules glials alliberen neurotrofines que poden contribuir en la regulació de la matriu extracel·lular<sup>128</sup>. La MMP 9 provoca un increment de la producció de col·lagen que augmenta la fibrosi i canvia les característiques biomecàniques de la lamina cribrosa. L'astrogliosis no és exclusiva del glaucoma ja que es produeix en altres neuropaties i en malalties degeneratives com l'Alzheimer. A més dels canvis en els astròcits s'ha observat l'activació de les cèl·lules de la micròglia, sobretot al voltant de vasos o en la zona de la membrana de Bruch en contacte amb la papil·la<sup>129</sup>. L'elastosis comporta una alteració de la biomecànica de

la làmina cribrosa amb una menor distensibilitat, i per tant amb una major tendència al col·lapse<sup>130</sup>. El teixit connectiu també s'ha vist alterat en altres zones com en els astròcits de la regió prelaminar en els quals s'observa un augment de l'expressió del col·lagen tipus IV<sup>131</sup>.

### Factors vasculars

Els canvis isquèmia-reperfusió degut a una desregulació de l'autoregulació del flux indueixen respostes similars a les de l'estrès mecànic a nivell del nervi<sup>132</sup>. La disminució de la pressió de perfusió ocular s'ha observat com a factor de risc independent per la severitat del glaucoma normotensiu<sup>133</sup>. No es coneix amb exactitud com actuaria l'autoregulació si bé es considera que hi poden participar factors miogènics i metabòlics. El miogènic seria dependent de la contracció i relaxació del múscul llis de la paret vascular. Mentre que el factor metabòlic estaria mediat per l'alliberació de molècules vasodilatadores<sup>134</sup>.

## Diagnòstic del glaucoma

El glaucoma és una malaltia que no presenta un sol criteri diagnòstic ni uns valors numèrics per tal d'arribar a la sospita cal valorar el dany que presenta el nervi òptic, l'afectació del camp visual i la PIO (com a principal factor de risc conegut)<sup>135,136</sup>. Si el dany és incipient pot ser identificat en el nervi i/o en el camp visual. Poden haver-hi sospites de camps visual patològics que no siguin congruents amb l'aspecte de la papil·la i parlarem de sospita funcional de glaucoma. O sospites d'afectació de la papil·la amb camp visual normal, pel què parlarem de sospita estructural.

En un moment puntual de la vida del pacient, excepte si el glaucoma és moderat o sever amb concordança de totes les proves s'ha de parlar de sospita de glaucoma. Pot existir una sospita funcional, amb lesió característica del camp visual, o una sospita estructural, amb lesió característica de la papil·la sense afectació campimètrica, en aquest cas es pot parlar de glaucoma perimètric. El diagnòstic de certesa es realitzarà davant la concordança de les proves o la progressió del dany estructural o funcional de manera característica. Una PIO elevada implica el diagnòstic d'HTO, que s'ha de

tenir en compte com a factor de risc per valorar la progressió d'HTO a glaucoma. Sigui quina sigui la PIO si el diagnòstic de glaucoma s'ha realitzat per concordança o progressió de les proves el nostre objectiu serà el descens de la PIO.

Per identificar una papil·la sospitosa de glaucoma, els mètodes que utilitzem són:

- Valoració estereoscòpica de la papil·la: habitualment l'examen es realitza amb la làmpada de fenedura i una lent de no contacte. S'avaluen aspectes quantitatius de la papil·la, com el tamany i l'excavació papil·lar (relació entre la zona central papil·lar sense teixit neurosensitiu i el tamany de la papil·la) tot i que la quantificació sol ser aproximada per l'explorador. L'anàlisi qualitatiu de la papil·la inclou la valoració de la pèrdua en sectors de l'anell neuroretinià; l'assimetria en l'excavació respecte la papil·la contra lateral no justificada per diferències de tamany papil·lar; el compliment de la regla ISNT (anell inferior de major tamany que el superior, aquest major que el nasal i el nasal major que el temporal), la pal·lidesa de l'anell neuroretinià; la presència d'atròfia peripapil·lar (beta i alfa, tenint una poca repercussió patològica la presència d'atròfia alfa) i la presència d'hemorràgies peripapil·lars en estella (seguint el trajecte de la capa de fibres nervioses) descartant que siguin causades per retinopatia diabètica o despreniment de vitri posterior.
- Valoració retinografies estereoscòpiques: tot i que no és habitual en la pràctica clínica, per qüestions pràctiques, ens millora l'exploració en directe. Ens permet una exploració de major qualitat i sense interferències pel moviment del pacient i distraccions que es presenten en l'exploració en directe. S'ha comprovat la major capacitat per part d'experts en glaucoma de discernir hemorràgies peripapil·lars, altament específiques del glaucoma en fotografies respecte l'exploració prèvia del mateix pacient en directe<sup>115</sup>. De la mateixa manera els defectes de la capa de fibres nervioses en el pol posterior són molt més visibles en retinografies que no en l'exploració en directe amb la lent.



- Valoració de la capa de fibres de les cèl·lules ganglionars de la retina (CFNR) amb tomografia òptica de coherència (OCT): ens permet una valoració quantitativa de la capa de fibres peripapil·lars i la comparació amb una base de dades normativa de pacients adults. Ens dóna una valoració en codi de colors i el gruix estimat de la capa de fibres nervioses de mitjana i per quadrants i sectors horaris.

Un cop valorada la papil·la per descartar sospita de dany estructural cal realitzar un camp visual per veure la repercussió funcional.

- Afectació del camp visual: la prova de campimetria o camp visual ens mostra els defectes funcionals del pacient, és a dir àrees de menor sensibilitat en el seu camp visual respecte a la població de la mateixa edat i respecte ell mateix. Es realitza de forma uniocular i presenta diferents gràfics i índexs numèrics que faciliten la localització del defecte i la interpretació de la severitat de l'afectació

La pressió intraocular és el principal factor de risc de conversió cap a glaucoma i és també la principal diana de tractament.

- PIO: és bàsic conèixer la PIO basal dels pacients amb sospita de glaucoma i tenir en compte la paquimetria en la seva valoració com a factor de risc de progressió d'HTO a glaucoma. Un cop establert el diagnòstic la PIO ens serà la variable més important per monitoritzar la resposta al tractament i les estratègies terapèutiques que hem de prendre.

## Relació entre la SAHS i la patologia ocular

La relació entre la SAHS i la patologia ocular inclou entitats tan diverses com la síndrome de la parpella laxa (FES), la queratopatia puntejada superficial, el queratocon, el glaucoma primari d'angle obert i més específicament, el glaucoma normotensiu, la neuropatia òptica isquèmica, les oclusions venoses i el

papil·ledema. Tot i així, la informació de la que disposem fins ara prové de sèries de casos curtes o casos clínics aïllats; o bé els criteris oftalmològics o pneumològics utilitzats no són del tot estrictes. Dins de totes aquestes alteracions el glaucoma és especialment important tenint en compte la possible pèrdua de visió irreversible que pot comportar.

## Mecanismes fisiopatològics que es relacionen tant amb la SAHS com amb el GPAO

En la SAHS s'ha descrit com a conseqüències fisiopatològiques la disfunció de la regulació del flux vascular i un augment de l'estrès oxidatiu i de factors inflamatoris. Aquests mateixos factors s'han implicat com a factors de risc pel glaucoma primari d'angle obert.

### Obesitat i Diabetis Mellitus

L'obesitat s'ha relacionat amb l'augment de la PIO en diversos estudis<sup>105,137-139</sup>, però no s'ha pogut relacionar l'obesitat amb el glaucoma<sup>90</sup>. La diabetis mellitus també s'ha relacionat amb el glaucoma, tot i que hi ha resultats contradictoris. En estudis poblacionals no es corrobora aquesta associació entre glaucoma i diabetis<sup>137,140,141</sup> tot i que en dues metanàlisi (basades en 3 i 6 estudis poblacionals) s'observa que el risc de patir glaucoma és el doble en els pacients diabètics<sup>88,89</sup>. En un tercera metanàlisi recent observen que el risc està relacionat amb el temps i la severitat de la Diabetis<sup>94</sup>.

### HTA

Tal i com ja s'ha exposat la HTA està íntimament relacionada amb la SAHS. També s'ha estudiat àmpliament la relació positiva entre HTA amb la PIO<sup>137,142</sup>. En un estudi de base poblacional amb seguiment a 5 anys, *The Beaver Dam Eye Study*<sup>143</sup>, observaren una correlació entre l'augment de pressió arterial tant sistòlica com diastòlica amb un augment de la PIO, tot i que de menys de 1 mmHg, la correlació més potent va ser amb la pressió arterial diastòlica. Tot i així no s'ha relacionat en el

mateix sentit HTA i glaucoma: en el *Barbados eye study* es va observar que una major pressió sistòlica era un factor protector pel glaucoma<sup>90</sup> i en EMGT va relacionar-se la baixa pressió sistòlica amb una progressió del glaucoma<sup>144</sup>. De fet, s'ha observat que tant un dèficit de caiguda de pressió arterial nocturna (*nondippers*), com un excés (*extrem dippers*) s'associen a un major risc progressió del glaucoma<sup>145</sup>. En la SAHS s'ha observat un augment de prevalença del patró *non dipper*<sup>146</sup>.

En una metanàlisi recent s'observa que la HTA està associada al desenvolupament de glaucoma amb un RR de 1,01 (95% CI 1,00–1,03) per cada increment de 10mmHg de la pressió arterial sistòlica i un RR de 1,02 (95% CI 0,99–1,04) per cada 5mmHg d'increment de la pressió arterial diastòlica<sup>147</sup>. L'associació entre PIO i HTA és confirma en aquest mateix estudi.

### **Autorregulació del flux vascular, estrès oxidatiu i paràmetres inflamatoris**

La relació entre el glaucoma i la HTA no és lineal ni directa i poden ser més importants que les xifres de tensió arterial factors com la reducció de la pressió de perfusió, sobretot diastòlica<sup>148-150</sup> i les fluctuacions d'aquesta pressió de perfusió<sup>133</sup> que s'han relacionat amb el risc de glaucoma. Les alteracions tipus vasoespàstiques i l'autoregulació del flux vascular,son també considerats factors claus en la progressió del glaucoma<sup>110,132</sup>. En canvis de temperatura s'han observat tan en el GNT com en el GPAO augments en el flux retinià en sotmetre's a calor i reduccions en situacions de fred més accentuats que en pacients sans; pel què es considera que hi ha una disregulació vascular que pot comportar alteracions en el flux<sup>151</sup>.

En produir-se un canvi postural (d'assegut a supí) els pacients amb GPAO i GNT presenten un pic de flux en les artèries ciliars posteriors mentre que en pacients no glaucomatosos es manté estable<sup>95</sup>. S'ha de tenir en compte les diferències en la vascularització i regulació del flux dels diferents teixits oculars: els vasos retinians tenen barrera hematorretiniana semblant al SNC, però no tenen una innervació pel sistema autonòmic per tant la regulació del flux ve determinada bàsicament per les cèl·lules endotelials i els seus factors vasoactius.

Els vasos coroïdals en canvi, són fenestrats i presenten una potent regulació autonòmica. En el nervi òptic la vascularització presenta les característiques de la barrera hematoencefàlica excepte en la zona de la làmina cribrosa i en la regió més anterior de la papil·la<sup>152</sup>. La isquèmia constant, com en el cas de obstruccions artèries caròtides no comporta glaucoma, però sí que s'ha associat a la inestabilitat del flux que provoca danys per reperfusió en els mitocondris i un estrès oxidatiu crònic que pot afectar tant a la malla trabecular (contribuint a un augment de la PIO), com a nivell papil·lar, contribuint amb els factors activadors de l'apoptosi de les cèl·lules ganglionars<sup>99</sup>. L'estrès oxidatiu podria estar relacionat amb el mateix control del to vascular, observant-se en preparacions amb artèries ciliars porcines augments de to transitoris relacionats amb l'estrès oxidatiu<sup>153</sup>. L'estrès oxidatiu també s'ha relacionat amb un increment extracel·lular del glutamat que estimula l'exocitotoxicitat amb conseqüent alliberació de oxid nítric per part dels astròcits, la combinació de l'oxid nítric amb el superòxid produït pel mitocondris axonals pot donar lloc al peroxinitrat.

L'endotelina-1 (ET-1) ha estat implicada en els mecanismes vasculars del glaucoma. S'ha detectat un augment d'aquest pèptid tant en humor aquós com en plasma de pacients amb glaucoma<sup>154,155</sup> tot i que no s'ha pogut confirmar en altres estudis amb pacients amb GPAO ni en GNT<sup>156</sup>. Fins i tot s'ha proposat que el problema no siguin els nivells basals alterats d'aquesta substància sinó l'alliberació anòmala després de certs estímuls. En resposta a l'exposició de les mans a fred intens es van detectar uns increments plasmàtics anòmals d'ET-1 després en pacients amb glaucoma<sup>157</sup>. La ET-1 no només és un potent vasoconstrictor sinó que pot modificar l'equilibri entre metal·loproteïnases i els seus inhibidors, clau en el procés de remodelació de la matriu extracel·lular de la papil·lar. En estudis animals s'ha observat que l'ET-1 produeix canvis característics de glaucoma a nivell papil·lar, com excavació papil·lar i astrogliosis<sup>158,159</sup>. En estudis amb astròcits del nervi òptic humans s'ha pogut observar que el cultiu amb ET-1 afavoria la proliferació dels astròcits<sup>160</sup>. En un estudi amb cultiu d'astròcits humans s'ha observat que l'ET-1 produeix un augment inicial de la síntesi de MMP-2 i posteriorment augmenta l'activació de TIMP-1 i

TIMP-2<sup>161</sup>. En un altre estudi observen que l'activació de la MMP-9 es relaciona amb l'apoptosi de les cèl·lules ganglionars de la retina (CGR)<sup>162</sup>.

### **Influència dels paràmetres nocturns fisiològics en la SAHS i en la PIO**

Pel què fa als canvis fisiològics que es produeixen durant la nit hem de tenir en compte la reducció de la pressió arterial fisiològica i un augment de la pressió intraocular en la majoria de pacients<sup>163,164</sup>. L'augment de la pressió intraocular es produeix tot i que hi ha una reducció d'aproximadament el 60% del flux d'humor aquós<sup>165</sup>. Aquesta reducció és deguda a què el principal estímul per la formació de l'humor aquós, que és el sistema nerviós simpàtic, redueix la seva activitat durant la nit, i per tant es redueix la formació d'humor aquós. S'ha comprovat que la simulació d'una hiperactivitat del sistema simpàtic amb la injecció de epinefrina intravenosa estimula la producció d'humor aquós<sup>166</sup>. Però el sistema nerviós simpàtic no és l'únic factor que regula el ritme circadià, ja que s'ha observat que l'absència d'alliberació d'epinefrina (en pacients sense glàndules suprarenals) no provoca una pèrdua completa del patró circadià<sup>167</sup>. No es coneix la causa d'aquest augment de pressió intraocular nocturn, la posició en decúbit supí pot contribuir-hi però no és suficient, ja s'ha comprovat que en posició asseguda també es produeix un augment de la PIO nocturna<sup>164</sup>, per tant s'han estudiat altres factors considerant-se com al més plausible un augment de la pressió venosa episcleral<sup>168</sup>. En un estudi amb pacients normals i pacients amb apnees severes es va observar que durant la nit es produïa una reducció de l'excreció d'epinefrina i norepinefrina nocturna en els dos grups, però que era més important en el grup de pacients sans sense apnea, i que es correlacionava amb el flux ocular d'humor aquós<sup>165</sup>. Pel què es podria explicar una major PIO en pacients amb SAHS durant les hores nocturnes respecta a pacients no SAHS. En pacients amb glaucoma normotensiu s'ha observat que un factor predictiu de la progressió és l'augment de la PIO en decúbit supí<sup>169</sup>. En els pacients amb SAHS s'ha evidenciat també, aquest augment de la PIO nocturna i, curiosament, s'ha observat que el tractament amb la CPAP augmenta la PIO, especialment durant en el període nocturn<sup>170</sup>.

## **Estudi de la relació directa entre la SAHS i el glaucoma**

La relació concreta entre SAHS i glaucoma s'ha estudiat tant des dels pacients amb SAHS, valorant la prevalença de glaucoma; com en pacients amb glaucoma, valorant la prevalença de SAHS. La primera referència que tenim és del 1982 quan des de l'àmbit pneumològic es descriu una família amb 5 membres que comparteixen glaucoma i SAHS<sup>171</sup>.

Des de llavors hi ha diverses publicacions que apunten a una relació positiva tot i que continua sent una relació controvertida.

### **Prevalença de SAHS en pacients amb glaucoma**

La majoria d'estudis apunten cap a una relació positiva. Onen<sup>172</sup> observa una elevada prevalença de símptomes de SAHS en GPAO tot i que en aquest estudi els criteris de SAHS no es basaven en la polisomnografia sinó en un qüestionari respost pel propi pacient. Mojon<sup>173</sup> analitza la prevalença de SAHS en el GNT realitzant un estudi polisomnogràfic a 16 pacients amb GNT. Observa un 44% de SAHS en aquests pacients. Si bé no correlaciona la severitat del SAHS amb el glaucoma, sí que relaciona l'edat amb un augment de risc de glaucoma. En aquest estudi no es descriu el glaucoma amb criteris campimètrics o papil·lars fotogràfics. La hipòtesi que proposa en analitzar els resultats és què la SAHS pot generar GNT i conclou que cal fer screening en aquest pacients de risc i estudiar els factors vasculars nocturns com a possible causa de dany en el nervi òptic. Recentment Bilgin<sup>174</sup> estudia un grup de pacients amb GNT o sospita de GNT i observa un augment de prevalença de SAHS respecte el grup control: 41% dels pacients en el grup glaucoma van presentar un SAHS amb IAH >20 respecte el 12% de SAHS en els controls. Tanmateix també trobem algunes publicacions en les que no es troba relació entre el glaucoma i SAHS. Roberts *et al*<sup>175</sup> no observen un augment de prevalença de SAHS en pacients amb glaucoma. Tot i que no es realitza una polisomnografia nocturna, sinó el diagnòstic basant-se en un qüestionari i l'oximetria.

## Prevalença de glaucoma en pacients amb SAHS

Existeixen múltiples estudis on s'avalua la presència de glaucoma en pacients amb SAHS. La majoria dels estudis amb relacions positives són talls transversals o estudis de casos i controls. Mentre que els estudis basats en bases de dades amb elevats nombre de pacients no solen concloure que hi hagi relació, tot i que en aquest tipus d'estudis no hi sol haver una exploració protocol·litzada i no existeix una gradació de la severitat de la SAHS: Detallem els estudis amb les seves fortaleeses i debilitats

### Relació positiva entre SAHS i glaucoma

L'any 1999 Mojon *et al*<sup>176</sup> estudien 114 pacients amb SAHS amb campimetria automatitzada (CV) tipus Octopus i fotografies estereoscòpiques del nervi òptic. Pels paràmetres de PIO i del CV fan la mitja entre els dos ulls. Com a resultats obtenen una prevalença del 7,2% de glaucoma en SAHS, major a l'esperada en la població caucàsica. Correlacionen l'índex d'apnea-hipoapnea amb PIO, paràmetres del CV, aspecte de la papil·la, edat i índex de massa corporal (IMC). En el 2007 Sergi<sup>177</sup> publica un estudi de 54 SAHS i 40 controls correlacionats per edat i IMC on observa que el GNT es presenta en un 5,9% de pacients amb OSAS i en un 0% del grup control. Els criteris de CV no es descriuen ni les característiques papil·lars d'aquests pacients. Ja en el 2008 Bendel *et al*<sup>178</sup> estudien 100 pacients amb un IAH > 15. No especifiquen la PIO o el tipus de glaucoma si bé avaluen el CV i fotografies estereoscòpiques de la papil·la. Observen una prevalença de glaucoma del 27%; el 14% es diagnostiquen en base a criteris del camp visual i la papil·la, el 9% només per aspecte de la papil·la i el 4% tenien diagnòstic previ. Observen que la presència de glaucoma es correlaciona amb l'edat però no amb la severitat de la SAHS, considerant l'IAH com a índex de referència. En un estudi publicat per Karakucuk<sup>179</sup>, amb 31 SAHS i 25 controls es va observar una prevalença de glaucoma del 13% (4 pacients) tots ells en el subgrup de SAHS severos. La PIO es va relacionar amb el grau d'apnea en concordança amb els resultats de Mojon<sup>176</sup>. Es va mesurar l'índex de resistència de l'artèria oftàlmica i l'índex de resistència de l'artèria central sense trobar-se diferències entre pacients i

controls, tampoc es van poder correlacionar amb la severitat de les apnees o amb la PIO si bé si que es va trobar una relació positiva entre la resistència de l'artèria oftàlmica i l'artèria central de la retina amb l'índex de defecte mitjà (MD) del camp visual. Suggestint a la discussió que els defectes campimètrics es poden atribuir a una alteració en la perfusió del nervi òptic. En aquest estudi no es descriuen concretament els paràmetres del camp visual que s'utilitzen per definir el glaucoma. Els paràmetres vasculars es van mesurar durant el dia, pel què no es pot descartar que els episodis d'hipòxia intermitents afectin aquests resultats durant el son.

També s'han avaluat de manera més específica certs aspectes del glaucoma o possibles biomarcadors per glaucoma en pacients amb SAHS. En els estudis de defectes en el camp visual (CV) en pacients amb SAHS moderat i sever comparant amb un grup control de les mateixes característiques d'edat i s'ha pogut observar uns pitjors índexs en els pacients amb SAHS descartant-se la somnolència durant la prova per vigilància constant<sup>180</sup>. Muniesa *et al*<sup>181</sup> estudia la prevalença de glaucoma comparant els pacients amb SAHS que presenten la síndrome de la FES. Observa en la seva mostra de 152 pacients una prevalença de glaucoma del 12%. En el grup amb FES la prevalença va ser del 23% respecte un 5,3% en el grup de SAHS sense FES. Els autors suggereixen la utilitat de la FES com a biomarcador per sospita de glaucoma. En un estudi amb 34 pacients amb SAHS s'ha estudiat la capa de fibres nervioses de la retina (RNFL) amb GDx (polarímetre làser) comparant amb un grup control correlacionat per edat. Es detecta una reducció de la capa de fibres nervioses i s'interpreten els resultats com a una major prevalença de glaucoma precoç en els pacients amb SAHS<sup>182</sup>. D'altres estudis sobretot utilitzant la tomografia òptica de coherència (OCT) estudien el gruix de la capa de fibres nervioses tan per valorar la possible presència de glaucoma com la neurodegeneració que podria provocar el SAHS sobre les cèl·lules ganglionars. Els paràmetres de l'oct per mesurar la pèrdua de la CFNR són variats. En un estudi amb un any de seguiments s'observa una reducció del gruix mitjà de la capa de fibres nervioses comparat amb pacients sense SAHS o amb ells mateixos<sup>183</sup>. Casas *et al* no observen relació del IAH amb els paràmetres de mitjana de gruix ni per

sectors. Si bé observen una major àrea papil·lar en pacients amb SAHS<sup>184</sup>. En un altre estudi observen una disminució de la CFNR nasal en pacients amb SAHS respecte controls i s'observa una correlació negativa del IAH amb la CFNR nasal en l'ull esquerre<sup>185</sup>. En la mateixa línia de relació entre IAH i disminució de la CFNR s'ha observat reducció de 4 micres de la mitjana en SAHS versus no SAHS, sense correlació amb el IAH<sup>186</sup>. Una reducció de la mitjana de la CFNR en pacients amb SAHS sever respecte els grups moderats, lleus i controls<sup>187</sup> i diferències significatives entre SAHS moderat i sever respecte a no SAHS<sup>188</sup>.

En una metanàlisi portada a terme el 2015<sup>189</sup> on es tenen en compte 12 estudis publicats entre el 2000-2014 s'observa un increment de risc de glaucoma del 65% en el SAHS; estudiats per subgrups els pacients amb SAHS sever són els que presenten més risc respecte la població normal.

### **No s'observa relació entre SAHS i glaucoma**

Pel què fa als estudis que no demostren relació entre glaucoma i SAHS ens trobem estudis amb algunes limitacions de disseny i amb l'avantatge d'un elevat nombre de pacients. Geyer *et al*<sup>190</sup> en un estudi de 228 pacients amb SAHS observen una prevalença del 2% (5 pacients, 3 GPAO i 2 GNT). Aquesta prevalença està dins els límits establerts per la població caucàsica de més de 40 anys, tot i així, hem de tenir en compte que la seva mitjana d'edat era de 56 anys, és a dir relativament joves. No s'estudia un grup control per edat. A més els pacients eren reclutats temps després del diagnòstic del SAHS, sense especificar-se si havien rebut tractament pel SAHS durant aquest període. Per últim el diagnòstic del glaucoma es fa quan hi ha concordança entre el CV i l'aspecte papil·lar, sense tenir en compte glaucomes incipients que poden presentar alteració només estructural o funcional, pel què es pot infradiagnosticar el glaucoma. En un altre estudi realitzat el 2006 per Girkin<sup>191</sup> tampoc observen relació entre SAHS i glaucoma. Es realitza sobre una població masculina de més de 50 anys s'utilitzen els codis ICD (*International classification of diseases*) per obtenir pacients amb glaucoma i per valorar quants d'aquests presentaven SAHS associat. Es basa en 667 glaucomes on s'observa una prevalença de SAHS del

1,1% mentre que en 6.667 controls la prevalença és de 0,5%. Tot i que observen que la SAHS és significativament més prevalent en el grup amb glaucoma en la discussió es considera que el nivell de significació és mínim i que si s'ajusta per als altres factors de risc es perd la significació estadística. Per tant conclouen que l'associació no és potent, tot i que no poden descartar que el mètode per detectar glaucoma i SAHS pugui contribuir en la manca de detecció de relació. En el mètode hi ha limitacions evidents com que la SAHS pot presentar diferents codis ICD. Stein *et al*<sup>192</sup> en un estudi retrospectiu realitzat en Estats Units amb una base de dades de 2 milions de pacients majors de 40 anys identifiquen un 6,9% de SAHS classificats segons el sistema ICD-9. Els autors observen que no hi ha diferències entre els pacients amb SAHS vs el controls pel què fa a risc de glaucoma, independentment del tipus de glaucoma GNT o GPAO, quan s'ajusten els riscos per la variables de confusió. Tampoc observen associació amb altres patologies oftalmològiques tipus NOIA no arterítica o papil·ledema. Aptel *et al*<sup>193</sup> en un estudi prospectiu multicèntric de cohorts on estudien 9580 pacients amb polisomnografia realitzada observen que la prevalença de glaucoma no és diferent en el grup control vs grup SAHS. La limitació metodològica és que només consideren glaucomes els que han tingut una avaluació oftalmològica, pel què hi pot haver un baix important segons els pacients que hagin anat o no a veure un oftalmòleg.

## **Relació SAHS amb alteracions oftalmològiques no glaucomatoses**

### **Síndrome de la parpella laxa**

Una altra manifestació oftalmològica que ha estat repetidament associada amb el SAHS és la síndrome de la parpella laxa (FES). La FES, definit com a laxitud palpebral i conjuntivitis papil·lar, es va descriure inicialment el 1981 en homes de mitjana edat amb sobre pes<sup>194</sup>, encara que pot afectar també a dones i nens<sup>195</sup>. Clínicament s'observa una eversió fàcil i exagerada de la parpella superior que pot anar associada a papil·les de la conjuntiva tarsal. S'associen a la síndrome alteracions



oculars cornials<sup>196</sup>, sent la més freqüent la queratitis punctata superficial, tot i que la severitat pot arribar a provocar neovascularitzacions, úlceres i leucomes corneals, el queratocons és una altra patologia corneal associada al FES considerant-se que es podria compartir factor etiopatològic mecànic, causat pel rascat repetit ocular<sup>195,197,198</sup>, disfunció de les glàndules de Meibomio i deficiències lipídiques en la composició lacrimal que comporta una ràpida evaporació de la mateixa<sup>199</sup>; canvis palpebrals com la ptosis de les pestanyes<sup>200</sup>, blefaroptosis<sup>201</sup>, pell redundant, hiperqueratosis cutània i disminució de l'elasticitat<sup>195</sup>. Els símptomes solen ser de llarg temps d'evolució i poden presentar, al igual que les manifestacions clíniques un ampli ventall de severitat que van des de sensació de cos estrany, augment de la secreció mucosa, irritació inespecífica, fotofòbia, hiperèmia i pèrdua de visió<sup>202</sup>.

La causa d'aquesta síndrome encara no està clara, s'especula que en part hi ha un efecte mecànic produït per micra traumatismes repetits<sup>203</sup>. Estudis clínics coincideixen en observar que la parpella amb major flaccidesa es correspon amb el costat preferit de dormir pel pacient. Es considera que aquesta posició va produït repetides eversions de la parpella amb el contacte amb el coixí<sup>200,194</sup>. En els estudis histològics s'ha observat una disminució de l'elastina<sup>204</sup> tant en el tars com en la pell palpebral. Estudis bioquímics han detectat una activació de les metaloproteinasses, especialment de la MMP-7 i MMP-9<sup>203</sup> que provocarien una degradació de les fibres elàstiques. Aquesta sobre regulació dels enzims elastolítics pot ser deguda a microtraumes repetits o a lesions per isquèmia-reperfusió. S'ha suggerit que el problema podria trobar-se en anomalies genètiques del col·lagen i/o l'elastina, tot i que no hi ha estudis bioquímics que ho confirmin<sup>197</sup>.

A nivell sistèmic la FES s'ha relacionat bàsicament amb la SAHS. Mojon *et al*<sup>205</sup> en una sèrie de casos observen una elevada prevalença de parpella flàccida, prolapse de la glàndula lacrimal i alteracions lacrimals en els pacients amb SAHS, i ho relacionen amb la severitat de les apnees. En un altre estudi amb 54 SAHS i 15 controls<sup>206</sup> observen que si bé la prevalença del FES és baixa, d'un 4,5%, es pot relacionar la flaccidesa palpebral amb l'IAH. La relació inversa en canvi, és

molt potent, McNab en un estudi retrospectiu observa que el 96% dels pacients amb FES presentaven SAHS confirmat per polisomnografia (27 pacients)<sup>2,3,207,208</sup>. Pel què s'ha postulat que la SAHS podria ser una de la causa de la FES<sup>195</sup>.

A nivell de la làmina cribrosa la matriu extracel·lular presenta com un element principal les fibres elàstiques. Proporcionant tant la elasticitat com de capacitat adaptativa als canvis que pot ocasionar la PIO. Les fibres d'elastina estan formades per un material central amorf que conté elastina, tropoelastina i un component microfibrillar que envolta la fibra i fa septes en el material amorf. L'elastina es secreta per els astròcits tipus 1B com a tropoelastina, un precursor que és soluble. En l'espai extracel·lular es produeix el *cross linking* i es transforma en elastina insoluble. En el glaucoma es produeix un augment de producció d'elastina però amb un dipòsit anòmal i amb degeneració de les fibres que es denomina elastosis.

## Papil·ledema

La presència de papil·ledema en pacients amb SAHS ha estat publicada en sèries curtes o en casos clínics aïllats. S'ha observat un augment de la pressió del líquid cefaloraquídi abans i durant els episodis d'apnea de la son<sup>209</sup>, en el que hi contribueix tant l'augment de volum vascular intracerebral, produït per la hipòxia i la hipercàpnia<sup>210</sup>, com l'obstrucció respiratòria mecànica, que comporta un augment de la pressió intra-abdominal i una dificultat del retorn venós cerebral<sup>211</sup>. L'augment de la pressió intracraneal es transmet per la beina del nervi òptic fins a la papil·la, causant una compressió més o menys greu del flux axoplasmàtic en aquest nivell, que pot manifestar-se com a papil·ledema, sent un signe aïllat o part de la hipertensió intracraneal idiopàtica. En una sèrie de 35 pacients amb SAHS no es va poder evidenciar cap pacient amb papil·ledema<sup>212</sup>. I contràriament, en un anàlisi retrospectiu de més de 2 milions de pacients amb SAHS com a diagnòstic, basant-se en la base de dades amb classificació de les malalties per ICD-9 MD es va observar un augment de risc papil·ledema, inclús en els pacients en tractament amb CPAP<sup>192</sup>.

S'han descrit casos de pressió intracraneal idiopàtica associats a SAHS que han millorat amb el tractament amb la CPAP<sup>213,214</sup>.

### **Neuropatia òptica isquèmica anterior no arterítica**

La NOIA-NA és la neuropatia òptica més freqüent en pacients adults, tot i que el mecanisme fisiopatològic no és perfectament conegut es considera que existeix una hipoperfusió associat a una predisposició de compressió mecànica de les estructures vasculars en el nervi òptic. Els factors de risc per la NOIA-NA són múltiples sent els més reconeguts la HTA i la diabetis. Els increments bruscos de la pressió arterial durant les apnees estimulen l'alliberació l'endotelina 1 que al seu torn estimula la vasoconstricció; els episodis repetits d'hipoxèmia i restabliment de circulació ocasionen un estrès oxidatiu que ocasiona dany endotelial. La relació clínica entre SAHS i neuropatia òptica isquèmica s'ha analitzat en diferents estudis observant-se una elevada prevalença de SAHS en pacients amb NOIA-NA<sup>215-217</sup>. En quan a la relació inversa, de pacients amb SAHS i risc

de neuropatia isquèmica, en un anàlisi retrospectiu de cohorts<sup>192</sup> es va observar que existeix un augment de risc entre pacients no tractats amb CPAP de patir NOIA-NA i que el risc s'igualava al fer tractament amb ventilació mecànica CPAP. En un altre estudi prospectiu fet un seguiment dels pacients en el temps es va relacionar un major risc de patir NOIA-NA en l'ull contra lateral en els pacients amb SAHS sever i no ús de CPAP<sup>217</sup>.

Per tot el descrit fins ara considerem que la SAHS ocasiona canvis que poden ser considerats factors fisiopatològics per una susceptibilitat a patir glaucoma. Clínicament s'observa en la majoria d'estudis en poblacions SAHS un increment del risc de patir glaucoma tot i la dificultat de definir el glaucoma i la variabilitat entre els estudis pel què fa a criteris diagnòstics. En aquest context creiem convenient aprofundir en el coneixement de les característiques del glaucoma que pateixen aquests pacients i la relació amb la severitat de la SAHS. Pel què calen uns criteris definits de les diferents variables del glaucoma i un anàlisi del paper individual de la SAHS en el risc de presentar dany glaucomatós.

# Hipòtesis de treball

La Síndrome d'apnea hipoapnea del son comporta un risc de dany papil·lar glaucomatós independent de l'augment de la PIO. La severitat de la síndrome està relacionada amb un major risc de dany glaucomatós.

La Síndrome d'apnea hipoapnea del son s'associa a una alteració del teixit connectiu que pot estar implicada en la presència de la laxitud palpebral i una major susceptibilitat de la papil·la al dany glaucomatós.



# Objectius

## Objectius principals

- Analitzar en els pacients amb SAHS
  - La presència de papil·la sospitosa de glaucoma
  - La presència de camp visual amb característiques glaucomatoses
  - La PIO en posició assegut i estirat
  - La correlació entre les variables oftalmològiques i la severitat de la SAHS (IAH).

## Objectius secundaris

- Valorar els factors predisponents a la classificació de papil·la sospitosa de glaucoma, analitzant particularment la relació amb la laxitud palpebral.
- Descriure les alteracions oftalmològiques no-glaucomatoses associades a la SAHS. Per tal de tenir una visió general de les conseqüències de la SAHS en els diferents teixits oculars

# Població de l'estudi i mètodes

## Disseny de l'estudi

Estudi de transversal d'una població de risc de SAHS. La polisomnografia defineix la severitat de la SAHS i la categoritza en funció del IAH. L'exploració oftalmològica es va realitzar prèviament a la polisomnografia per tal de què l'estudi es desenvolupés en condicions de doble cec; és a dir, no es coneixia la presència de SAHS per part dels pacients ni per part de l'oftalmòleg. Un cop realitzada la PSG es va definir al presència i severitat de la SAHS segons el IAH. Es va realitzar una anàlisi estadística de la mostra en conjunt per buscar correlacions entre variables i una anàlisi comparativa entre els dos grups de severitat de SAHS: SAHS no/lleu i SAHS moderat/sever amb punt de tall de IAH de 15.

## Població de l'estudi

La població d'estudi eren pacients amb sospita de SAHS, alteracions del son o pendents de cirurgia bariàtrica en els que s'indica una polisomnografia

nocturna (PSG). Els pacients van ser reclutats des de les consultes externes de pneumologia en la primera visita per valorar problemes del son. En la primera visita de pneumologia es va explicar l'estudi i se'ls hi va facilitar una fulla informativa (secció annex) on es descriuen les associacions publicades entre SAHS i malalties oculars, així com una explicació dels objectius i procediments de l'estudi.

El període de reclutament va ser de 8 mesos. De les 128 primeres que es van realitzar en el servei de pneumologia i es va indicar la necessitat de PSG diagnòstica, 92 pacients van acceptar la participació a l'estudi i no presentaven criteris d'exclusió pneumològics (oxigenoteràpia prèvia, CPAP prèvia o problemes de motilitat).

Es va programar la prova de la polisomnografia, seguint el procediment habitual, per un o dos mesos més endavant. Es va explicar al pacient que se'l trucaria des del servei d'oftalmologia per explicació dels detalls i programar cita.

En el servei d'oftalmologia se'ls hi explicaven dubtes que es poguessin presentar i es recollia el full del consentiment informat signat pel pacient abans de començar les exploracions oftalmològiques.

Els pacients que van requerir altres exploracions mèdiques arrel de les troballes oftalmològiques van ser derivats com a primeres visites als serveis indicats. En el cas dels pacients en el que es van detectar es-tries angioides van ser avaluats per dermatologia. La dermatòloga (G.A) va realitzar una exploració minuciosa del tegument cutani que va descartar la presència d'alteracions cutànies; tot i no evidenciar-se lesions característiques cutànies i es va realitzar biòpsia cutània axil·lar per descartar el pseudoxantoma elàstic (PEX), patologia més freqüentment relacionada amb les es-tries, o altres patologies dermatològiques que no fossin evidents en l'exploració macroscòpica.

## Aspectes ètics

El protocol de l'estudi va ser aprovat pel comitè ètic de l'hospital de l'Esperança (document secció annex). Tots els participants van llegir el full informatiu i van firmar el consentiment informat.

## Criteris d'inclusió

- Pacients majors de 18 anys en els que es considerés oportú realitzar un estudi del son amb polisomnografia.
- Acceptació voluntària per part del candidat i firma del consentiment informat.

## Criteris d'exclusió

- Pacients que haguessin rebut tractament amb CPAP prèvia
- Pacients amb problemes físics incapacitants per mantenir una deambulació autònoma.
- Pacients en tractament oxigen domiciliari.
- Pacients amb camps visuals no fiables. Per tal de què un camp visual es considerés fiable les pèrdues de fixació havien de ser menors al 20%, els falsos positius menors al 15% i els falsos negatius menors al 20%.

- Agudesa visual corregida menor a 0,5 (Escala Snellen).
- Patologia retiniana que pogués alterar l'aparença de la papil·la o del camp visual: coriorretinopatia miòpica, desprendiments de retina, trombosis venoses, oclusions arterials, cicatrius coriorretinanes importants, degeneració macular associada a l'edat, retinopatia diabètica no proliferativa amb edema macular, retinopatia diabètica proliferativa
- Antecedents de cirurgies intraoculars, excepte cirurgia de cataractes no complicada amb lent intraocular més de 6 mesos abans de l'exploració, o bé antecedents de tractament amb làser tipus Argon (excepte segellament d'un forat retinià perifèric).
- Antecedents de malalties del sistema nerviós central que poguessin produir alteracions en el camp visual com a seqüela: accidents cerebrovasculars, patologia tumoral o traumàtica, etc.
- Antecedents de neuropaties cròniques o hereditàries que puguin afectar el camp visual.
- Pacients en els que no es puguin obtenir mesures de pressió intraocular per falta de col·laboració.
- Pacients en els que no es puguin obtenir retinografies de qualitat suficient per opacitats de medis o poca col·laboració.

## Exploració oftalmològica

Es va realitzar:

- Anamnesi als pacients per detectar la presència de malalties cardiovasculars, malalties relacionades amb vasospesames: migranyes i malalties de Raynaud i malalties del teixit connectiu: Ehlers-Danlos, Pseudoxantoma elàstic i Marfan. Es van recollir episodis de IAM, AVC, presència d'HTA i HTA refractària (3 medicaments); Presència de vasospasmes vasculars i /o Malaltia de Raynaud i migranyes conegudes. Es van recollir antecedents

oftalmològics de cirurgies o malalties prèvies així com història familiar de glaucoma.

- Posteriorment el pacient passava el test d'agudes visual amb refracció i una exploració de la flaccidesa palpebral amb tracció manual.
- En la làmpada de fenedura, es va avaluar: estat de la còrnia i conjuntiva, profunditat de la càmera anterior i presència de cataracta clínicament significativa. En els casos de que la càmera anterior fos grau 2 o menor segons la classificació de Van Herick es va fer la gonioscòpia i classificació de l'angle segons la classificació de Shaffer.
- Es continuava amb el test de la paquimetria de no contacte. Es van realitzar 2 mesures i si la diferència era major a 2 micres se'n realitzava una tercera. Es considerava el valor el de la mitjana.
- Posteriorment es realitzava el test del camp visual amb el campímetre automatitzat Humphrey (Zeiss Humphrey systems, San Leandro, California, USA). Utilitzant l'estratègia *Sita Standard* i el programa 24-2. Es van considerar els CV fiables quan presentaven un índex menor del 15% de falsos positius, menor del 20% de FN i menor del 20% de pèrdues de fixació. Es va utilitzar la classificació de severitat del Bascom-Palmer basada en els criteris de Hodapp-Anderson-Parrish per tal de definir quins índexs es considerarien anormals<sup>218</sup>:
  - Test de l'hemicamp (PHG) sigui definit com anormal. No com a dubtós
  - Agrupació (clúster) de tres punts o més en localitzacions típiques de glaucoma amb una depressió de la sensibilitat  $p < 5\%$ , un d'ells amb una  $p < 1\%$ , en la Gràfica de desviació patró.
  - PSD  $< 5\%$ .

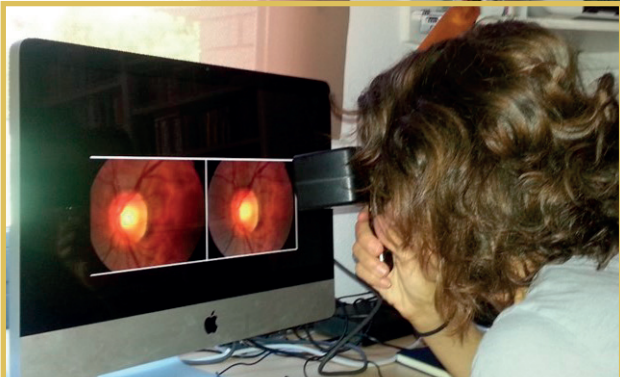
En cas de que el CV presentés algun d'aquest criteris es realitzava una nova campimetria per confirmar el defecte. Si era completament normal no es repetia. En l'avaluació posterior del CV, si existia més d'un CV amb alteracions es van utilitzar els índexs i criteris de l'últim realitzat.

- Un cop finalitzat el CV es prenia la PIO assegut, prèvia instal·lació de col·liri fluotest (Fluoresceïna

sòdica i oxibuprocaina hidroclorur, Alcon, El Masnou, Espanya). La mesura es prenia amb tonòmetre de Perkins (Haag Streit, Essex, UK). Posteriorment, es demanava al pacient d'estar durant 10 minuts en la posició de decúbit supí. Per tal de poder assegurar la comoditat del pacient es disposava d'una camilla amb un coixí d'una alçada d'uns 15 cm i de consistència tova. En aquesta posició es va mesurar la PIO amb el tonòmetre de Perkins, seguint el mateix protocol de 2 mesures i en cas de que la diferència de PIO fos major a 2 mmHg se'n realitzava una tercera. Un cop ja iniciat l'estudi es va considerar adequada la mesura de la PIO en decúbit lateral, arrel de diversos comentaris de pacient de ser una postura més aproximada a la realitat de la posició del son. Es demanava al pacient que es col·loqués en decúbit lateral, elegint el costat segons la seva comoditat. Passats 10 minuts en aquesta posició es mesurava novament la PIO de la manera prèviament descrita en els dos ulls.

- Finalment, es proposava al pacient la midriasi farmacològica amb tropicamida en el mateix dia o en una altra cita. La dilatació farmacològica es va realitzar amb la instal·lació d'una gota de tropicamida 1% (Alcon, El Masnou, Espanya). En cas de que la midriasi no fos suficient es va instal·lar una segona dosis de tropicamida associada a una gota de fenilefrina 10% (laboratori Llorens, Barcelona, Espanya). Posteriorment es va avaluar l'estat de la papil·la, capa de fibres nervioses i retina en la làmpada de fenedura amb una lent de no contacte de 90 i 78D. Posteriorment es van realitzar retinografies amb Imagenet (Topcon Medical Systems, Oakland, USA) del pol posterior i fotografies estereoscòpiques seqüencials de la papil·la. L'estudi quantitatiu de la capa de fibres nervioses es va realitzar amb OCT stratus amb el programa fast RNFL (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA). No es va considerar vàlida una qualitat menor de 5, una papil·la descentrada o una curvatura amb zones de valoració de 0. En cas de que els valors de la capa de la fibra nervioses estiguessin per sota la normalitat ( $p < 95\%$ ) en els paràmetres de l'hemisferi inferior, superior o de la mitjana es va repetir el test 3 vegades, agafant el valor de millor qualitat i centrat.

Figura 1. Estudi de les retinografies estereoscòpiques.



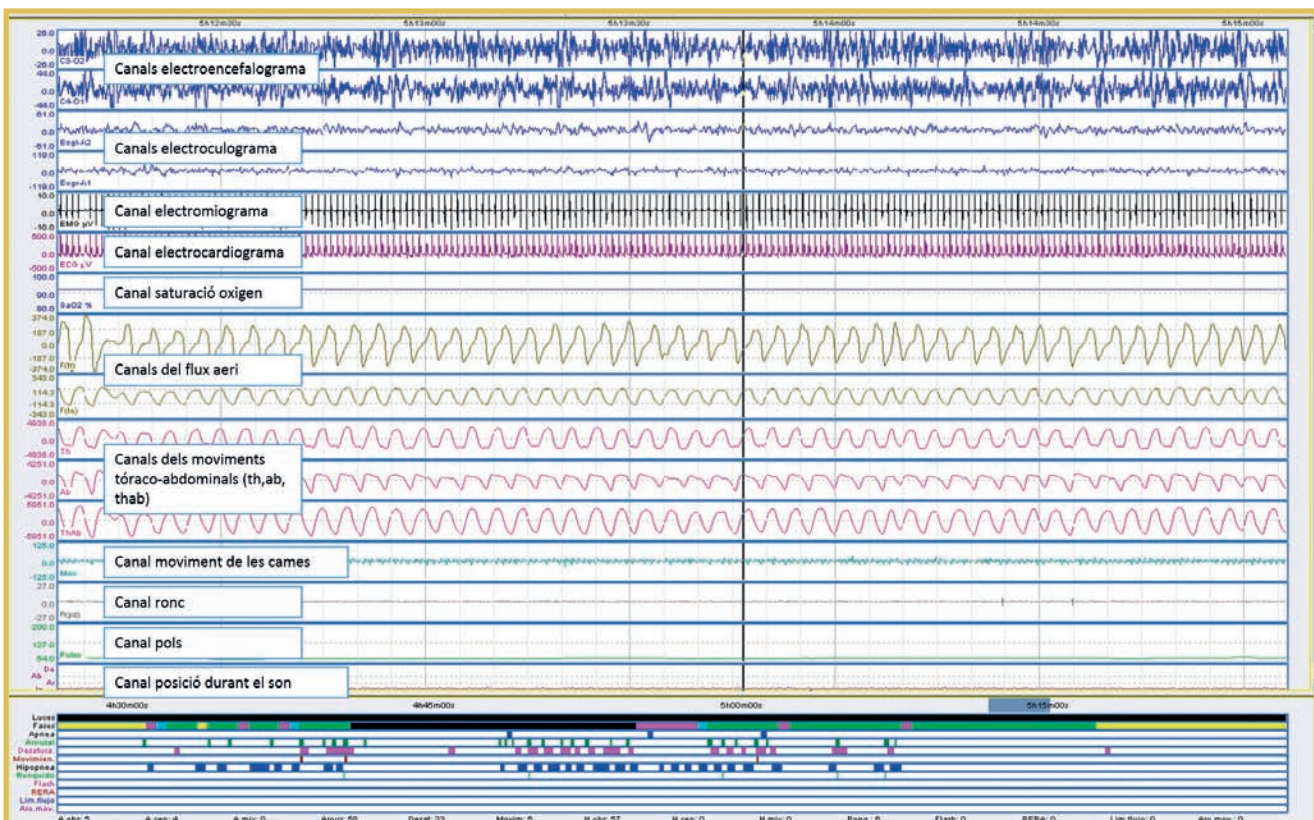
Retinografies seqüencials estereoscòpiques interpretades mitjançant un visor estereoscòpic (Screen-VU stereoscope, Eye supply, Florida, USA) per dos subespecialistes de glaucoma.

- La valoració de les imatges de retinografia es va fer mitjançant un visor estereoscòpic (Screen-VU stereoscope, Eye supply, Florida, USA) per part de dos especialistes en glaucoma (A.C i M.C) tal i com s'observa en Figura 1.

## Polisomnografia

Posteriorment es va realitzar l'estudi del son mitjançant la poligrafia respiratòria o polisomnografia amb l'aparell Exea sèrie 5 (Meditel Ingeniería Médica, S.L., Zaragoza, Espanya) i lectura dels registres seguint

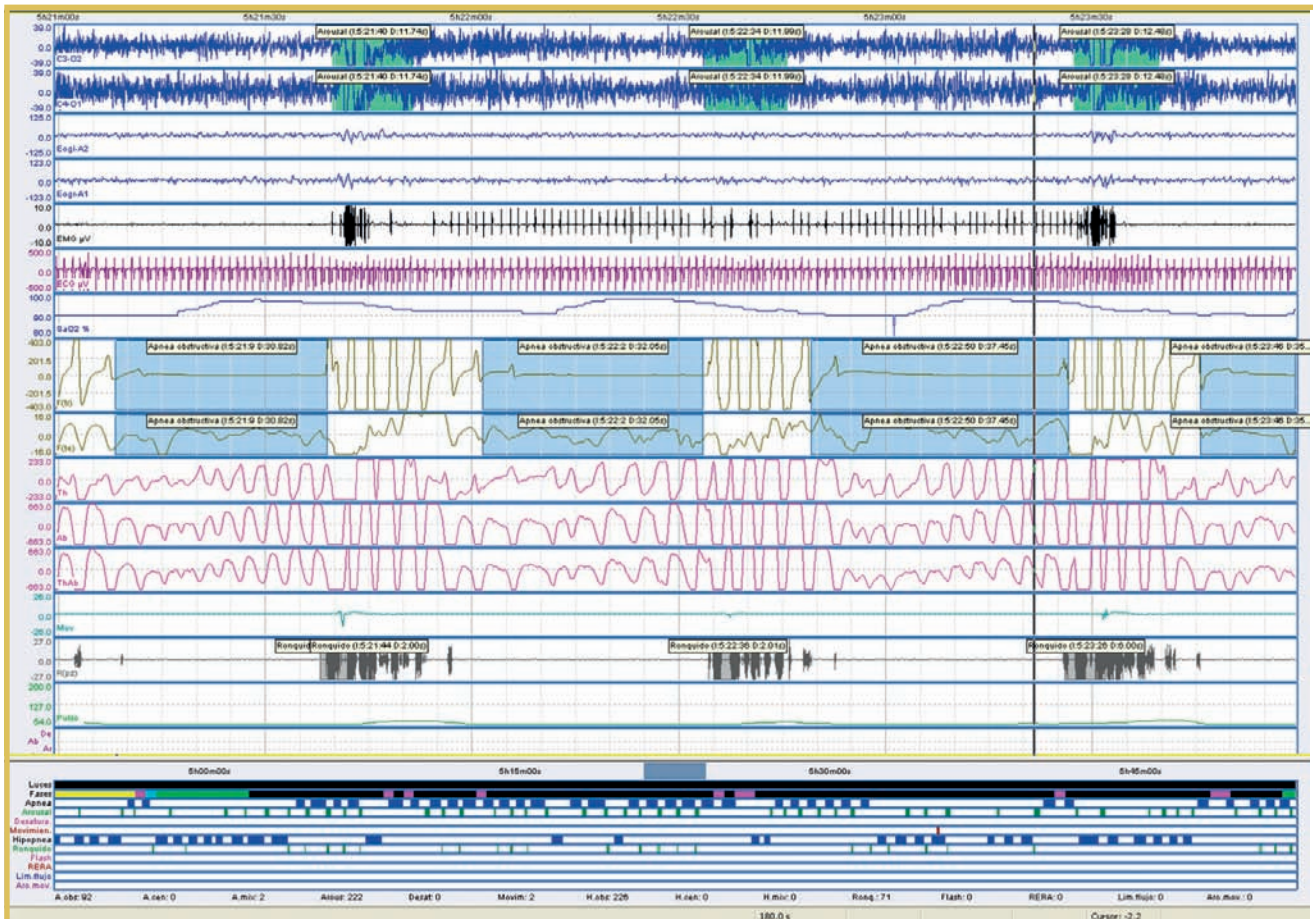
Figura 2. Registre de polisomnografia de pacient normal.



Els dos primers canals es corresponen a les senyals electroencefalogràfiques de les derivacions C3-O2 i C4-O1. Els dos següents canals, Eogl, es corresponen al registre de l'electrooculograma. El següent canal és el registre de l'electromiograma, EMG. Posteriorment apareix el registre de l'electrocardiograma, ECG. Els següents canals són de les variables respiratòries: la saturació d'O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>%) mesurada mitjançant el pulsioxímetre; el flux aeri (Ftr i te) mesurat amb una cànula nasal i un termistor oral (detector de la temperatura del flux aeri) i els moviments tòraco-abdominals (th, ab i thab) mesurats amb bandes tòraco-abdominals. El canal Mov es refereix al moviment de cames, mesurat amb un electrode a nivell pretibial. El canal R representa el Ronc, s'obté de la senyal de la cànula de flux. El canal pulso és el pols cardíac que s'obté de la senyal del pulsioxímetre. L'últim canal és el de la posició del son, per poder determinar si la SAHS té predomini postural (supí, lateral dret o esquerra).



Figura 3. Registre de polisomnografia amb apnees obstructives.



Els canals són els mateixos descrits en la Figura 2. Per interpretar la prova es marquen amb les senyals verdes en el electroencefalograma els arousals (microdespertars), que es troben just després dels episodis obstructius respiratoris; les apnees, en color blau, en el canal del flux respiratori i els ronc en gris. Es determina el temps de duració de cada episodi apneic i les seves característiques.

les recomanacions del *Consenso Nacional sobre el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño*<sup>4</sup>.

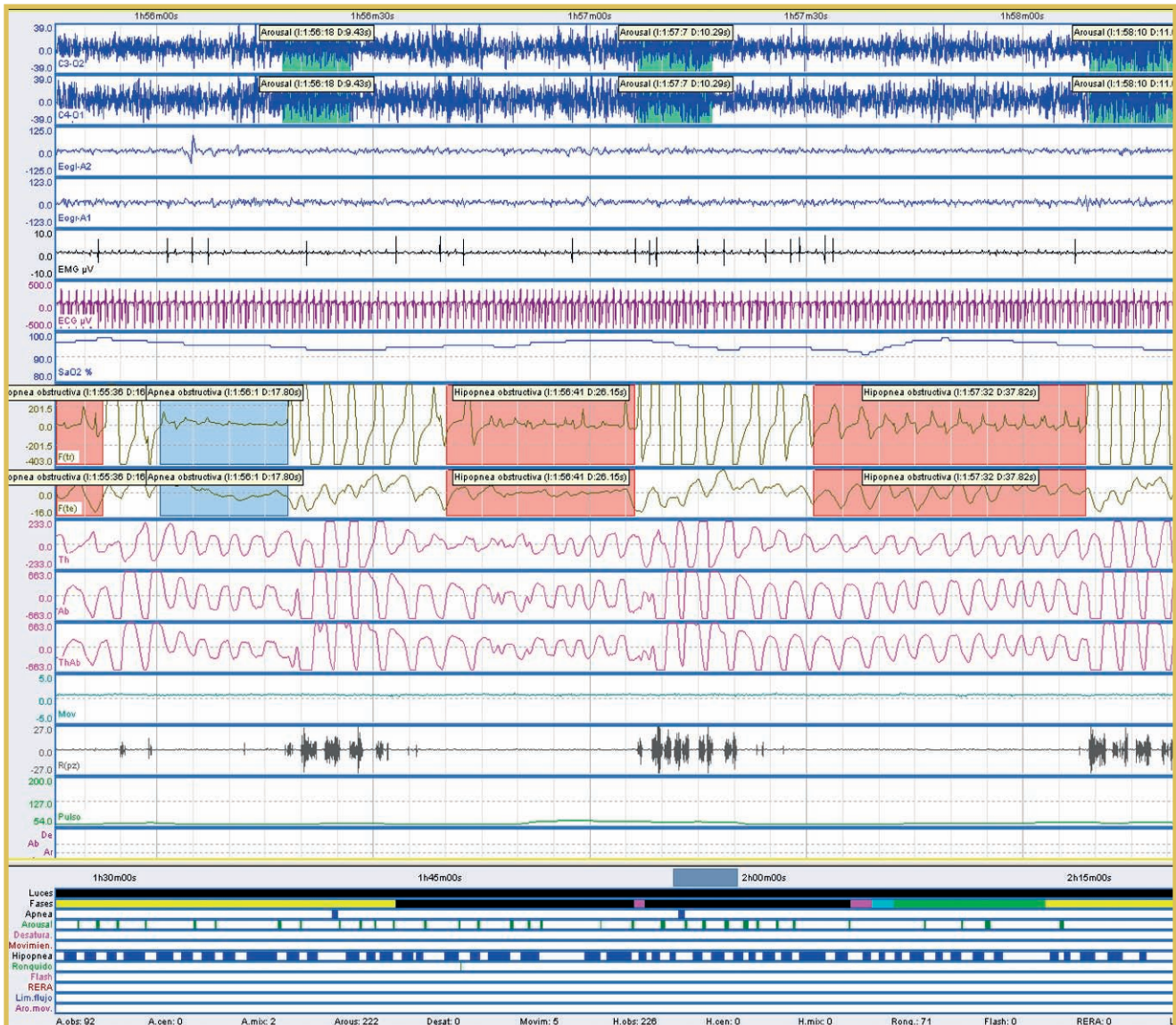
- Defineix apnea obstructiva com absència o disminució de >90% de la senyal de flux de més de 10 segons de duració en presència d'esforç respiratori detectat per les bandes toraco-abdominals.
- Defineix hipoapnea com una reducció clarament discernible de la senyal de flux (>30% i <90%) de més de 10 segons de duració que cursa amb una disminució de la saturació d'oxigen major o igual a 3% i/o un microdespertar a l'electroencefalograma.
- L'índex d'apnea-hipoapnea (IAH) es calcula dividint el número total d'apnees i hipoapnees entre el

temps de registre (per les poligrafies respiratòries) o el temps total de son (per les polisomnografies convencionals). Es considera patològic un IAH >5 per hora i d'aquests pacients, es decideix tractament amb CPAP en funció de la somnolència diürna i del risc cardiovascular associat. En les figures 2, 3 i 4 s'observen exemples de PSG normal, amb apnees obstructives i hipoapnees.

Per determinats aspecte de l'anàlisi estadística la mostra es va dividir en 2 grups: grup SAHS moderat/sever (grup casos) amb un IAH > 15 i grup SAHS no/lleu (grup control) amb un IAH ≤ 15.

En el grup de casos des del servei de pneumologia es va decidir el tractament amb CPAP o no en funció de la simptomatologia del pacient i el risc cardiovascular

Figura 4. Registre de polisomnografia amb hipoapnees obstructives.



Els canals són els mateixos descrits en les dues figures prèvies. S'observen les hipoapnees obstructives senyalitzades amb color rosa en els canals de flux respiratori seguides de microdespertars senyalitzats en color verd en els canals de l'electroencefalograma i els ronc en el canal del ronc.

associat seguint les recomanacions establertes i que s'utilitzen en la pràctica clínica diària.

## Variabls principals

Com a variable principal respiratòria es va utilitzar l'IAH. La polisomnografia és el mètode diagnòstic per la SAHS i la seva classificació es basa en l'IAH. La relacions

entre variables oftalmològiques i demografies es va fer amb l'IAH.

Com a variables oftalmològiques per valorar el glaucoma es van considerar les següents variables:

- PIO. Mesura en posició asseguda, decúbit supí i decúbit lateral. (Mesura amb Tonòmetre de Perkins (Haag Streit, Essex, UK)).



**Figura 5. Test de la flaccidesa palpebral mitjançant la tracció manual amb el polze en la parpella superior.**



**Pacient a**, no s'observa flaccidesa palpebral (no es visualitza la conjuntiva tarsal amb el test de tracció); **Pacient b**, flaccidesa palpebral moderada (es visualitza més d'un 1/3 i menys de la meitat de la conjuntiva tarsal al traccionar la parpella superior). **Pacient c**, flaccidesa palpebral greu (més de la meitat de la conjuntiva tarsal és visible en el test de tracció de la parpella superior)

- Variables del camp visual (Zeiss Humphrey systems, San Leandro, California, USA): Test de l'hemisferi (PHG), PSD (Desviació estàndard del patró) i Desviació mitjana (DM) del camp visual. Al ser dos camps visuals es va tenir en compte la millor DM i el PSD del mateix CV.
- Mitjana del gruix de la capa de fibres nervioses CFNR (mesures amb OCT stratus amb el programa fast RNFL. Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA).
- Classificació de l'aspecte papil·lar en sospitós de glaucoma / no sospitós amb la interpretació subjectiva de les retinografies estereoscòpiques.

## Variabls secundàries

- Variables demogràfiques i d'antecedents: Edat, sexe, índex de massa corporal (IMC) categoritzat en 20-25 Kg/m<sup>2</sup>: adequat, 25-30 Kg/m<sup>2</sup>: sobrepès, 30-40 Kg/m<sup>2</sup>: obesitat, >40 Kg/m<sup>2</sup>: obesitat mòrbida, malalties associades (HTA, IAM, col·lagenopaties, migranyes).
- Variables respiratòries: CT 90 (temps amb una saturació d'oxigen menor del 90%).
- Variables oftalmològiques: laxitud palpebral i paquimetria.

## Definicions i categories

### Definició categories de la SAHS

Per la subdivisió entre grups es va seguir la classificació habitual<sup>9,219</sup> en: **No SAHS (IAH <5), lleu (IAH ≥5 <15), moderada (IAH ≥15- ≤30), severa (IAH >30)**. Per certes anàlisis estadístiques i tenint en compte les diferències que presenten de risc clínic als pacients amb SAHS lleu respecte els moderats i severes, es va dividir la mostra en **dos grups: SAHS no/lleu (IAH menor o igual a 15) i SAHS moderat/sever (IAH major de 15)**.

### Definició de les categories de glaucoma

- **Sospita funcional de glaucoma:** dos CV fiables que presentessin dos o més criteris de anormalitat:
  - PHG anòmal.
  - PSD <5%.
  - 3 punts amb p <5% 1 un p <1% en el mateix escotoma (contigus) en la Gràfica de desviació del patró.
- **Sospita estructural de glaucoma, papil·la sospitosa de glaucoma:** Papil·les descrites com a sospitoses en base a la valoració qualitativa de les fotografies estereoscòpiques, realitzades de forma seqüencial, i valorades per 2 oftalmòlegs



especialistes en glaucoma (MC, AC). La valoració de les imatges es va fer mitjançant un visor estereoscòpic (Screen-VU stereoscope, Eye supply, Florida, USA). (imatge 1). En cas de discrepància un tercer examinador, oftalmòleg expert en glaucoma (AA), va donar el seu veredict. Es va considerar sospita estructural de glaucoma la presència d'hemorràgies peripapil·lars no atribuïbles a altres causes, la pèrdua de capa de fibres nervioses sectorial peripapil·lar, la disminució de rodet neurosensorial focal en respecte a la resta de rodet, la presència d'un índex excavació papil·la major a 0,8 o una asimetria en l'excavació major a 0,2 sense que s'associés a una diferència de tamany papil·lar. No es va considerar sospita de glaucoma l'incompliment de la regla ISNT per si sola tenint en compte que la distribució de l'excavació pot ser desplaçada.

## Definició de les categories de flaccidesa palpebral

El diagnòstic i quantificació de la flaccidesa palpebral es van realitzar segons la proporció de conjuntiva tarsal superior visible quan la parpella superior és traccionada amb el dit polze (Figura 5). Es va seguir la gradació descrita per Tzong-Shyue Liu .

- **No:** no s'observa conjuntiva tarsal.
- **Lleu:** s'observa menys d'un terç de la conjuntiva tarsal superior.
- **Moderat:** s'observa entre un terç i una meitat de la conjuntiva tarsal superior.
- **Sever:** s'observa més de la meitat de la conjuntiva tarsal superior.

Per la realització de certes anàlisis estadístiques es va classificar la flaccidesa en 2 grups: flaccidesa, agrupava el grau de flaccidesa moderada i severa (més d'un terç de conjuntiva tarsal era visible amb el test de tracció) i no flaccidesa, agrupava el grau lleu de flaccidesa i l'absència (menys d'un terç de la conjuntiva tarsal era visible amb el test de tracció).

## Anàlisi estadística

Es va realitzar un estudi de tall transversal. Per definir la grandària de la mostra es va assumir una prevalença del 2% en el grup control per detectar una diferència igual o superior a 0,37 entre la prevalença de sospita de glaucoma seran necessaris 16 pacients en el grup 1 (controls) i 32 pacients en el grup 2 (casos) amb un error tipus I del 5% i una potència del 20%. S'ha de tenir en compte l'elevada variabilitat en la literatura respecte la diferència entre els dos grups.

En primer lloc es va fer una anàlisi descriptiva calculant freqüències i percentatges per a les variables qualitatives en i mitjanes, desviacions típiques, medianes i quartils per a les variables quantitatives en funció de dels grups SAHS no/lleu vs el grau SAHS moderat/severa. Per contrastar les diferències es va utilitzar la proba Khi quadrat o exacta de Fisher per a les variables qualitatives i la proba t-test, U de Mann-Whitney, Anova i Kruskal-Wallis segons el nombre de grups a comparar i la simetria i normalitat de les variables quantitatives.

Per a veure les correlacions entre les diferents mesures quantitatives es va calcular l'índex de correlació de Spearman.

Per comprovar la concordança entre observadors alhora de classificar la variable depenent: dany estructural (a partir de les retinografies estereoscòpiques) es va utilitzar el test de concordança kappa.

Per avaluar la relació múltiple de diferents variables amb el dany estructural es va ajustar un model de regressió logística, seleccionant les variables en funció dels canvis en la versemblança entre les variables que es relacionaven en el test univariant i aquelles que la literatura indicava com a relacionades amb el resultat. Per minimitzar els factors de confusió entre les variables d'exposició es va fer un anàlisi multivariat.

Les anàlisis van ser realitzades amb l'Stata 11 (Stata Corp LP, Texas, USA).

# Resultats

## Caracterització de la mostra

Es van examinar 181 ulls de 92 pacients i es van excloure 4 ulls de 4 pacients: 2 per AV menor a 0,5 i 2 per CV no fiable. El número final d'ulls en la mostra va ser de 177 ulls.

## Variables demogràfiques: IAH, CT90, Edat, IMC i sexe

En la Taula 1 s'observen les característiques demogràfiques de la mostra i les diferències entre les diferents categories de la SAHS per l'IAH, el CT90, l'edat i l'IMC.

La mitjana d'IAH fou de 34,85 (SD 23,51) corresponent a una SAHS severa amb una mediana de 33 (rang 15;47), un valor mínim de 2 i màxim de 61. La mitjana d'edat va ser de pràcticament 53 anys (SD 11) i la mitjana d'IMC fou de 34 (SD 7,56).

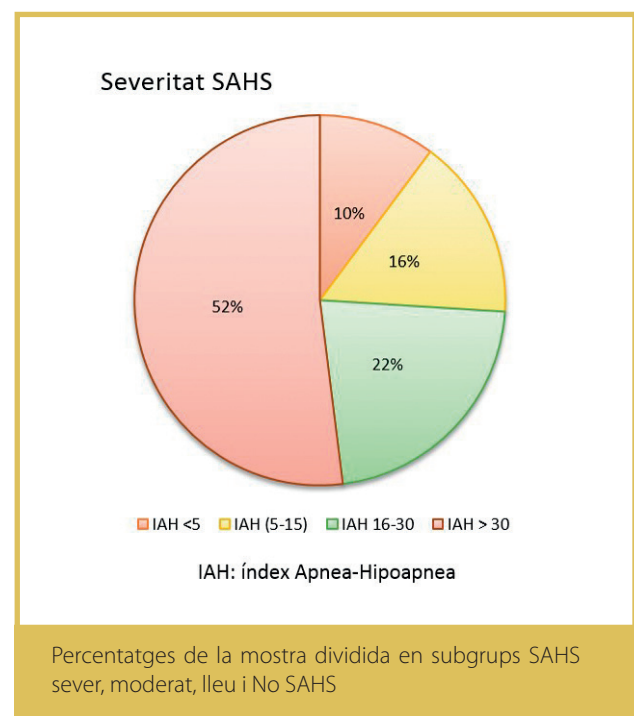
## Severitat de la SAHS

Pel què fa la distribució de la mostra segons la severitat de la SAHS s'observa que la mitjana d'IAH de la

població d'estudi es va correspondre a un IAH sever de 34 de mitjana (Taula 1). Dels 92 pacients 9 (9,7%) presentaven un IAH <5 ; 14 pacients (15,2%) presentaven un IAH entre 5 i 14; 20 pacients (21,7%) entre 15 i 30 i 49 pacients (53,3%) un IAH major de 30.

En la Gràfica 1 es pot observar la distribució en percentatges pel que fa a la mostra considerant ulls: el

Gràfica 1. Severitat de la SAHS en funció del IAH.

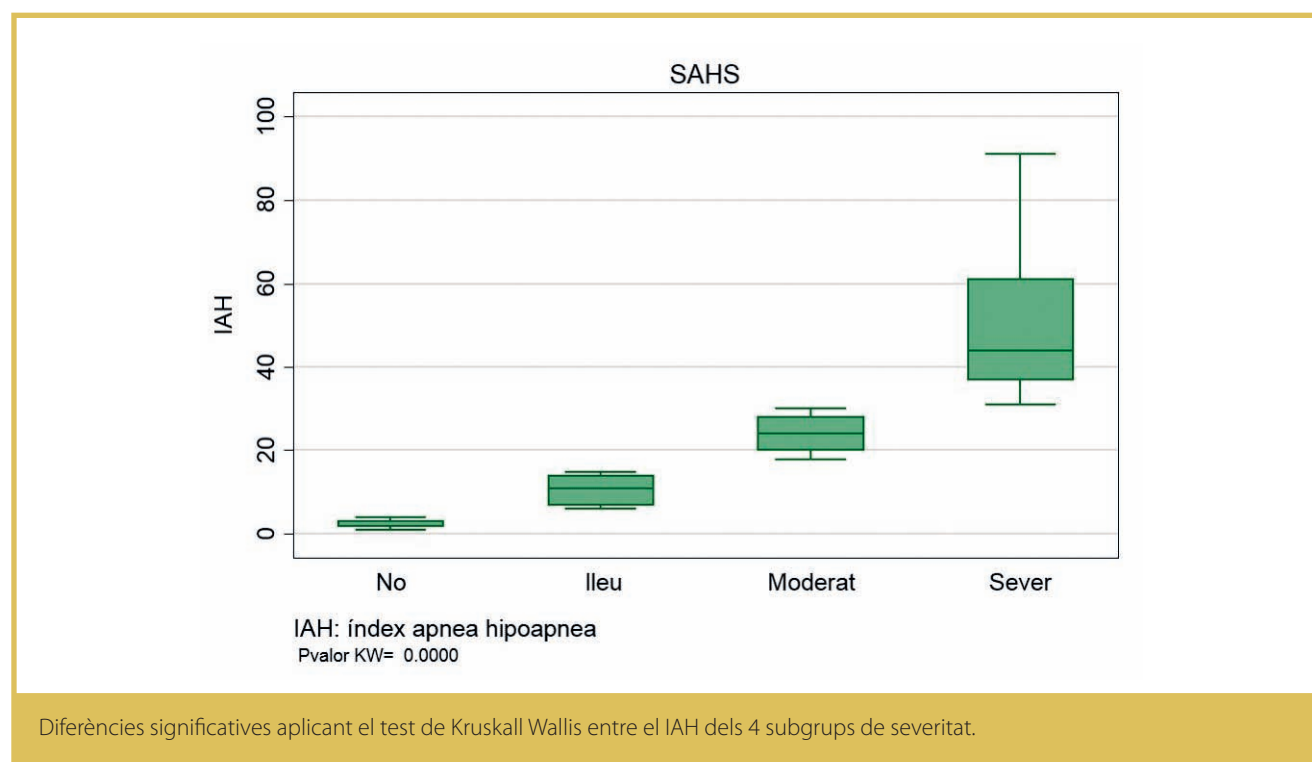


Taula 1. Característiques demogràfiques en funció de la severitat de la SAHS.

Variables	Total mostra N (92) mitjana (sd)	Grups SAHS				p-valor ANOVA	Kruskal- Wallis
		No (<5)	Lleu (≥5<15)	Moderat (≥15≤30)	Sever (IAH>30)		
<b>N (pacients)</b>	<b>92</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>49</b>		
IAH	34,85 (23,51)	2,56 (1,13)	10,93 (3,12)	23,80 (3,96)	52,12 (17,91)	0,000	0,000 <sup>1</sup>
CT90	11,45 (18,01)	0,00 (0,00)	2,21 (4,21)	6,85 (7,86)	18,06 (21,98)	0,000	0,000 <sup>1</sup>
Edat	52,98 (11,45)	38,00 (6,18)	49,07 (9,22)	57,00 (12,07)	55,20 (10,14)	0,000 <sup>1</sup>	0,000
IMC	34,04 (7,56)	33,11 (9,48)	33,43 (0,43)	31,90 (7,06)	35,27 (6,36)	0,379	0,014 <sup>1</sup>

SAHS: Síndrome apnea hipoapnea del son; IAH: índex apnea hipoapnea; CT90: temps SaO<sub>2</sub> < 90%; IMC: Índex massa corporal; SD: desviació estàndard. <sup>1</sup>test més adequat segons prova de normalitat Shapiro\_Wilk.

Gràfica 2. Grups de la mostra segons l'IAH: No SAHS, SAHS lleu, grups SAHS moderat i SAHS sever.



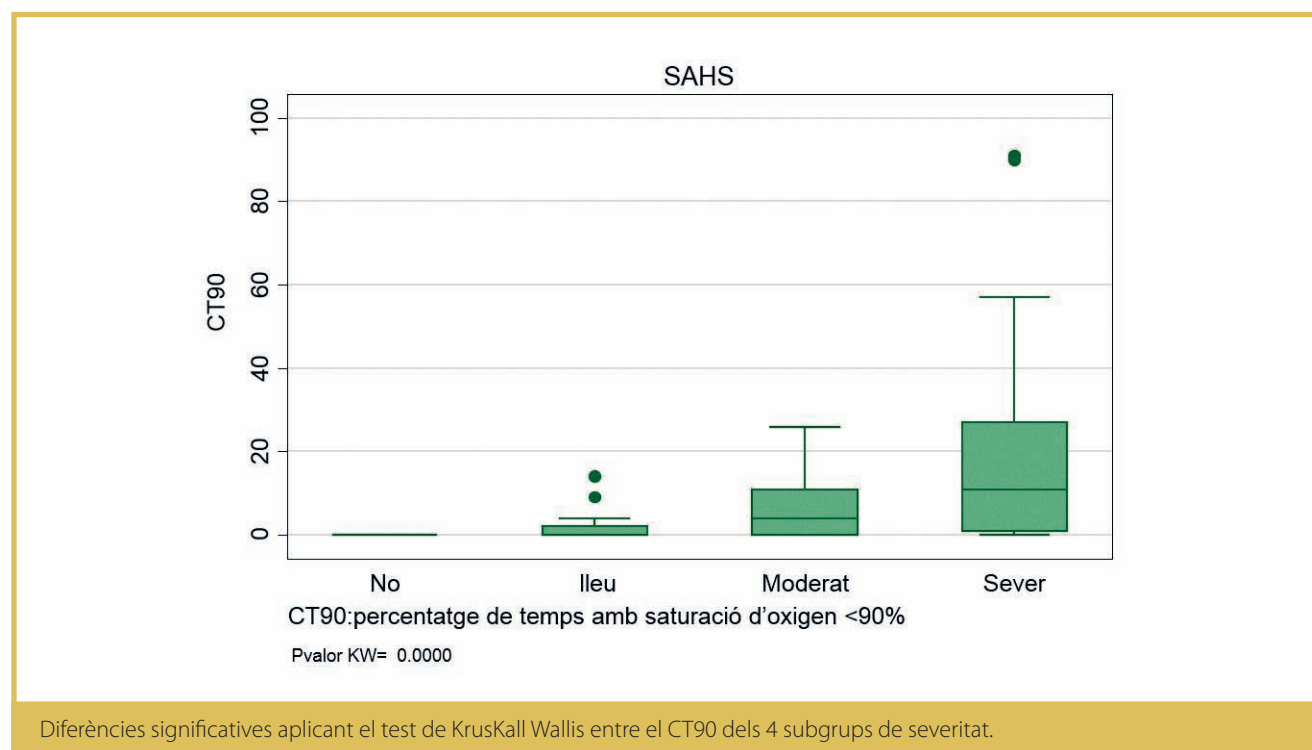
51,9% (18/177) de la mostra corresponia al grup SAHS sever. A menor gravetat de la SAHS menor representació a la mostra, representant la SAHS moderada el 22% de la mostra seguit del 15,8% de SAHS lleu i del 10,1% de No SAHS.

En la Gràfica 2 s'observa el pes de les dades del subgrup SAHS sever respecte la resta de grups i una major dispersió de l'IAH en aquest grups degut a l'absència

de límit superior de l'IAH. El CT90 fou de mitjana de 11,45% (temps per sota el qual la saturació d'oxigen arterial es troba per sota el 90%) augmentant de forma significativa a mesura que augmentava la severitat de la SAHS (Gràfica 3).

En estudiar les relacions entre les variables demogràfiques i la severitat de la SAHS vam observar una relació positiva entre l'IAH i el CT90, amb el Test de

Gràfica 3. Distribució del CT90 en funció dels subgrups de severitat de la SAHS.



Taula 2. Distribució de gènere en la mostra en funció de la severitat SAHS.

Npx; ulls (% columna) [ IC 95%]	Grups SAHS				Total	p-valor Xi quadrat
	No	Lleu	Moderat	Sever		
Dona	6; 12 (66,67%) [46,52%; 86,66%]	10; 20 (71,43%) [55,13%; 86,78%]	7; 14 (37,84%) [24,75%; 55,24%]	11; 19 (20,21%) [13,51%; 29,75%]	34; 65 (36,72%) [29,62%; 44,28%]	0,00028
Home	3; 6 (33,33%) [17,3; 59,01%]	4; 8 (28,57%) [15,88%; 48,67%]	13; 23 (62,16%) [47,46%;77,54%]	38; 75 (79,79%) 71,44%; 87,37%]	58; 112 (63,28%) [55,72%; 70,38%]	

Px: pacients; IC 95%: interval de confiança del 95%.

Els càlculs de la Taula es van realitzar respecte el nombre d'ulls. Les exploracions unioculars es distribuïren en els 13 homes que es trobaven en el grup SAHS (3 ulls no van complir criteris d'inclusió) i en els 38 homes del grup SAHS sever (1 ull no va complir criteris d'inclusió).

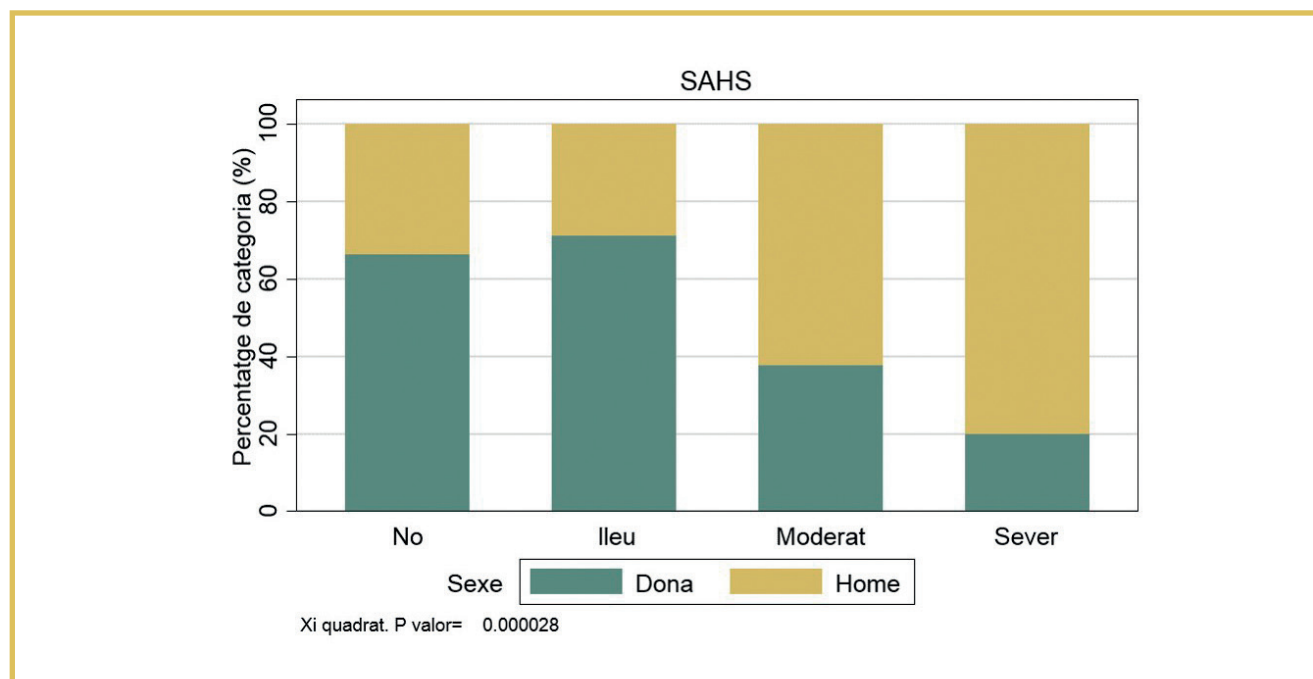
Spearman la correlació va ser de  $r = 0,5378$  i amb una  $p = 0,000$  (Annex. Gràfica 1). La relació entre l'IAH i l'IMC també fou positiva amb una  $r = 0,252$  i una  $p = 0,0151$  (Annex. Gràfica 2). Pel què fa a l'edat es va observar una relació positiva amb l'IAH,  $r = 0,223$  i  $p = 0,025$  (Annex. Gràfica 3) i negativa, sense significació estadística, amb l'IMC,  $r = -0,14$  i  $p = 0,573$  (Annex. Gràfica 4).

### Gènere de la mostra

Pel què fa al gènere la majoria de la població era de sexe masculí (63%) i existien diferències entre la distribució de gènere segons la severitat de la SAHS (Taula 2).

El 65% (38/58) d'homes van ser catalogats al subgrup SAHS sever, respecte el 32% (11/34) de les dones.

Gràfica 4. Distribució del percentatge d'homes i dones en la mostra distribuïda en 4 subgrups de severitat de la SAHS.



El 5% (3/58) d'homes formaven part del grup No SAHS mentre que el 17% (6/34) de les dones formaven part d'aquest grup. La diferència de gènere entre subgrups va ser significativa,  $p = 0,000028$ , en el test de Xi Quadrat (Gràfica 4). En el diagrama de barres es pot veure la diferència de distribució de gènere amb un pes major d'homes en els grups SAHS moderat i sever (Gràfica 4).

## Variabls oftalmològiques de la mostra en funció de la severitat de la SAHS

Com a antecedents oftalmològics tres ulls presentaven antecedent de cirurgia de cataractes, facoemulsificació amb implant de lent intraocular sense incidències, de més d'una any d'evolució. Dos ulls presentaven antecedent de fotocoagulació de lesió retinina perifèrica predisponent a despreniment de retina. No hi havia ulls en tractament o ja diagnosticats de glaucoma en el moment de l'estudi.

En la Taula 3 es descriuen les variables oftalmològiques contínues en funció de la severitat de la SAHS

(4 subgrups). Es va observar que la PIO en supí i l'estudi de la CFNR per OCT en el sector superior presentava diferències entre grups que eren estadísticament significatives ( $p < 0,05$ , test de Kruskal Wallis). El subgrup SAHS sever presentava la mitjana de la mesura de PIO en posició supí més elevada, 19,28 mmHg (sd 4,8), mentre que el grup SAH lleu presentava la menor mitjana de PIO supí, 17,61 mmHg (Sd 3,73). Pel què fa a la mesura d'OCT de la CFNR en el sector superior (OCT SUP avg) el grup amb menor gruix va ser el grup amb SAHS lleu i el de major gruix el grup de no SAHS. Tot i que es van observar diferències entre subgrups per aquesta mesura de la OCT no es van relacionar amb la severitat de la SAHS tal i com es pot observar en la secció de relacions entre les variables oftalmològiques i la SAHS (Gràfica 14, pàgina 53).

No hi havia diferències entre grups pel què fa a AV, sent la mitjana de la mostra de 0,92 (SD 0,12). La paquimetria mitjana va ser de 561 micres (sd 37) sense que es detectessin diferències entre els subgrups de severitat de la SAHS. La PIO en posició assegut no va presentar diferències entre grups sent la mitjana de 15,33 (sd 3,27). La PIO en decúbit lateral (ull inferior) es va mesurar en 57 ulls, amb representació en els 4 subgrups (9 No

Taula 3. Variables oftalmològiques en els diferents subgrups de severitat de SAHS.

N (ulls) mitjana (sd) mediana [p25;p75]	Total mostra	SAHS (IAH)				p-valor Kruskal Wallis
		No (<5)	Lleu (≤5<15)	Moderat (≥15-≤30)	Sever (IAH>30)	
Agudesa Visual	177 0,92 (0,12) 1 [0,8 ; 1]	18 0,97 (0,09) 1,00 [0,80; 1,00]	28 0,91 (0,13) 1,00 [0,80; 1,00]	39 0,84 (0,19) 1,00 [0,80; 1,00]	92 0,92 (0,16) 1,00 [0,80; 1,00]	P= 0,012
Paquimetria	173 561,16 (37,11) 560 [539; 575]	18 557,77 (46,39) 542,00 [512,00; 582,50]	26 560,95 (150,48) 555,00 [34,00;574,00]	39 557,95 (30,48) 561,00 [542,00; 584,00]	90 565,95 (30,48) 561,00 [543,00; 572,00]	P=0,485
Pressió intraocular	177 15,33 (3,27) 16 [13; 17]	18 14,27 (3,40) 12,00 [12,00; 16,00]	28 15,17 (2,75) 14,50 [14,00; 16,00]	39 14,51 (2,95) 15,00 [12,00; 16,00]	92 15,54 (4,05) 16,00 [14,00; 18,00]	P=0,1405
Pressió intraocular supí	177 18,75 (3,87) 18 [16; 21]	18 18,13 (4,12) 18,00 [15,00; 20,00]	28 17,61 (3,73) 16,00 [15,50; 18,00]	39 17,48 (3,29) 18,00 [15,00; 21,00]	92 19,28 (4,83) 19,00 [17,00; 22,00]	P= 0,0190 <sup>1</sup>
Pressió intraocular decúbit lateral	57 21,17 (4,68) 20 [18; 24]	9 19,66 (3,55) 20,00 [16,00; 22,00]	11 19,83 (5,04) 20,00 [16,00; 22,50]	12 21,41 (5,14) 20,50 [18,00; 25,50]	26 21,85 (6,74) 21,0 [18,00; 25,50]	P=0,6702
MD CV	177 -1,74 (1,80) -1,45 [-2,98; -0,45]	18 -1,78 (1,59) -1,69 [-2,92; -0,66]	28 -1,46 (1,50) -1,21 [-2,73; -0,37]	39 -2,07 (1,98) -2,11 [-3,03; -0,45]	92 -1,69 (1,88) -1,33 [-2,83; -0,37]	P=0,5654
PSD CV	177 2,18 (1,14) 1,83 [1,55; 2,39]	28 2,08 (0,71) 2,04 [1,39; 2,15]	28 1,70 (0,46) 1,78 [1,37; 2,09]	39 2,25 (1,26) 1,78 [1,55; 2,39]	92 2,32 (1,26) 1,98 [1,57; 2,59]	P= 0,1055
OCT Avg THICK	170 100,44 (10,11) 99,96 [93,28; 108,17]	18 104,82 (10,26) 101,32 [91,52; 107,92]	27 93,67 (21,70) 95,78 [89,80; 103,18]	36 99,67 (9,70) 100,78 [92,80; 108,18]	89 103,92 (9,70) 99,78 [93,00; 107,18]	P=0,0794
OCT SUP avg	170 126,70 (17,96) 127 [113; 138]	18 132,98 (17,90) 131,00 [118,00; 144,00]	27 114,69 (27,96) 111,50 [107,00; 129,00]	36 122,69 (17,96) 123,00 [113,00; 139,00]	89 128,69 (17,96) 128,00 [116,00; 139,90]	P=0,0199 <sup>1</sup>
OCT INF avg	170 124,82 (17,361) 125 [114; 137]	18 130,20 (18,69) 130,05 [112,00; 146,00]	27 119,56 (29,93) 117,00 [104,00; 127,00]	36 124,06 (16,93) 125,50 [114,00; 139,50]	89 124,96 (16,93) 125,00 [114,00; 137,00]	P=0,1065

<sup>1</sup>Significació estadística p < 0,05; MD: desviació mitjana del CV; OCT: tomografia coherència òptica; Avg Thickness: gruix capa fibres nervioses retina (CFNR) peripapil·lar 360°; SUP Avg: gruix CFNR sector 90° superior; INF avg: gruix CFNR sector 90° inferior.

SAHS, 11 SAHS lleu, 12 SAHS moderat i 26 SAHS greu). Les mesures no van presentar diferències estadísticament significatives entre grups ( $p = 0,67$ ). Essent de 19 mmHg (sd 3,5) en el grup no SAHS, de 19,83 mmHg (sd 5) en el grup SAHS lleu, de 21,41 mmHg (sd 5,1) en el grup SAHS moderat i de 21,85 mmHg (sd 6,4) en el grup SAHS greu, presentant una tendència progressiva a l'augment de PIO en aquesta posició en augmentar la severitat de SAHS.

### Categories de glaucoma (dany funcional, dany estructural) i de flaccidesa palpebral segons els subgrups de la SAHS

El 20% (19/94) del grup SAHS sever presentaven dany glaucomatós a la papila (dany estructural), respecte un 10,8% (4/37) en el grup SAHS moderat. La

diferència entre els 4 subgrups va ser estadísticament significativa ( $p = 0,01$ ; test Xi quadrat) (Taula 4 i Gràfica 5).

També existien diferències entre grups pel què fa al camp visual sospitós de glaucoma, definit per dos o més criteris d'anormalitat en dos camps visuals (criteris descrits en l'apartat de mètodes). El 36% (34/95) del grup SAHS sever presentaven CV anormal; representant el 70% (34/48) dels CV anormals. Un 27% (5/18) del grup No SAHS presentaven camp sospitós, representant el 10% (5/48) de camps visuals considerats anormals, un percentatge d'alteració del CV major al SAHS lleu i moderat (Gràfica 6).

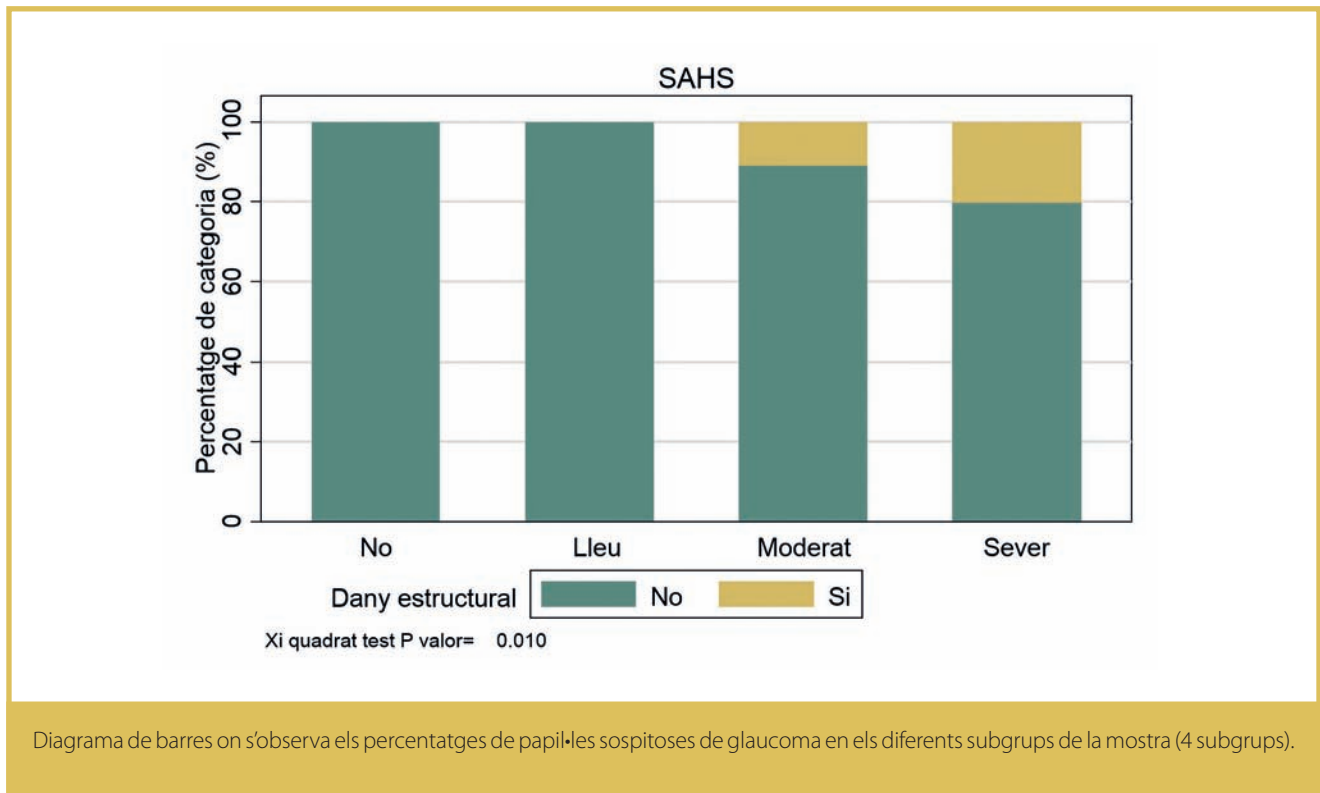
La flaccidesa palpebral, objectivada amb el test de tracció manual, va ser més freqüent i més severa en incrementar-se la severitat de la SAHS. Pel què fa a la flaccidesa palpebral greu es va presentar en un 5,5% (1/18) del grup No SAHS respecte un 24% (23/94) del

**Taula 4. Categories de dany glaucomatós, estructural i funcional i de flaccidesa palpebral, en funció de la severitat de la SAHS.**

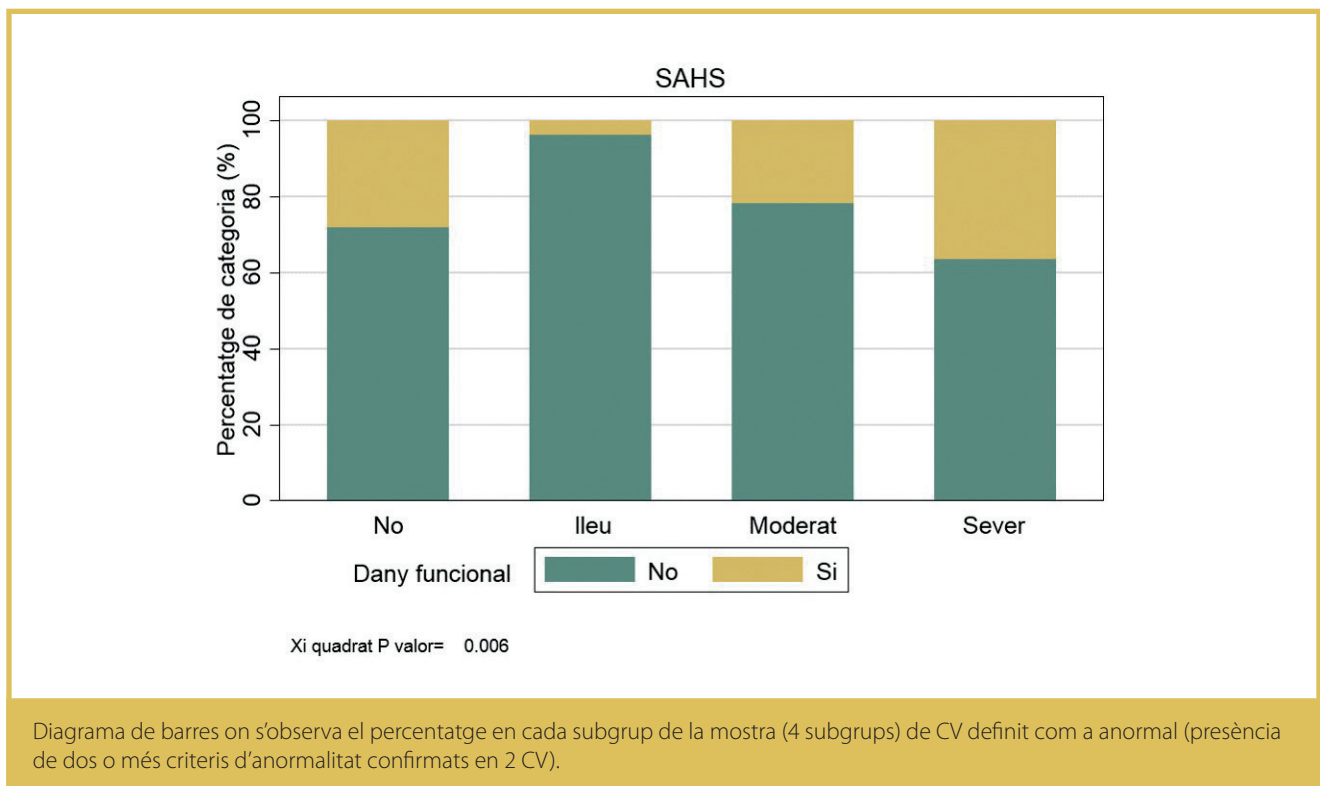
N (% columna) [IC 95%]	SAHS				Total	p-valor Xi. Quadrat
	No	Lleu	Moderat	Sever		
<b>Dany estructural</b>						
No	18 (100%) [.%; .%]	28 (100%) [.%; .%]	33 (89,19%) [78,09%; 96,97%]	75 (79,79%) [71,44%; 87,37%]	154 (87,01%) [81,14%; 91,58%]	0,010
Si	0 (0%) [0,14%; 18,53%]	0 (0%) [0,09%; 12,34%]	4 (10,81%) [4,54%; 25,42%]	19 (20,21%) [13,51%; 29,75%]	23 (12,99%) [8,42%; 18,86%]	
<b>Dany funcional</b>						
No	13 (72,22%) [52,36%; 90,31%]	27 (96,43%) [87,66%; 99,91%]	29 (78,38%) [64,84%; 90,17%]	60 (63,83%) [54,36%; 73,49%]	129 (72,88%) [65,7%; 79,28%]	0,006
Si	5 (27,78%) [13,34%; 53,48%]	1 (3,57%) [0,88%; 18,35%]	8 (21,62%) [11,77%; 38,21%]	34 (36,17%) [27,48%; 46,73%]	48 (27,12%) [20,72%; 34,3%]	
<b>Flaccidesa palpebral</b>						
No	8 (44,44%) [26,02%; 69,24%]	9 (32,14%) [18,64%; 52,35%]	9 (25,71%) [14,64%; 43,26%]	18 (19,15%) [12,63%; 28,56%]	44 (25,14%) [18,9%; 32,25%]	0,040
Lleu	7 (38,89%) [21,53%; 64,25%]	14 (50%) [33,87%; 69,35%]	10 (28,57%) [16,85%; 46,3%]	29 (30,85%) [22,67%; 41,22%]	60 (34,29%) [27,29%; 41,83%]	
Moderat	2 (11,11%) [3,58%; 34,71%]	3 (10,71%) [4,03%; 28,23%]	11 (31,43%) [19,13%; 49,29%]	24 (25,53%) [18,01%; 35,57%]	40 (22,86%) [16,86%; 29,8%]	
Greu (>1/2)	1 (5,56%) [1,38%; 27,29%]	2 (7,14%) [2,27%; 23,5%]	5 (14,29%) [6,56%; 30,26%]	23 (24,47%) [17,09%; 34,42%]	31 (17,71%) [12,36%; 24,19%]	



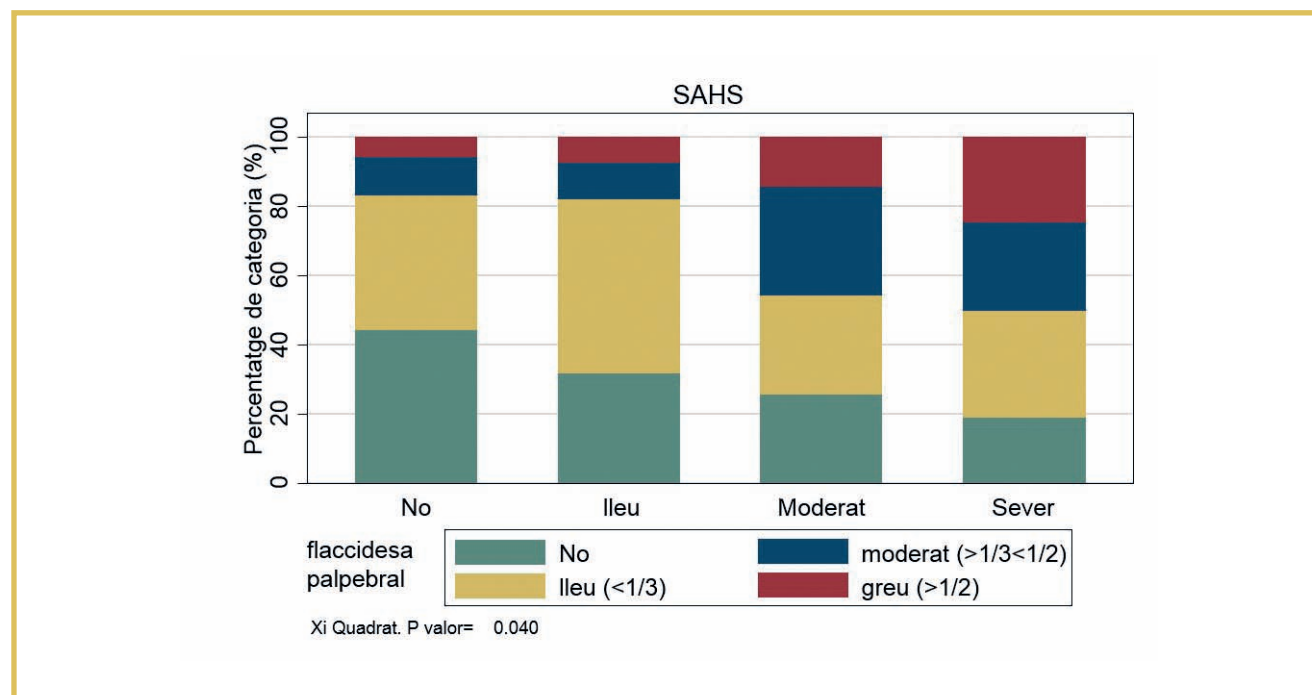
Gràfica 5. Dany estructural (papil·la sospitosa en fotografia estereoscòpica) segons la severitat de SAHS.



Gràfica 6. Dany funcional segons la severitat de SAHS.



Gràfica 7. Relació entre la flaccidesa palpebral (4 categories) i la severitat de la SAHS en subgrups.



grup SAHS sever. El 44% (8/18) del grup No SAHS no presentava flaccidesa palpebral, mentre que el 19% (18/94) del grup SAHS sever no presentava flaccidesa palpebral (Taula 4). La diferència entre subgrups de flaccidesa palpebral segons els subgrups de severitat de SAHS va ser estadísticament significativa (test Xi quadrat,  $p = 0,040$ ) (Gràfica 7).

## Relacions entre variables oftalmològiques i la SAHS

Per tal de veure el significat de les diferències entre grups, és a dir, valorar si existia una relació amb el grau de severitat de la SAHS, es va realitzar el test de correlació de Spearman entre variables contínues.

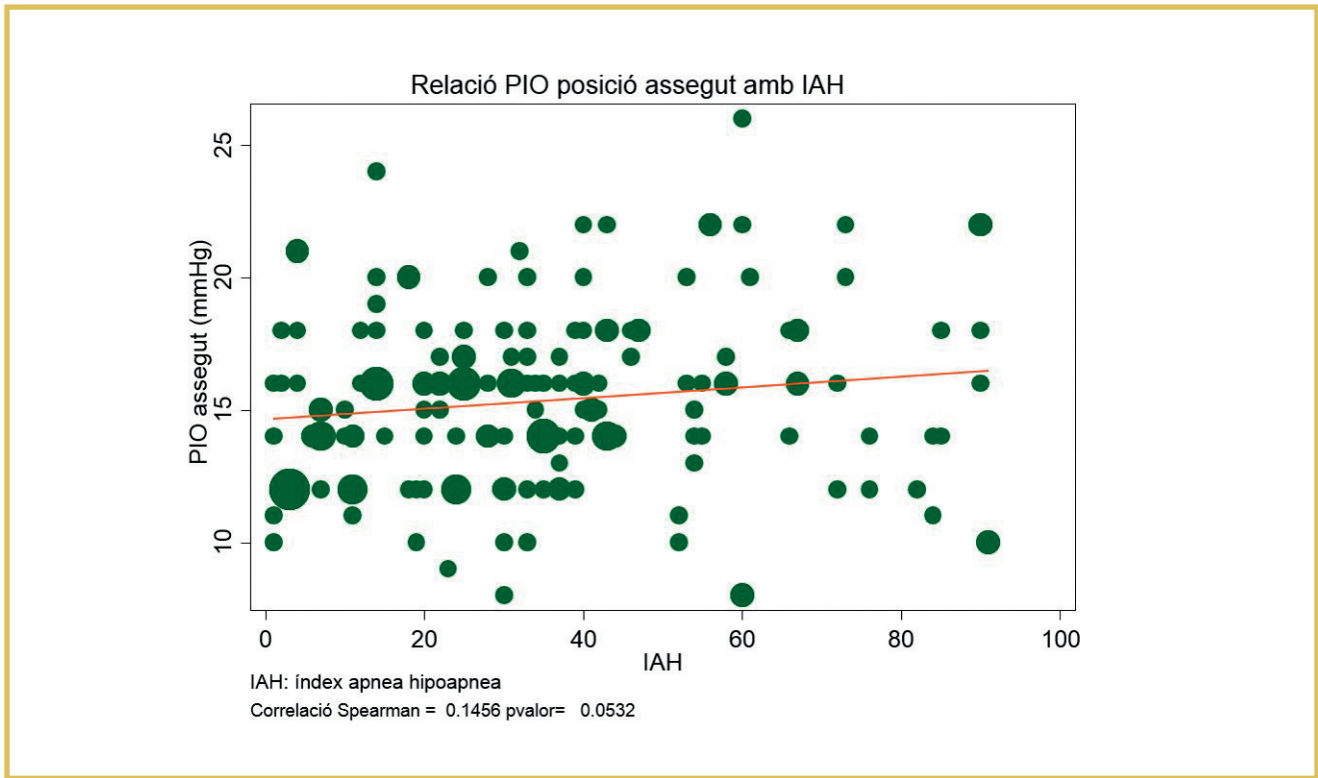
### Correlació entre la PIO, en diferents posicions, i l'IAH

La relació entre la PIO assegut i l'IAH va ser dèbilment positiva, sense presentar significació significativa. Tal i com es pot veure en la Gràfica 8 la correlació va ser lleu (índex Correlació Spearman  $r = 0,14$  i  $p = 0,053$ ).

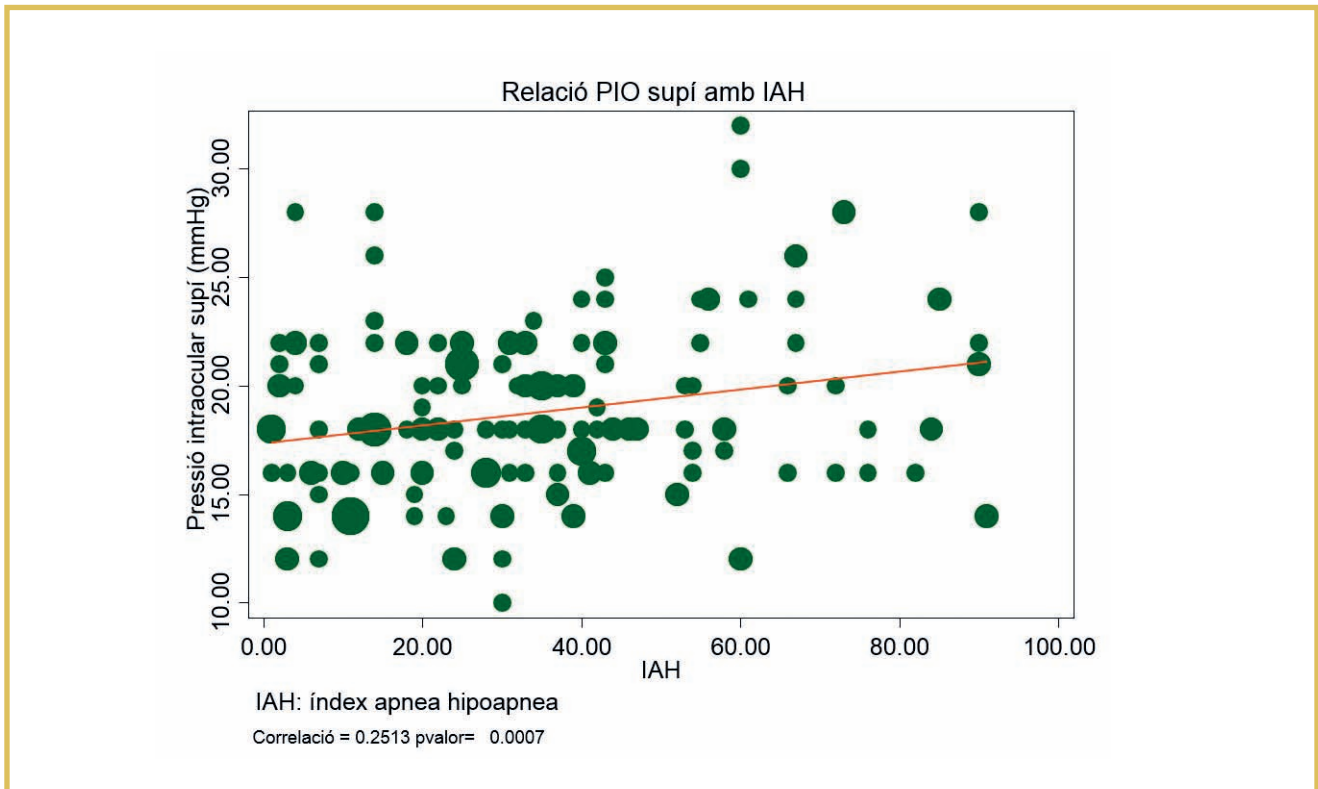
Es va observar una correlació positiva entre la PIO supí i l'IAH significativa estadísticament, tal i com es pot veure en la Gràfica 9. La relació entre la PIO supí i el CT90 va ser de  $r = 0,15$  i amb una  $p$  de 0,09. La diferència entre la PIO en posició supí i assegut també es va correlacionar amb l'IAH amb una correlació de  $r = 0,188$  i una  $p$  de 0,019 (Annex. Gràfica 5).

La correlació de la PIO en decúbit lateral per l'ull en posició inferior amb l'IAH va ser lleument més potent que en decúbit supí ( $r=0,28$   $p= 0,0348$ ), sent també estadísticament significativa (Gràfica 10). En aquesta posició el número d'exploracions va ser de 57 ulls.

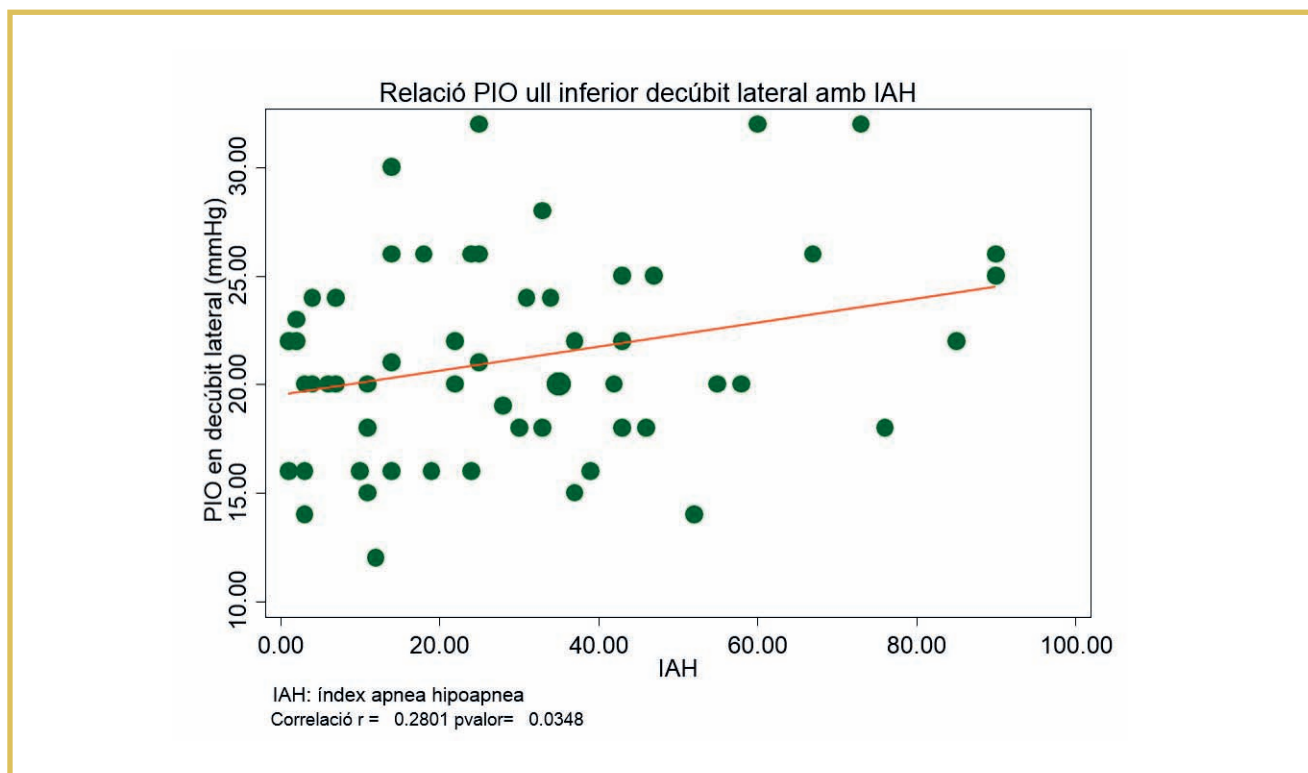
Gràfica 8. Relació entre la PIO en posició assegut i l'IAH.



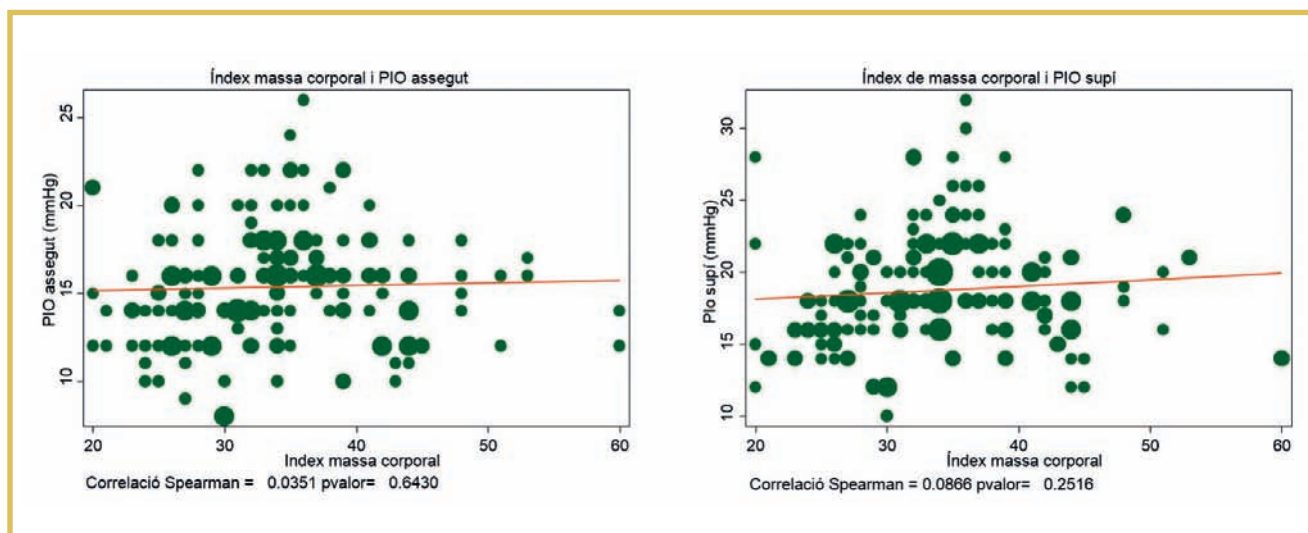
Gràfica 9. Relació entre la PIO en decúbit supí i l'IAH.



Gràfica 10. Relació entre la PIO decúbit lateral (ull posició inferior) i l'IAH.



Gràfica 11. 11a. Relació IMC i PIO assegut. 11b. Relació IMC i PIO decúbit supí.



## Correlació de la PIO amb l'IMC

La PIO en posició assegut i decúbit supí no es va relacionar amb altres variables com l'IMC, tal i com s'observa en la Gràfica 11.

Tampoc va existir correlació entre l'IMC i la PIO decúbit lateral amb un índex de correlació  $r = 0,1448$  i una  $p = 0,28$ .

## Correlació de les mesures de la CFNR per l'OCT i l'IAH

Tot i observar-se diferències entre subgrups en la mesura de la CFNR superior en OCT en realitzar un anàlisi de correlació es va poder observar que no hi havia correlació entre la severitat de l'IAH i la CFNR superior ni en cap dels altres paràmetres estudiats per OCT.

No vam observar correlació significativa entre les diferents mesures de la CFNR per OCT i la severitat de la SAHS (Gràfica 12, 13 i 14).

Tot i observar-se diferències entre subgrups de severitat de SAHS en el gruix de la CFNR superior (test Xi quadrat,  $p = 0,01$ ), (Taula 2), en realitzar una anàlisi de correlació es va poder observar que no hi havia correlació entre la severitat de l'IAH i la disminució de la CFN. Sent inclús la correlació lleument positiva ( $r = 0,128$   $p = 0,0963$ ), encara que sense significació estadística.

En la mesura de l'OCT recodificat en 3 grups: normal, anormal/borderline o supranormal no es van observar diferències entre els 4 subgrups de la SAHS (No, lleu, moderat i sever), tal i com s'observa en la Taula 5. Cal destacar que de les 89 exploracions en ulls amb SAHS sever 11 presentaven OCT qualificat de supra-

normal en, com a mínim, un quadrant, en cap cas es va evidenciar la presència clínica d'edema.

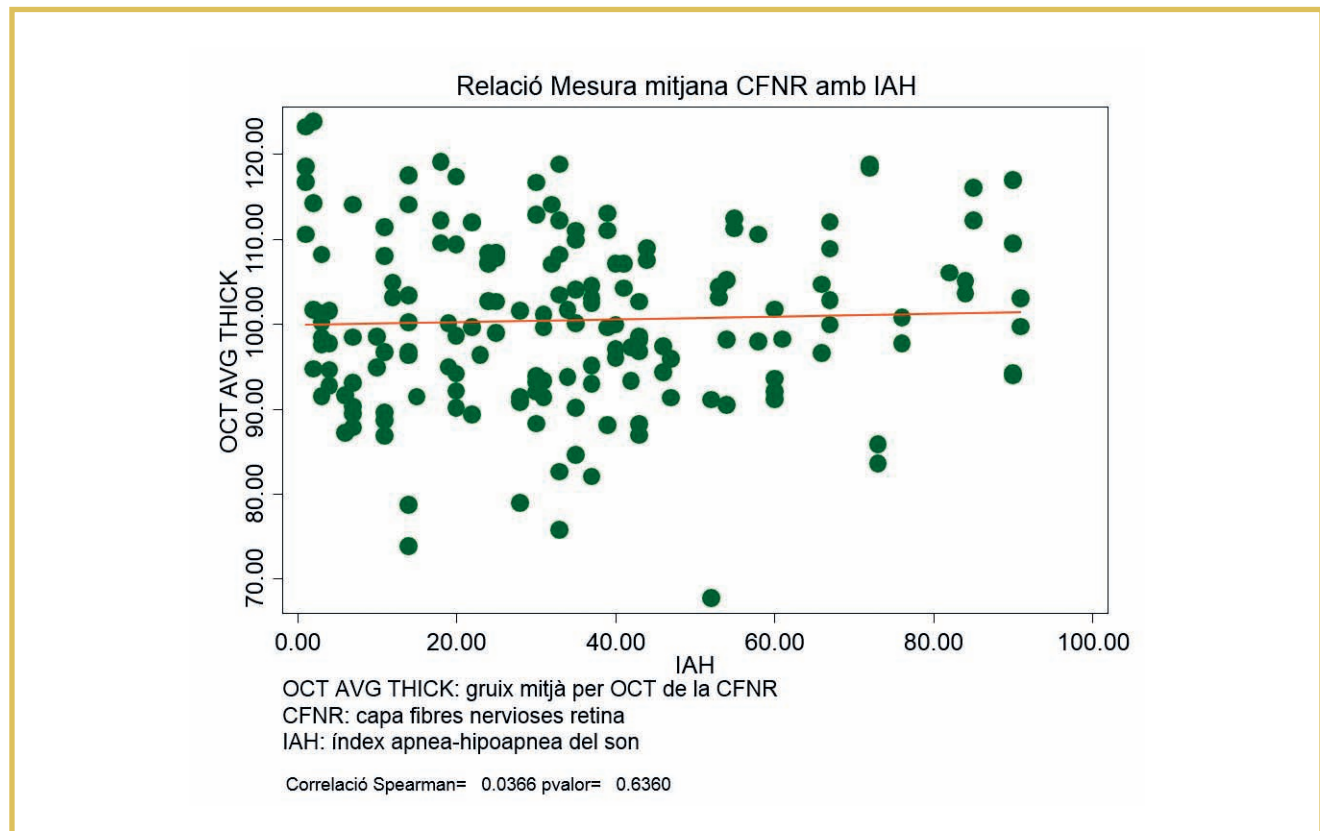
## Correlació dels Índexs del camp visual amb l'IAH

A major severitat de la SAHS es va observar una tendència a un empitjorament dels índexs del CV (Gràfiques 15 i 16).

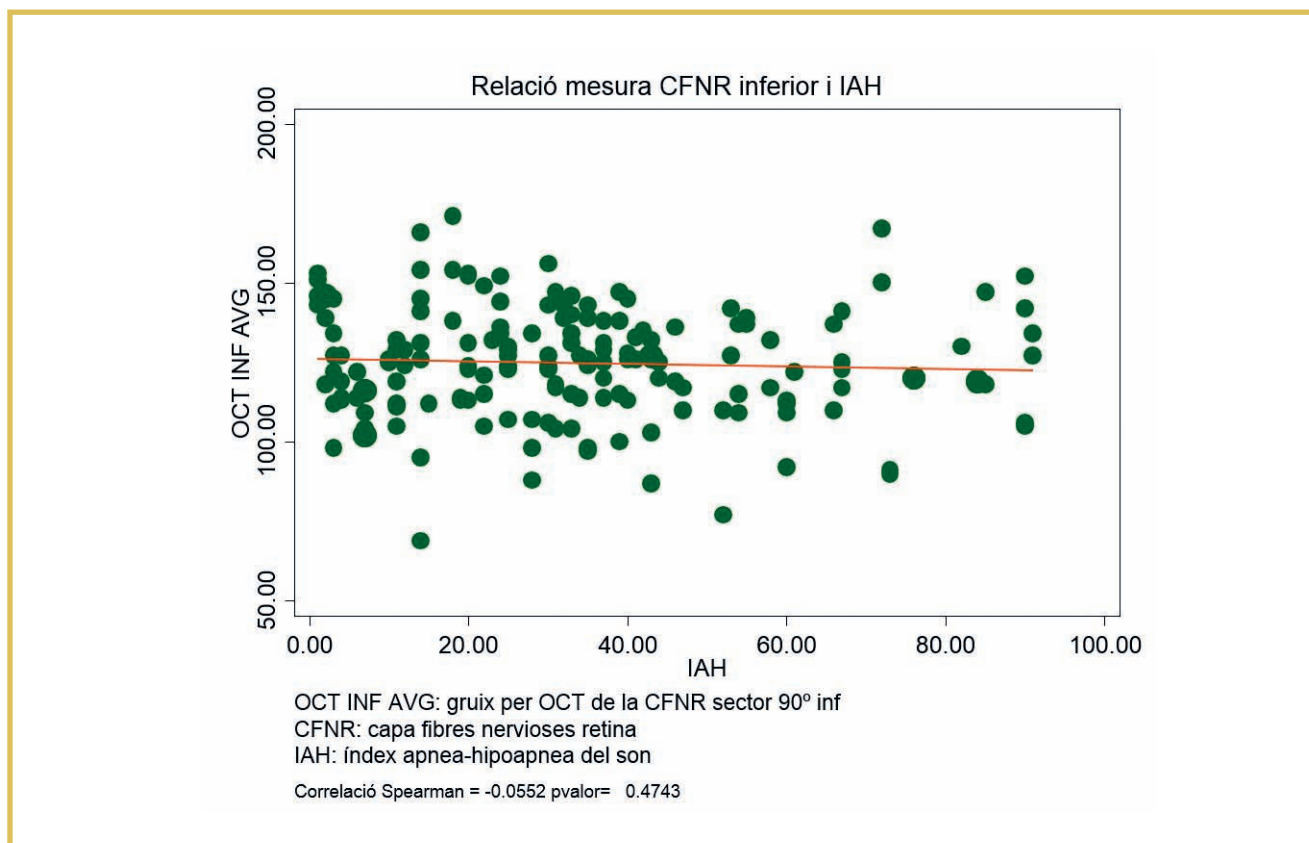
La relació entre l'IAH i el MD va presentar una tendència negativa sense significació estadística ( $r = -0,047$ ,  $p = 0,534$ ) (Gràfica 15).

La relació entre l'IAH i el PSD va presentar una tendència positiva sense significació estadística ( $r = 0,1463$ ,  $p = 0,0521$ ) (Gràfica 16).

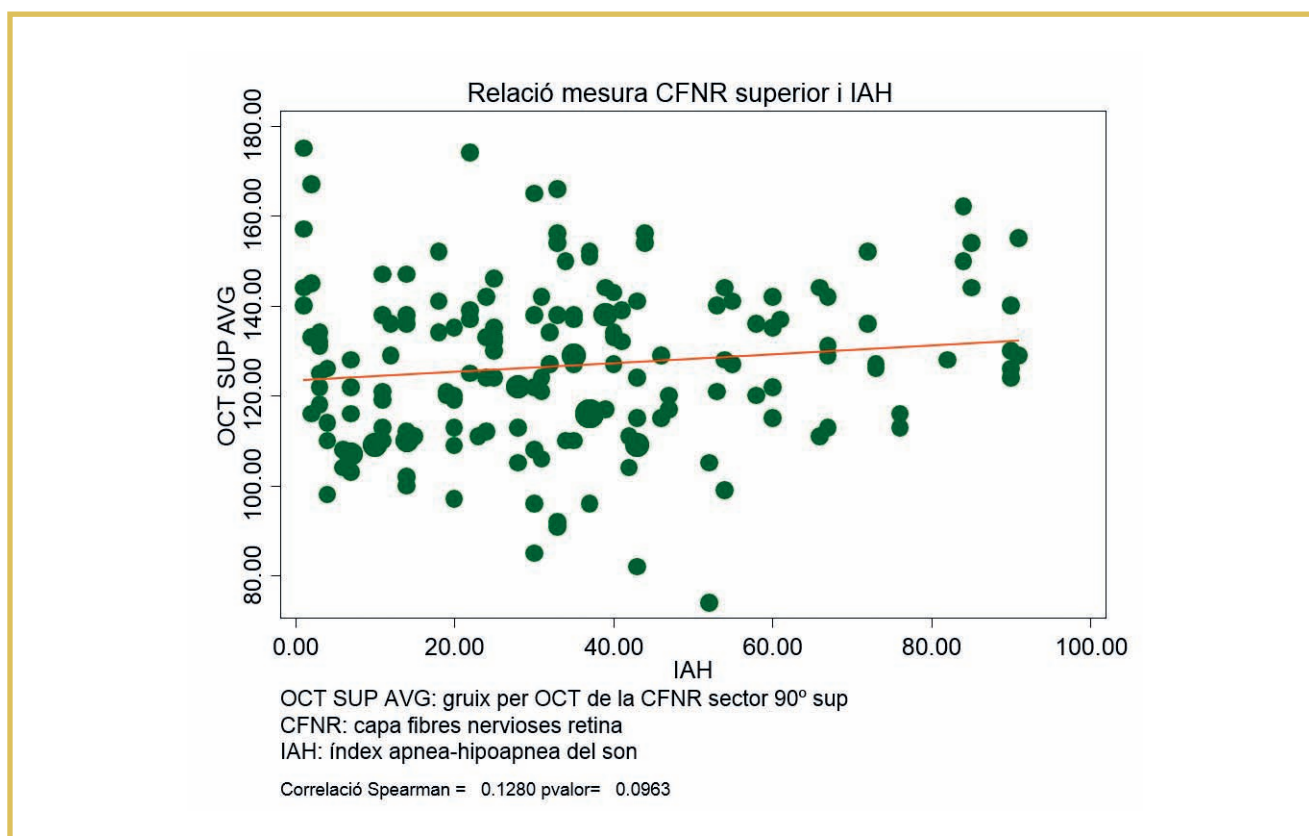
Gràfica 12. Relació entre la mesura mitjana de CFNR (OCT) i l'IAH.



Gràfica 13. Relació entre la mesura inferior de CFNR (OCT) i l'IAH.



Gràfica 14. Relació entre la mesura superior de CFNR (OCT) i l'IAH.

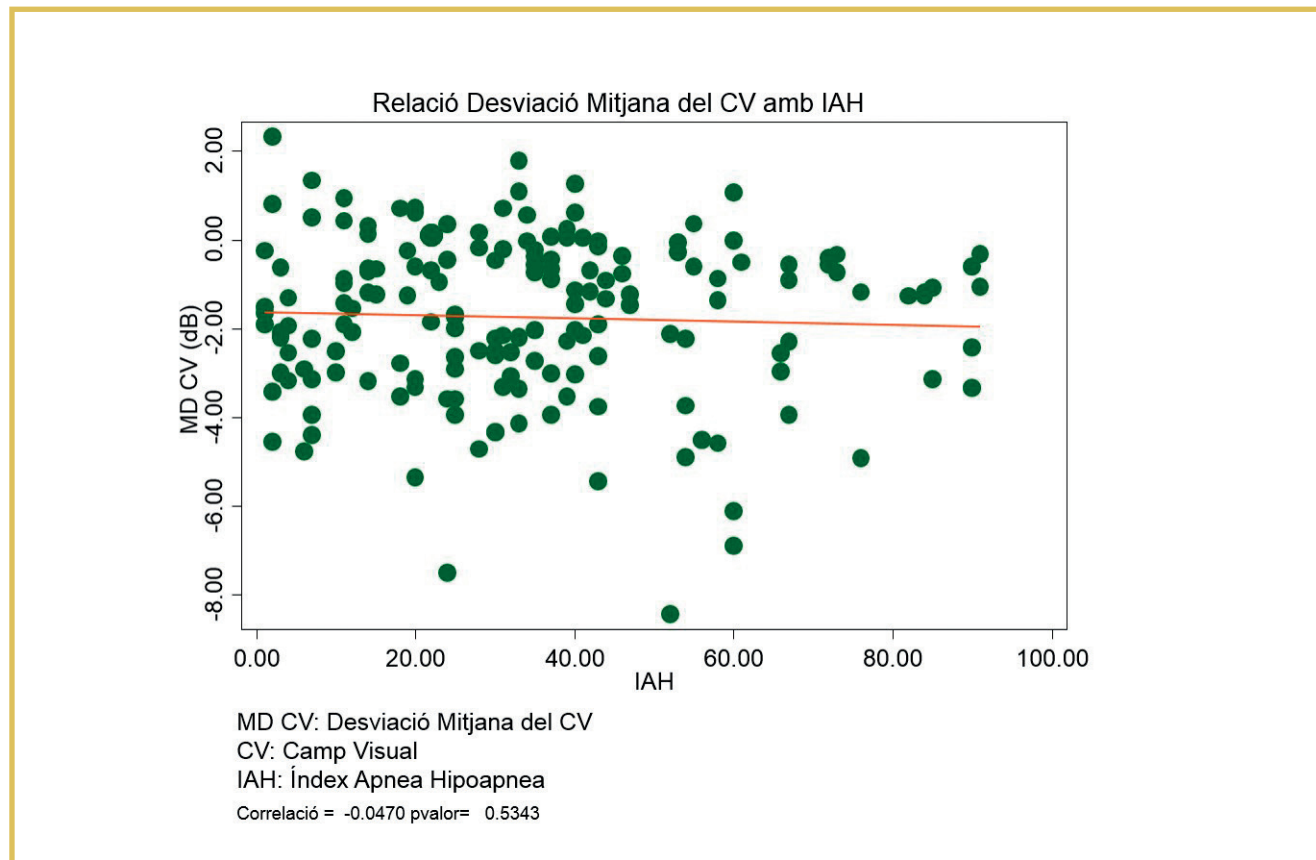




Taula 5. OCT recodificat en 3 categories qualitatives en els 4 subgrups de la SAHS.

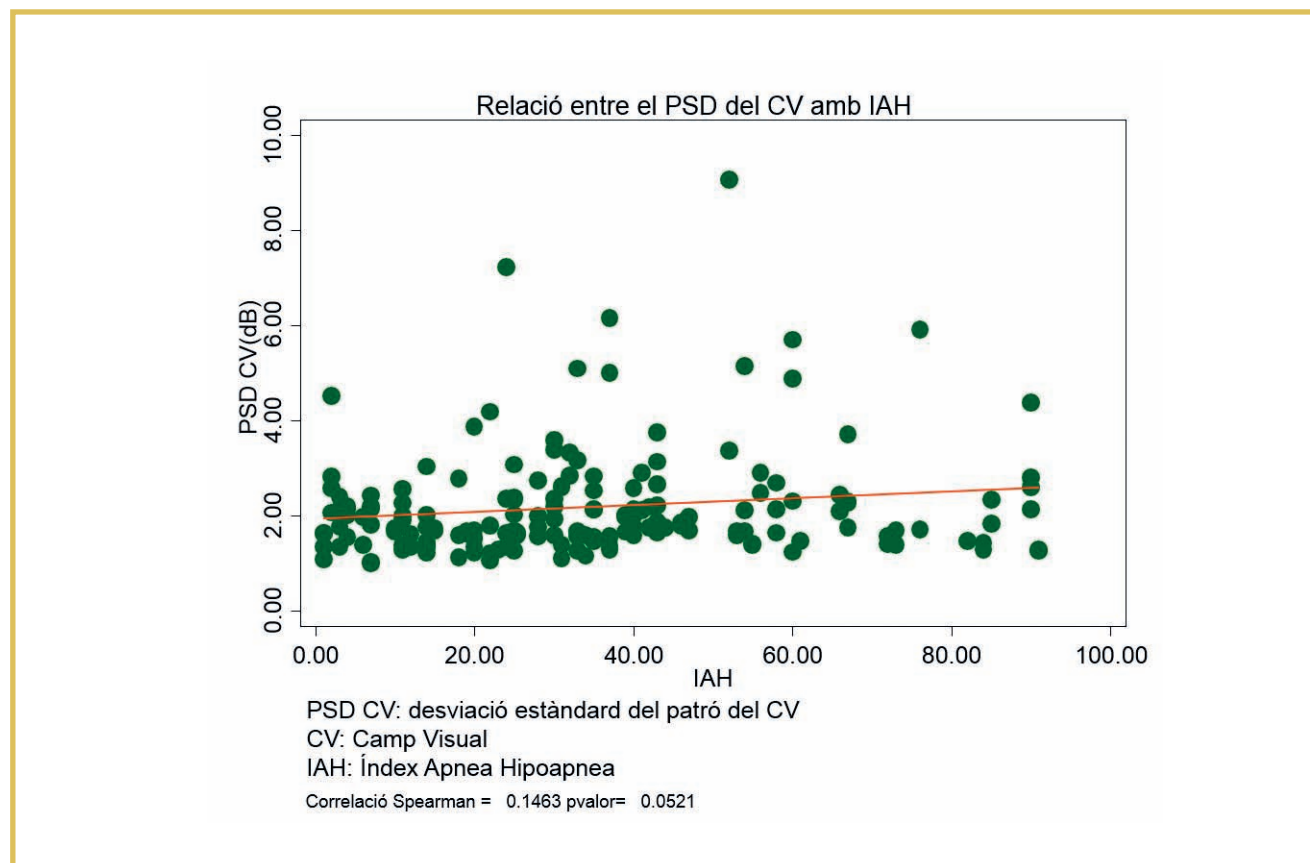
Variable n (ulls)	OCT recodificat								p-valor Khi quadrat
	Normal (139)		Anormal o borderline (12)		Supranormal (19)		Total (170)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
SAHS									
No	16	11,51%	0	0,00%	2	10,53%	18	10,59%	0,684
Lleu	24	17,27%	2	16,67%	1	5,26%	27	15,88%	
Moderat	29	20,86%	2	16,67%	5	26,32%	36	21,18%	
Sever	70	50,36%	8	66,67%	11	57,89%	89	52,35%	

Gràfica 15. Relació entre el MD del camp visual i l'IAH.





Gràfica 16. Relació entre el PSD del camp visual i l'IAH.



Taula 6. Característiques demogràfiques del grup SAHS no/lleu respecte el grup SAHS moderat/sever.

N Mitjana (sd) mediana [p25;p75]	Sleep Apnea en 2 grups		p-valor T-Test	p-valor Mann-Whitney
	No/Lleu (IAH<15)	Moderat/Sever (IAH≥15)		
IAH	46 7,65 (4,81) 7,00 [3,00; 12,00]	131 43,98 (19,62) 39,00 [30,00; 56,00]	0,000	0,000 <sup>1</sup>
CT90	46 1,35 (3,38) 0,00 [0,00; 1,00]	131 14,79 (19,71) 7,00 [1,00; 22,00]	0,000	0,000 <sup>1</sup>
Índex massa corporal	46 33,30 (9,74) 32,00 [26,00; 41,00]	131 34,33 (6,67) 34,00 [29,00; 38,00]	0,430	0,2312
Edat	46 44,74 (9,62) 45,00 [38,00; 49,00]	131 55,64 (10,55) 56,00 [50,00; 62,00]	0,000 <sup>1</sup>	0,000

<sup>1</sup>Test més adequat segons la prova de normalitat Shapiro-Wilkxon; IAH: índex apnea hipoapnea; CT90: temps SaO<sub>2</sub> < 90%; SD: desviació estàndard.

## Comparativa entre els grups SAHS no/lleu i SAHS moderat/sever

### Variabls demogràfiques i antecedents

Per tal de buscar diferències entre el grup amb SAHS no/lleu i el grup SAHS moderat/sever es va fer una anàlisi de les variables demogràfiques (edat, IMC, sexe), (Taula 6), i dels antecedents patològics destacats i d'antecedents familiars de glaucoma entre els dos grups (Taula 7).

El grup SAHS moderat/sever estava format per 131 ulls i presentava de mitjana un IAH de 43,9 (SD19,62). El grup SAHS no/lleu estava format per 46 ulls i presentava una mitjana de IAH de 7,8 (sd 4,8). El CT90 també va ser significativament major en el grup SAHS moderat/sever respecte el grup control i l'edat (Taula 6).

La mitjana d'edat va ser de 44,75 anys (sd 9,65) en el grup control (SAHS No/lleu) i de 55,6 anys (sd

10,55) en el grup SAHS (SAHS moderat/sever), (Taula 6 i Gràfica 17).

Pel què fa als antecedents patològics no es van observar diferències entre els antecedents familiars de glaucoma entre els dos grups, representant en global el 13% dels pacients. Pel què fa al sexe i a la presència d'HTA existien diferències significatives entre els grups (Taula 7) sent més freqüent la HTA i el sexe masculí en el grup SAHS moderat/sever.

El 88% (51/58) d'homes van ser catalogats com a SAHS moderats/severs, respecte el 52% (18/34) de les dones. La diferència de gènere entre els 2 grups va ser significativa  $p < 0,001$  en el test de Xi. Quadrats (Taula 7 i Gràfica 18). Pel què fa a l'HTA el 90% de pacients amb SAHS moderat/sever van presentar HTA respecte el 63% dels pacients amb SAHS no o lleu.

Pel què fa la HTA es va observar una elevada prevalença d'HTA en els pacients amb SAHS moderat/greu essent la diferència amb el grups SAHS no/lleu estadísticament significativa (Gràfica 19).

**Taula 7. Antecedents patològics i familiars de glaucoma en el grup SAHS no/lleu respecte SAHS moderat/sever.**

Antecedents patològics i familiars		SAHS No/Lleu (IAH<15)		SAHS Moderat/Sever (IAH≥15)		Total		p-valor Xi-quadrat/ test de Fisher
		N 23	25 %	N 69	17 %	N 92	100%	
Antecedents familiars de glaucoma	No	21	26%	59	74%	80	87%	0,7231
	Si	2	17%	10	83%	12	13%	
Sexe	Dona	16	48%	18	52%	34	37%	<0,001
	Home	7	12%	51	88%	58	63%	
IAM	No	23	26%	65	74%	88	96%	0,569
	Si	0	0%	4	100%	4	4%	
HTA	No	19	37%	32	63%	51	55%	0,003 <sup>1</sup>
	Si	4	10%	37	90%	41	45%	
Migranyes	No	19	24%	61	76%	80	87%	0,486 <sup>1</sup>
	Si	4	33%	8	67%	12	13%	
Malaltia de Raynould	No	23	25%	69	75%	92	100%	
Col·lagenopaties	No	23	25%	69	75%	92	100%	

<sup>1</sup>: Test exacte de Fisher, Test més adequat segons prova de normalitat Shapiro-Wilkoxon. IAM: infart agut de miocardi.

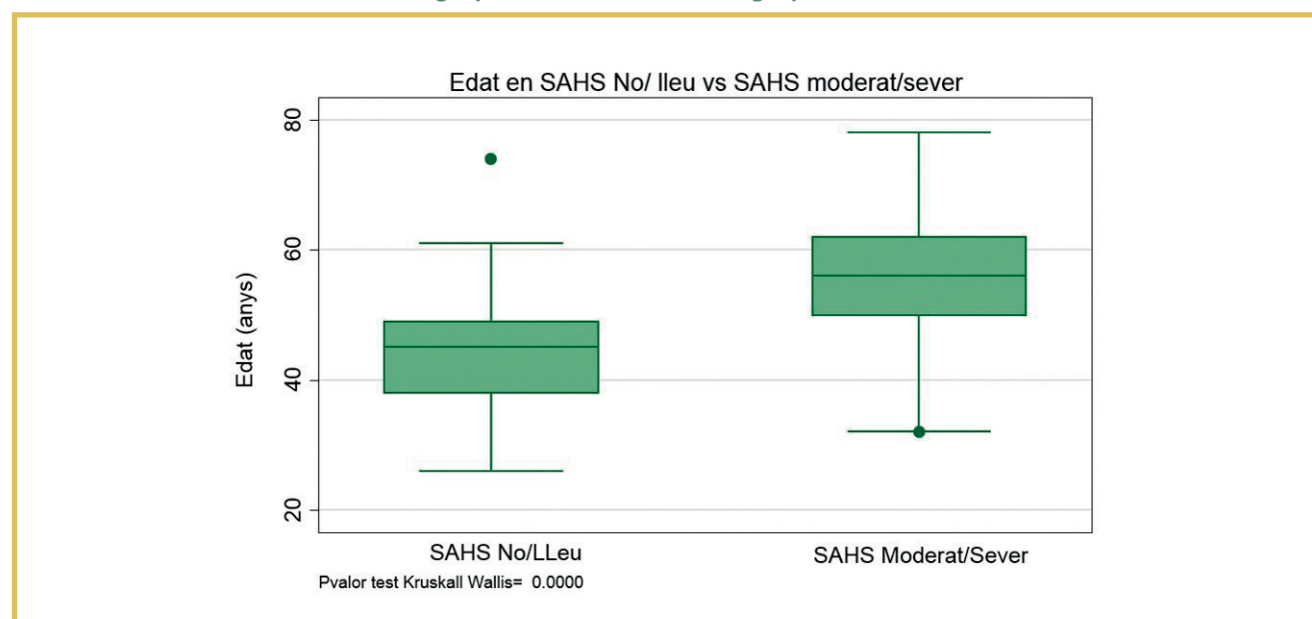
## Variabls oftalmològiques en el grup control (SAHS no/lleu) versus casos (SAHS moderat/sever)

### Variabls quantitatives: AV, PIO en diferents posicions, índex de CV i CFNR (OCT)

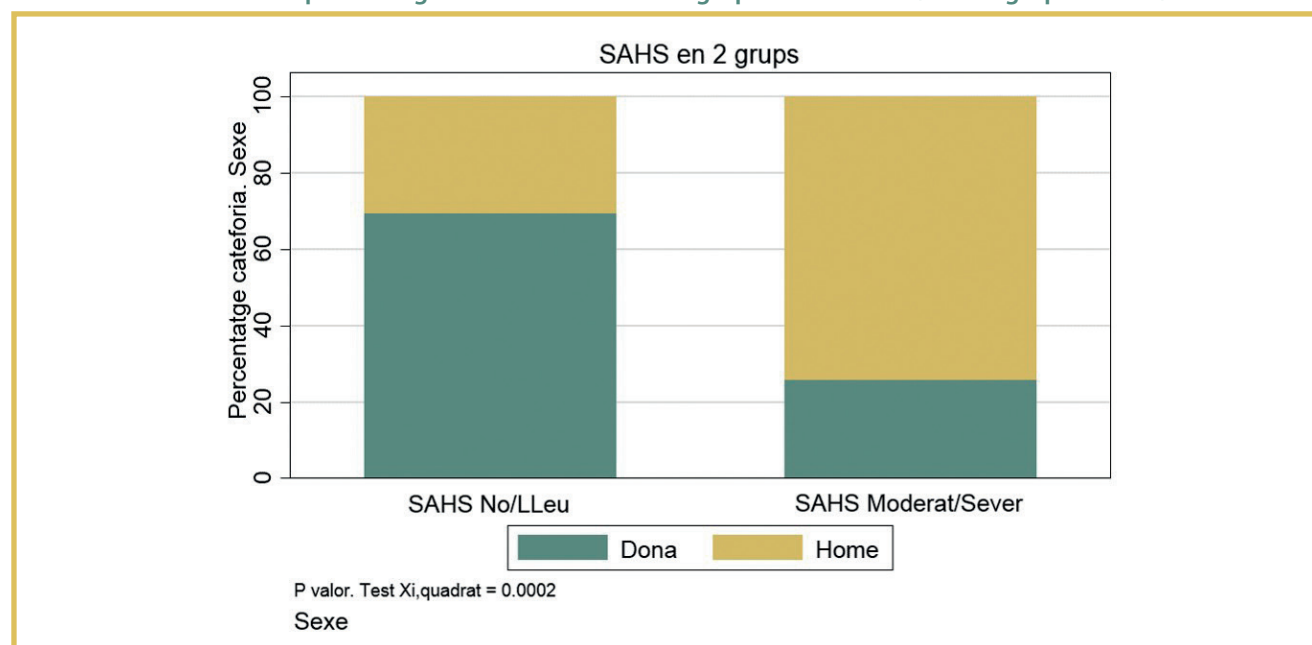
En quant a les variabls oftalmològiques contínues es va observar que la PIO en supí presentava diferèn-

cies entre els dos grups essent major en el grup SAHS moderat/sever, 19,80 mmHg de mitjana (SD de 3.83), respecte 17,8 mmHg de mitjana (SD de 3,89) en el grup SAHS no/lleu. La major diferència entre PIO en diferents posicions pels dos grups fou de PIO en decúbit lateral respecte PIO assegut sent de 6,47 mmHg (sd 3,73) en el grup SAHS moderat/greu i de 4,76 (SD 3,87) en el grup SAHS no /lleu. La menor diferència es va correspondre entre la PIO en decúbit i la PIO en supí, tot i que cap diferència va ser estadísticament significativa (Taula 8).

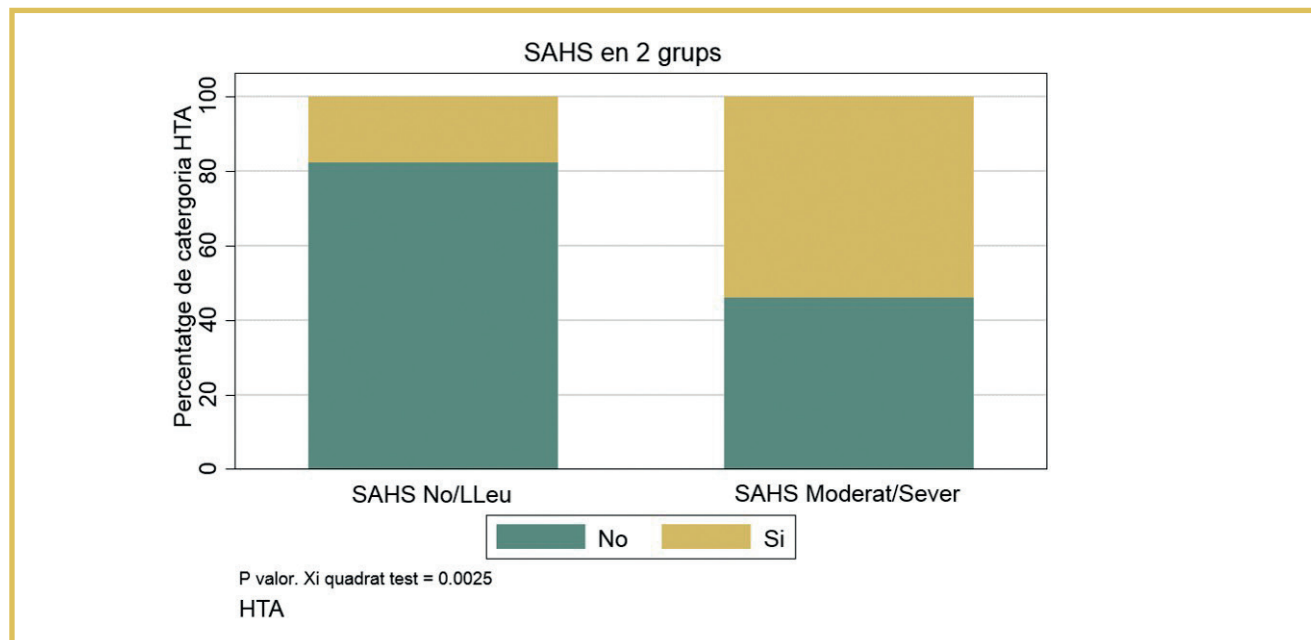
Gràfica 17. Distribució de l'edat en el grup SAHS moderat/sever i grup SAHS no/lleu.



Gràfica 18. Distribució del percentatge d'homes i dones en el grup SAHS moderat/sever i grup SAHS no/lleu.



Gràfica 19. Distribució del percentatge d'HTA en el grup SAHS moderat/sever i grup SAHS no/lleu.



Pel que fa a les mesures de la CFNR amb OCT, si bé la mesura de la CFNR del sector superior va presentar diferències entre els 4 subgrups de severitat de la SAHS (Taula 3), en agrupar la mostra en dos grups la mesura de CFNR per OCT no va presentar diferències ni en la mesura de mitjana de gruix ni en les mesures sectorials (Taula 8). El PSD del camp visual va demostrar diferències entre els dos grups sent major en el grup SAHS moderat sever respecte el grup SAHS no/lleu tot i que la diferència en el test de Mann-Withney no va ser significativa ( $p = 0,097$ ). Per la resta de variables oftalmològiques no hi va haver diferències entre els dos grups.

### Categoria de glaucoma i flaccidesa palpebral en els grups SAHS no/lleu i SAHS moderat/sever

La presentació de les diferents variables de glaucoma i la flaccidesa palpebral es presenten en la Taula 9. Vam observar que tan els criteris funcionals com estructurals de glaucoma van ser significativament més

prevalents en el grup SAHS moderat/sever respecte el grup SAHS no/lleu. El 12,9% (IC 95%, 12,11% ; 25,17%) dels ulls del grup SAHS moderat/sever presentaven sospita de dany estructural, respecte a cap ull del grup SAHS no/lleu ( $p = 0,002$ ). El 32% [ IC 95%, 24,88%; 40,77%) del grup SAHS moderat/sever presentava alteració del camp visual, respecte el 13% del grup SAHS no /lleu ( $p = 0,013$ ).

La PIO major a 21 mmHg en posició assegut, que defineix el criteri d'HTO no va presentar diferències estadístiques entre els dos grups. Trobant-se en un 2% (1/46) del grup SAHS no/lleu i un 9% (12/131) del grup SAHS moderat/sever amb una  $p = 0,102$ .

Analitzant els criteris d'anormalitat del camp visual entre els dos grups, SAHS no/lleu i SAHS moderat/sever observem en la Gràfica 20 que existien diferències entre els dos grups  $p = 0,0009$ . El grup SAHS moderat/sever presentava un major percentatge de CV que complien 3 criteris d'anormalitat. El percentatge de CV que complien 2 criteris d'anormalitat va ser semblant entre els dos grups i més freqüent el criteri d'anormalitat del PSD  $p < 5\%$  en el grup SAHS no/lleu.

Taula 8. Variables oftalmològiques en el grup SAHS no/lleu i SAHS moderat/sever.

N mitjana (sd) mediana [p25;p75]	Total	SAHS en 2 grups		p-valor T-Test	p-valor Mann- Whitney
		SAHS No/Lleu	Moderat/Sever		
Agudesia Visual	177 0,92 (0,12) 1 [8; 1]	46 0,93 (0,11) 1,00 [0,80; 1,00]	131 0,92 (0,13) 1,00 [0,80; 1,00]	0,475	0,412 <sup>1</sup>
Pressió intraocular	177 15,33 (3,27) 16 [13; 17]	46 14,83 (3,03) 14,00 [12,00; 16,00]	131 15,51 (3,35) 16,00 [14,00; 18,00]	0,223 <sup>1</sup>	0,110
Pressió intraocular supí	177 18,75 (3,87) 18 [16; 21]	46 17,83 (3,89) 18,00 [15,00; 20,00]	131 19,08 (3,83) 18,00 [16,00; 22,00]	0,059	0,030 <sup>1</sup>
Pressió intraocular decúbit lateral ull inferior	57 21,17 (4,68) 20 [18; 24]	21 19,76 (4,35) 20,00 [16,00; 22,00]	36 22,00 (4,74) 21,50 [18,00; 25,50]	0,082 <sup>1</sup>	0,108
Diferència PIO decúbit assegut		21 4,76 (3,87) 6,00 [3,00; 6,00]	36 6,47 (3,73) 6,00 [4,00; 8,00]	0,105 <sup>1</sup>	0,271
Diferència PIO supí-assegut		46 3,00 (2,53) 2,00 [2,00; 4,00]	131 3,56 (2,52) 4,00 [2,00; 5,00]	0,193 <sup>1</sup>	0,115
Diferència PIO decúbit-supí		21 1,86 (3,79) 2,00 [1,00; 4,00]	36 2,14 (3,24) 2,00 [0,00; 4,00]	0,767 <sup>1</sup>	0,586
Paquimetria	173 561,16 (37,11) 560 [539; 575]	44 561,77 (52,39) 555,00 [522,00; 582,50]	129 560,95 (30,48) 561,00 [544,00; 574,00]	0,900	0,360 <sup>1</sup>
MD CV	177 -1,74 (1,80) -1,45 [-2,98; -0,45]	46 -1,59 (1,59) -1,59 [-2,92; -0,66]	131 -1,80 (1,88) -1,33 [-3,03; -0,37]	0,506	0,919 <sup>1</sup>
PSD CV	177 2,18 (1,14) 1,83 [1,55; 2,39]	46 1,88 (0,61) 1,77 [1,39; 2,15]	131 2,30 (1,26) 1,88 [1,57; 2,59]	0,030	0,097 <sup>1</sup>
OCT AVG THICK	170 100,44 (10,11) 99,96 [93,28; 108,17]	45 99,82 (11,26) 98,32 [91,52; 107,92]	125 100,67 (9,70) 100,78 [93,80; 108,18]	0,630 <sup>1</sup>	0,420
OCT SUP AVG	170 126,70 (17,96) 127 [113; 138]	45 123,98 (17,90) 121,00 [110,00; 136,00]	125 127,69 (17,96) 128,00 [116,00; 139,00]	0,236 <sup>1</sup>	0,085
OCT INF AVG	170 124,82 (17,361) 125 [114; 137]	45 124,20 (18,69) 124,00 [112,00; 139,00]	125 125,06 (16,93) 126,00 [114,00; 137,00]	0,778 <sup>1</sup>	0,690
OCT tamany nervi	117 1,71 (0,20) 1,72 [1,57; 1,85]	36 1,70 (0,21) 1,71 [1,62; 1,84]	81 1,72 (0,20) 1,72 [1,57; 1,86]	0,650 <sup>1</sup>	0,878

<sup>1</sup>Test més adequat seguint la prova de normalitat Shapiro-Wilkxon; CV: camp visual, MD: Desviació mitjana del camp visual; PSD: desviació estàndard del patró del camp visual; OCT: Tomografia de coherència òptica; Avg Thickness: Gruix de la capa fibres nervioses retina (CFNR) peripapil·lar 360°; SUP Avg: Gruix de la CFNR del sector 90° superiors; INF avg: Gruix de la CFNR del sector 90° inferiors.

Taula 9. Categories de dany glaucomatós, estructural i funcional, HTO i de flaccidesa palpebral, en el grup SAHS no/lleu i SAHS moderat/sever.

N (% columna) [IC 95%]	SAHS en 2 grups		Total	p-valor Xi-quadrat
	No, Lleu	Moderat, Sever		
<b>Dany estructural</b>				
No	46 (100%) [.%; .%]	108 (82,44%) [75,69%; 88,53%]		0,002
Sí	0 (0%) [0,06%; 7,71%]	23 (12,99%) [12,11%; 25,17%]	23 (12,99%) [8,42%; 18,86%]	
<b>Dany funcional</b>				
No	40 (86,96%) [76,43%; 95,06%]	89 (67,94%) [60,02%; 75,82%]	129 (72,88%) [65,7%; 79,28%]	0,013
Sí	71 (13,04%) [6,34%; 26,26%]	42 (32,06%) [24,88%; 40,77%]	48 (27,12%) [20,72%; 34,3%]	
<b>HTO: PIO supí &gt;21 mmHg</b>				
No	45 (97,83%) [92,29%; 99,94%]	119 (91,67%) [84,99%; 94,77%]		0,102
Sí	1 (2,17%) [0,53%; 11,53%]	12 (9,16%) [5,79%; 15,9%]		
<b>Flaccidesa palpebral</b>				
No	17 (36,96%) [25,09%; 52,45%]	27 (20,93%) [14,93%; 28,97%]	44 (25,14%) [18,9%; 32,25%]	0,003
Lleu	21 (45,65%) [32,89%; 60,99%]	39 (30,23%) [23,16%; 38,94%]	60 (34,29%) [27,29%; 41,83%]	
Moderat	5 (10,87%) [4,94%; 23,57%]	35 (27,13%) [20,37%; 35,66%]	40 (22,86%) [16,86%; 29,8%]	
Greu (>1/2)	71 (65,2%) [2,42%; 17,9%]	28 (21,71%) [15,6%; 29,82%]	31 (17,71%) [12,36%; 24,19%]	
<b>Flaccidesa palpebral en 2 grups</b>				
No/lleu	38 (82,61%) [71,13%; 92,18%]	66 (51,16%) [42,97%; 60,06%]	104 (59,43%) [51,76%; 66,77%]	0,000
Moderat/greu	71 (17,39%) [9,36%; 31,42%]	63 (48,84%) [40,69%; 57,79%]	71 (40,57%) [33,23%; 48,24%]	

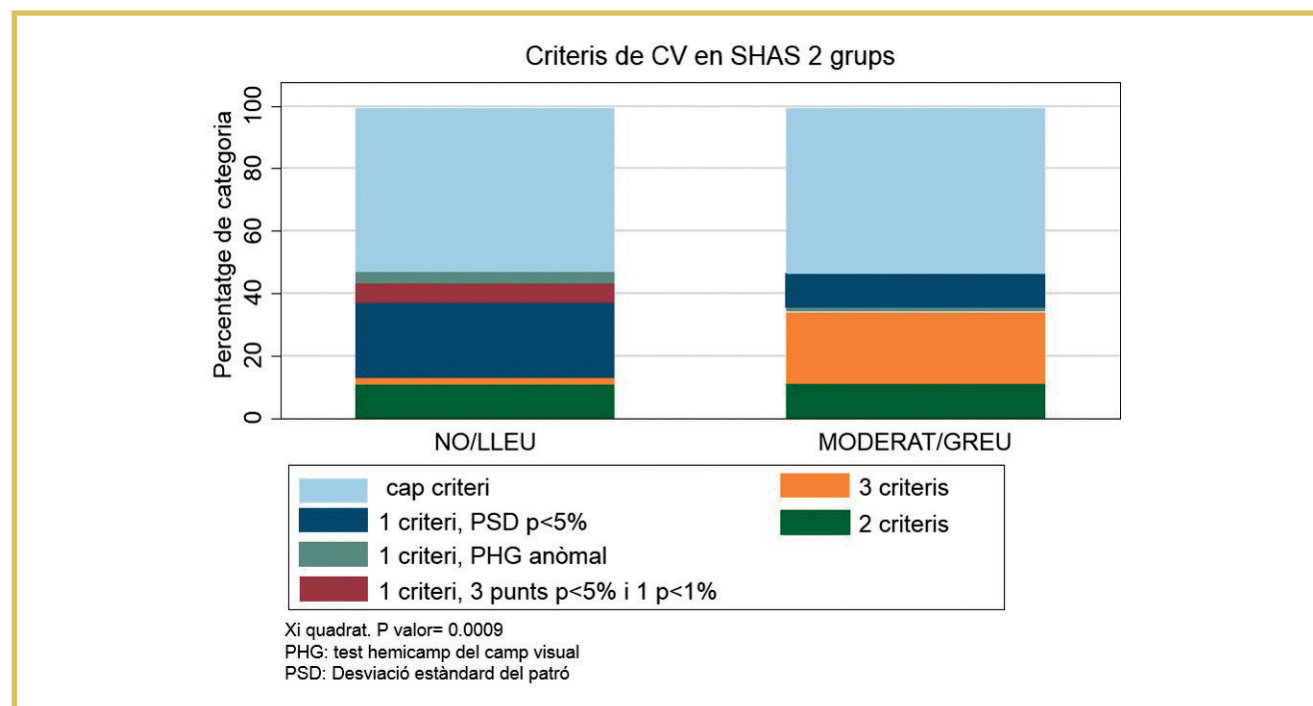
## Característiques dels pacients amb dany estructural

La sospita estructural es va definir a partir de l'estudi estereoscòpic de la papil·la per part de dos subespecialistes en glaucoma (MC, AC). De les 177 observacions

23 es van considerar compatibles amb glaucoma. Es va obtenir un índex de concordança de 96,72% amb un Índex Kappa de 0,851, desviació estàndard de 0,06. 95% interval de confiança (0.734 a 0.967) sobre un total de 177 observacions.

En la Taula 10 es resumeixen les característiques demogràfiques i les variables oftalmològiques dels pacients amb dany estructural.

Gràfica 20. Distribució dels criteris d'anormalitat del camp visual en el grup SAHS Moderat/Sever i grup SAHS No/Lleu.



En la Taula 10 s'observa que el grup amb dany estructural presentaven un major índex de IAH, sent pràcticament 51 de mitjana (sd 20,8), respecte el 32 de mitjana (sd 22.7) en el grup sense dany estructural. L'edat va ser significativament major en el grup amb dany estructural sent la mitjana de 57,6 anys (sd 8,9) respecte els 51,9 anys (sd 11.48) en el grup sense dany estructural. La PIO en posició assegut va ser estadísticament més alta en el grup amb dany estructural respecte en el grup sense dany, amb unes mitjanes respectives de 17,7 mmHg i 14,98 mmHg. Tant la PIO en posició decúbit supí com decúbit lateral va ser més alta en el grup amb dany estructural, amb mitjanes respectives de 20,35 i 22,22 mmHg, respecte el grup sense dany, mitjanes respectives de 18,51 i 20,98 mmHg; sense que arribessin a ser significatives les diferències entre ells (Taula 10).

En la Taula 11 es poden observar les diferències entre el grups dany estructural i no dany pel què fa a categories de dany funcional, severitat de SAHS i de flaccidesa palpebral.

Dels 23 ulls amb dany estructural 16 ulls presentaven dany funcional i estructural a la vegada, represen-

tant un 69% dels de dany estructural (IC 95%, 51.59%; 86.79%) (Taula 11). Un 12.99% (IC 95% 8.42%; 18.86%) del grup amb SAHS moderat/sever presentava dany estructural i un 12,03% (16/133) presentava dany funcional i estructural concomitant.

En dos ulls (de dos pacients) es van observar hemorràgies peripapil·lars no atribuïbles a desprendiment posterior de vitri, retinopatia diabètica o retinopatia hipertensiva. En els dos pacients l'hemorràgia es va localitzar en el quadrant temporal inferior de la papil·la.

En les Figures 6,7,8 i 9 s'observen papil·les classificades com a sospitoses en l'examen estereoscòpic (en el que es pot examinar la profunditat de l'excavació i les pèrdues de rodet neuroretinià).

## Estudi univariant i multivariant de les variables relacionades amb el dany estructural

Per detectar l'efecte de diferents variables exposició sobre la variable depenent, papil·la sospitosa de glaucoma, es va realitzar un test univariant, Taula 12.



Taula 10. Característiques demogràfiques i oftalmològiques del grup amb dany estructural.

N mitjana (sd) mediana [ p25;p75 ]	Dany estructural		p-valor T-Test	p-valor Mann-Whitney
	No	Si		
IAH	154 31,94 (22,78) 30,00 [14,00; 42,00]	23 50,96 (20,86) 47,00 [33,00; 60,00]	0,000	0,000 <sup>1</sup>
CT90	154 9,95 (16,43) 2,00 [0,00; 12,00]	23 20,26 (25,71) 11,00 [3,00; 31,00]	0,011	0,006 <sup>1</sup>
Índex massa corporal	154 33,70 (7,89) 33,00 [27,00; 38,00]	23 36,30 (4,79) 36,00 [33,00; 39,00]	0,126	0,032 <sup>1</sup>
Edat	154 51,94 (11,48) 51,50 [43,00; 59,00]	23 57,61 (8,95) 59,00 [52,00; 63,00]	0,025 <sup>1</sup>	0,012
OCT tamany nervi	102 1,71 (0,20) 1,71 [1,59; 1,85]	15 1,70 (0,20) 1,78 [1,48; 1,86]	0,814 <sup>1</sup>	0,948
Agudesa Visual	154 0,92 (0,12) 1,00 [0,80; 1,00]	23 0,95 (0,16) 1,00 [0,80; 1,00]	0,230	0,241 <sup>1</sup>
Pressió intraocular	154 14,98 (3,04) 15,00 [12,00; 16,00]	23 17,70 (3,85) 18,00 [16,00; 21,00]	0,000 <sup>1</sup>	0,001
Pressió intraocular supino	154 18,51 (3,73) 18,00 [16,00; 21,00]	23 20,35 (4,50) 18,00 [18,00; 22,00]	0,034	0,095 <sup>1</sup>
Pressió intraocular decúbit lateral	48 20,98 (4,58) 20,00 [18,00; 24,00]	9 22,22 (5,40) 22,00 [18,00; 25,00]	0,470 <sup>1</sup>	0,530
Paquimetria	150 561,59 (38,42) 560,00 [536,00; 577,00]	23 558,35 (27,69) 563,00 [550,00; 569,00]	0,697	0,909 <sup>1</sup>
MD CV	154 -1,46 (1,55) -1,21 [-2,55; -0,33]	23 -3,66 (2,26) -3,34 [-4,92; -1,85]	0,000	0,000 <sup>1</sup>
PSD CV	154 1,96 (0,73) 1,75 [1,47; 2,20]	23 3,73 (1,97) 3,32 [2,10; 5,09]	0,000	0,000 <sup>1</sup>
OCT AVG THICK	148 101,40 (9,78) 100,93 [93,94; 108,59]	22 94,00 (10,18) 94,24 [91,08; 101,65]	0,001 <sup>1</sup>	0,004
OCT SUP AVG	148 127,95 (17,53) 128,00 [114,50; 139,00]	22 118,36 (19,05) 121,00 [109,00; 129,00]	0,019 <sup>1</sup>	0,055
OCT INF AVG	148 126,18 (17,01) 126,00 [115,00; 138,00]	22 115,73 (17,35) 115,50 [105,00; 132,00]	0,008 <sup>1</sup>	0,013

<sup>1</sup>Test més adequat seguint la prova de normalitat Shapiro-Wilkxon; CV: camp visual; MD: Desviació mitjana del camp visual; PSD: Desviació estàndard del patró del camp visual; OCT: Tomografia de coherència òptica; Avg Thick: Gruix de la capa de fibres nervioses retina (CFNR) peripapil·lar 360°; SUP Avg: Gruix de la CFNR del sector 90° superiors; INF avg: Gruix de la CFNR del sector 90° inferiors.

Taula 11. Característiques del grup dany estructural respecte el de no dany per categories de dany funcional, severitat de SAHS, sexe i flaccidesa palpebral.

N (% columna) [IC 95%]	Dany estructural		Total	p-valor Chi-cuadrado
	No	Si		
<b>Dany funcional</b>				
No	122 (79,22%) [72,66%; 85,33%]	7 (30,43%) [16,38%; 52,92%]	129 (72,88%) [65,7%; 79,28%]	0,000
Si	32 (20,78%) [15,23%; 28,05%]	16 (69,57%) [51,59%; 86,79%]	48 (27,12%) [20,72%; 34,3%]	
<b>SAHS en 2 grups</b>				
No, lleu	46 (29,87%) [23,36%; 37,76%]	0 (0%) [0,11%; 14,82%]	46 (25,99%) [19,7%; 33,1%]	0,002
Moderat, sever	108 (70,13%) [62,92%; 77,23%]	23 (100%) [. % ; . % ]	131 (74,01%) [66,9%; 80,3%]	
<b>Sexe</b>				
Dona	62 (40,26%) [33,06%; 48,46%]	3 (13,04%) [4,95%; 33,59%]	65 (36,72%) [29,62%; 44,28%]	0,012
Home	92 (59,74%) [52,2%; 67,55%]	20 (86,96%) [71,96%; 97,22%]	112 (63,28%) [55,72%; 70,38%]	
<b>Flaccidesa palpebral</b>				
0	42 (27,63%) [21,29%; 35,46%]	2 (8,7%) [2,78%; 28,04%]	44 (25,14%) [18,9%; 32,25%]	0,207
Lleu	52 (34,21%) [27,33%; 42,33%]	8 (34,78%) [19,71%; 57,27%]	60 (34,29%) [27,29%; 41,83%]	
Moderat	33 (21,71%) [16,02%; 29,12%]	7 (30,43%) [16,38%; 52,92%]	40 (22,86%) [16,86%; 29,8%]	
Greu (>1/2)	25 (16,45%) [11,49%; 23,31%]	6 (26,09%) [13,21%; 48,41%]	31 (17,71%) [12,36%; 24,19%]	
<b>Flaccidesa palpebral en 2 grups</b>				
No/lleu	94 (61,84%) [54,29%; 69,59%]	10 (43,48%) [26,82%; 65,51%]	104 (59,43%) [51,76%; 66,77%]	0,095
Moderat/greu	58 (38,16%) [31,03%; 46,38%]	13 (56,52%) [38,54%; 76,81%]	71 (40,57%) [33,23%; 48,24%]	

Posteriorment, per detectar el pes individual de cada variable exposició sobre el risc de determinar una papil·la sospitosa de glaucoma, es va realitzar un test multivariant, Taula 13.

En el test univariant (Taula 12) es va considerar l'IAH, l'edat, el sexe, l'IMC i la PIO com a variables que

podrien influir en la categorització de sospita de dany papil·lar. Els resultats van ser que totes les variables aportaven risc de dany estructural excepte l'IMC.

Per conèixer el risc individual de cada variable i evitar la possible confusió degut a l'associació entre elles es va realitzar un test multivariant, desestimant l'IMC.

Figura 6. Retinografia de papil·la amb sospita de dany estructural.



S'observa la reducció de l'anell temporal inferior amb canvi de la curvatura vascular i una disminució de l'anell temporal que es pot evidenciar en aquesta imatge amb la incurvació dels vasos temporals.

Figura 7. Retinografia de papil·la amb sospita de dany estructural.



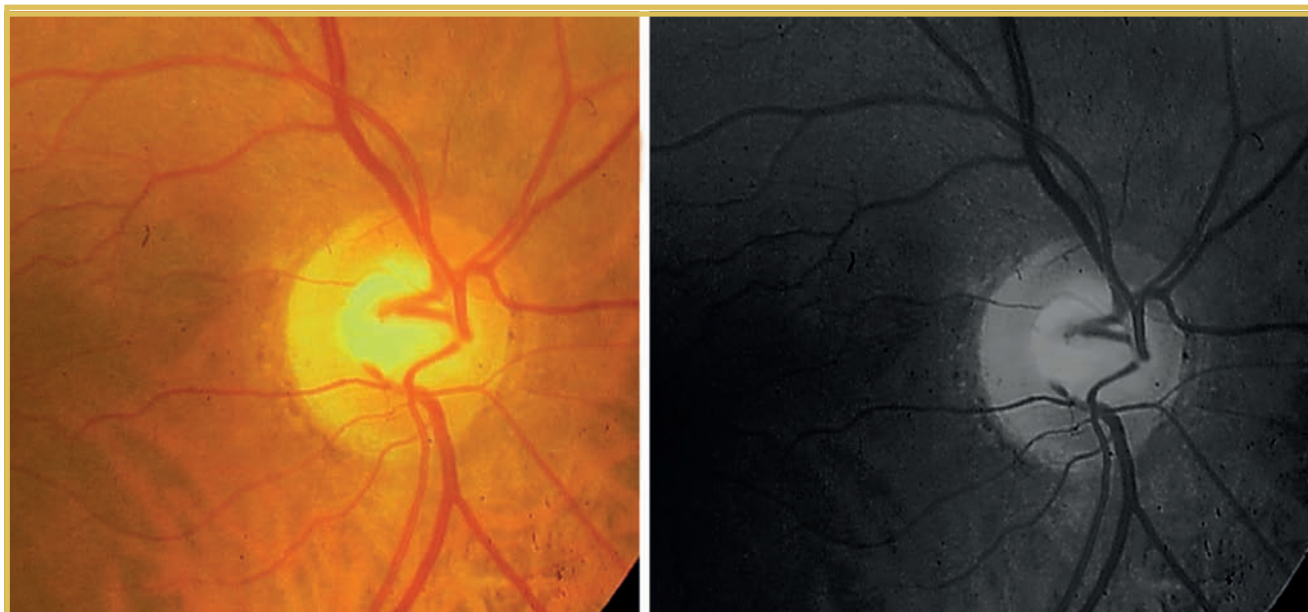
S'observa la reducció de l'anell temporal, més marcat temporal superior. Són visibles els septes i l'estructura porosa de la làmina cribosa.

**En la anàlisi multivariant es va observar que tant l'edat, com la PIO, com l'IAH eren variables independents pel risc de presentar dany estructural.**

**L'IAH va presentar un OR de 1,03 (IC 95% 1,01; 1,05) i la PIO (posició assegut) va presentar un OR de 1,25 (IC95% 1,02; 1,48).** Cada increment d'un punt del IAH comportaria un augment del risc del 3%

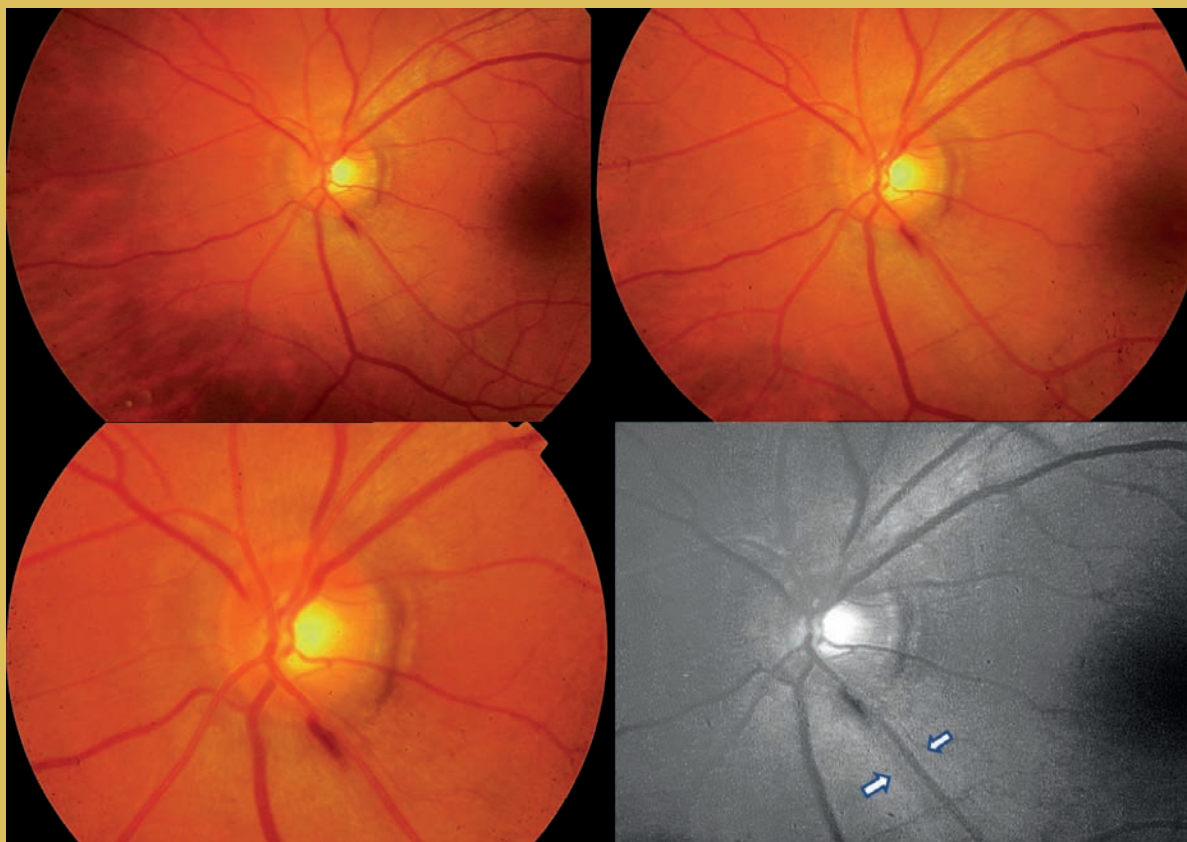
de presentar una papil·la sospitosa de glaucoma, per tant, per cada increment de 10 punts d'IAH augmentaria un 30% el risc de presentar dany estructural. Pel què fa la PIO per cada mmHg d'augment de la PIO hi hauria un increment del 23% de risc de presentar papil·la sospitosa de glaucoma. Pel què fa a l'edat l'índex de confiança del 95% incloïa el 1, pel què aquesta associació positiva perdria pes.

**Figura 8. Retinografia de papil·la amb sospita de dany estructural.**



S'observa una hemorràgia peripapil·lar en estella en l'anell neuroretinià inferior a les 19h. En la zona temporal superior s'observava en estereoscòpia una disminució del anell neuroretinià.

**Figura 9. Retinografia de papil·la amb sospita de dany estructural.**



No hi havia aprimaments apreciables en el rodet. S'observa una hemorràgia peripapil·lar en estella entre les 17 i 18 h. En la modificació de la imatge digital (saturació del 0% i augment del contrast) és possible evidenciar millor la pèrdua focal de CFNR (entre fletxes blanques).



Taula 12. Anàlisi univariant dels factors de risc per la sospita de dany estructural.

Variable		OR	(95%CI)	p-vàlua
IAH		1,03	(1,02; 1,05)	0,0002
Edat		1,05	(1,01; 1,09)	0,0189
Sexe	Dona	1		0,0225
	Home	4,49	(1,24;16,32)	
Índex massa corporal		1,04	(1,00; 1,09)	0,0778
Pressió intraocular		1,29	(1,06; 1,57)	0,0122

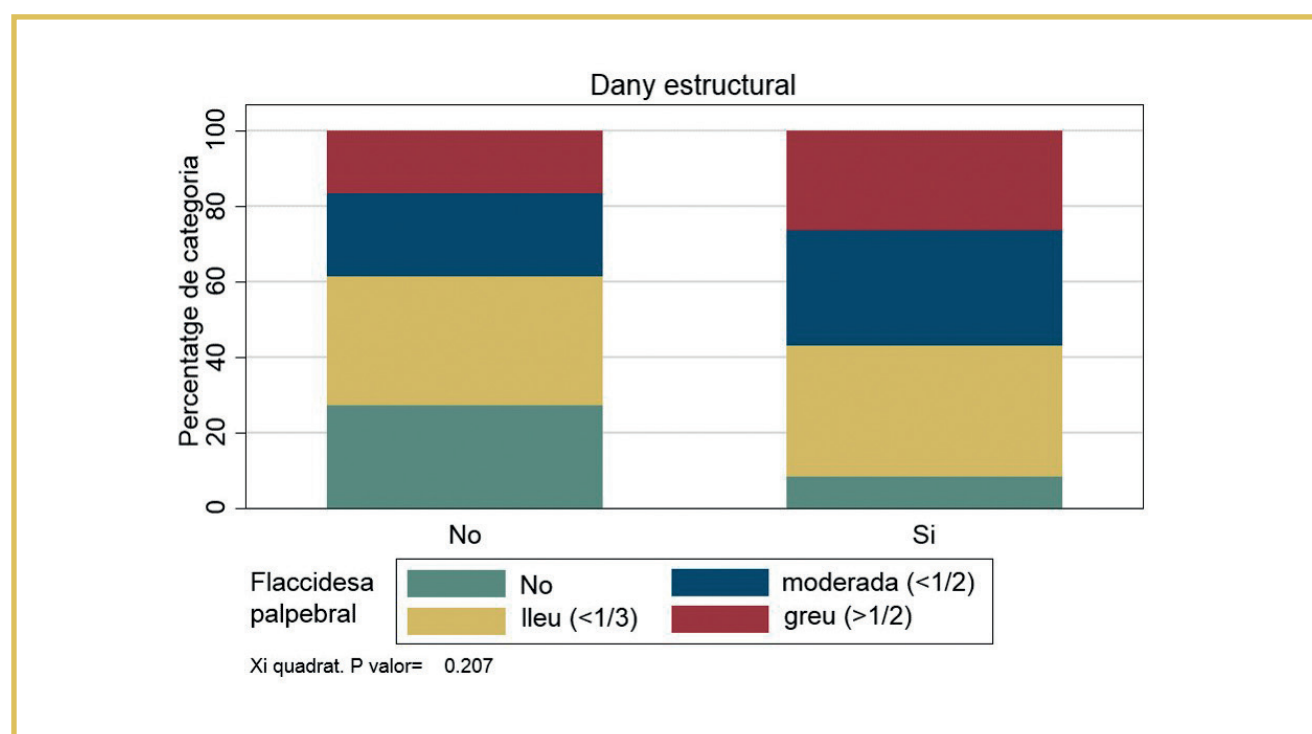
Variable depenent sospita de dany estructural. N=177.

Taula 13. Anàlisi multivariant dels factors de risc per la sospita de dany estructural.

Variable		OR	(95%CI)	p-vàlua
IAH		1,03	(1,01; 1,05)	0,0051
Edat		1,05	(1,01; 1,09)	0,0370
Sexe	Dona	1		0,1584
	Home	2,63	(0,69;10,04)	
Pressió intraocular		1,23	(1,02; 1,48)	0,0322

Variable depenent sospita de dany estructural. N=177.

Gràfica 21. Distribució de la flaccidesa palpebral, en 4 categories de severitat, en el grup amb dany glaucomatós (papil·la sospitosa) i en el grup sense dany glaucomatós.



## Relació entre la flaccidesa palpebral i el dany estructural

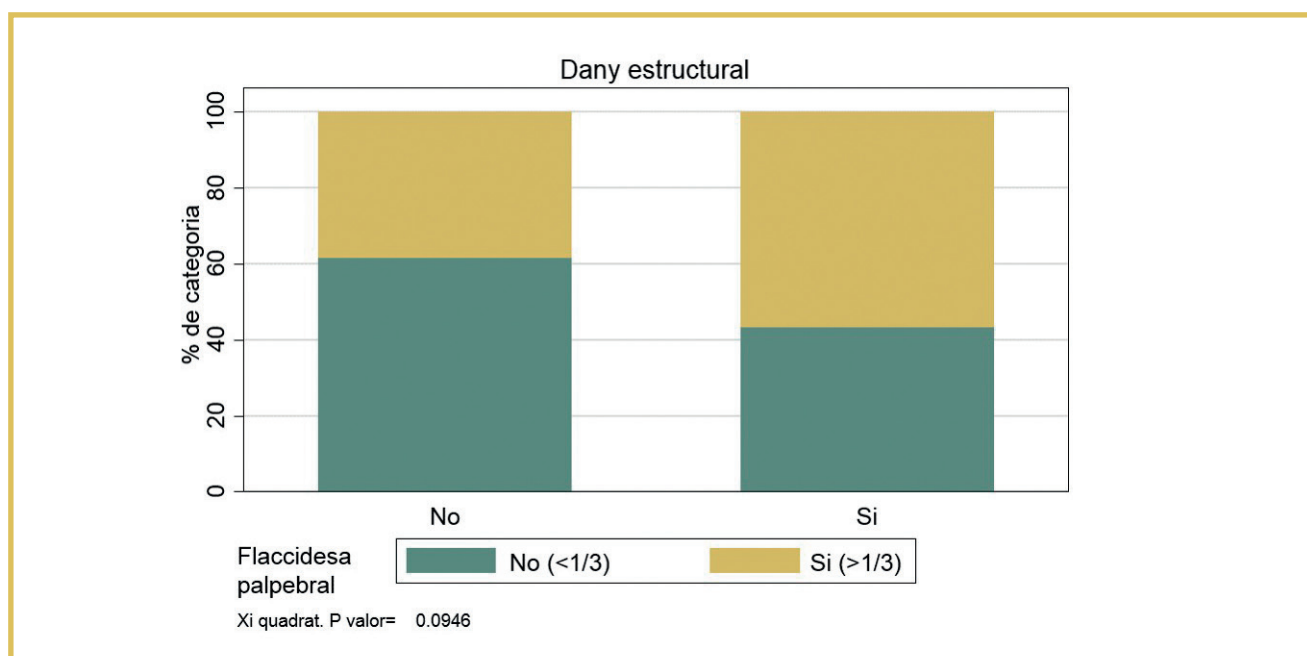
El grup amb dany estructural presentava un 56%, (IC 95% 38.54% ; 76.81%) de flaccidesa palpebral (més d' 1/3 de la conjuntiva tarsal superior visible

amb tracció manual amb el polze) respecte el grup sense lesió papil·lar sospitosa de glaucoma. En aquest grup es presentava la flaccidesa palpebral en el 38,1% (IC 95% 31.03% ; 46.38% ); Les diferències entre grups no van ser estadísticament significatives (Taula 14).

Taula 14. Presència de flaccidesa palpebral en el grup amb dany estructural.

N (% columna) [ IC 95% ]	Dany estructural		Total	p-valor Khi-quadrat
	No	Si		
<b>Flaccidesa palpebral en categories</b>				
No	42 (27,63%) [21,29%; 35,46%]	2 (8,7%) [2,78%; 28,04%]	44 (25,14%) [18,9%; 32,25%]	0,207
Lleu (<1/3)	52 (34,21%) [27,33%; 42,33%]	8 (34,78%) [19,71%; 57,27%]	60 (34,29%) [27,29%; 41,83%]	
Moderat (> 1/3 <1/2)	33 (21,71%) [16,02%; 29,12%]	7 (30,43%) [16,38%; 52,92%]	40 (22,86%) [16,86%; 29,8%]	
Greu (>1/2)	25 (16,45%) [11,49%; 23,31%]	6 (26,09%) [13,21%; 48,41%]	31 (17,71%) [12,36%; 24,19%]	
<b>Flaccidesa palpebral No/Sí</b>				
No (<1/3)	94 (61,84%) [54,29%; 69,59%]	10 (43,48%) [26,82%; 65,51%]	104 (59,43%) [51,76%; 66,77%]	0,095
Sí (>1/3)	58 (38,16%) [31,03%; 46,38%]	13 (56,52%) [38,54%; 76,81%]	71 (40,57%) [33,23%; 48,24%]	

Gràfica 22. Distribució de la flaccidesa palpebral, en 2 categories de severitat, en el grup amb dany glaucomatós (papil·la sospitosa) i en el grup sense dany glaucomatós.



Es va observar en el grup amb sospita estructural un major percentatge d'ulls amb flaccidesa greu i un menor percentatge d'ulls sense flaccidesa (Gràfica 21).

Al agrupar les categories de flaccidesa en dos grups, considerant flaccidesa quan més d'un terç de la conjuntiva tarsal superior s'exposava amb la tracció manual, es va observar un percentatge major de flaccidesa en el grup amb sospita de dany papil·lar glaucomatós, si bé la diferència no va ser estadísticament significativa ( $p = 0,094$ ), Gràfica 22.

## Característiques del dany funcional

En la Taula 15 es descriuen les característiques dels pacients amb dany funcional pel què fa a severitat de la SAHS, del dany estructural, del sexe i de la flaccidesa palpebral.

Es va observar que el 68,9% dels ulls amb dany funcional presentaven un IAH major de 15. Un 33% dels

**Taula 15. Característiques del grup dany funcional respecte el de no dany per categories de dany estructural, severitat de SAHS, sexe i flaccidesa palpebral.**

N (% columna) [IC 95%]	Dany funcional		Total	p-valor Chi-quadrada
	No	Si		
<b>Dany estructural</b>				
No	122 (94,57%) [90,15%; 97,79%]	32 (66,67%) [53,75%; 79,6%]	154 (87,01%) [81,14%; 91,58%]	0,000
Sí	7 (5,43%) [2,72%; 10,86%]	16 (33,33%) [22,16%; 48,41%]	23 (12,99%) [8,42%; 18,86%]	
<b>SAHS en 2 grups</b>				
No, lleu	40 (31,01%) [23,87%; 39,75%]	6 (12,5%) [6,07%; 25,25%]	46 (25,99%) [19,7%; 33,1%]	0,013
Moderat, sever	131 (74,01%) [66,9%; 80,3%]	89 (68,99%) [61,06%; 76,84%]	42 (87,5%) [77,34%; 95,27%]	
<b>Sexe</b>				
Dona	49 (37,98%) [30,31%; 46,95%]	16 (33,33%) [22,16%; 48,41%]	65 (36,72%) [29,62%; 44,28%]	0,568
Home	80 (62,02%) [53,84%; 70,41%]	32 (66,67%) [53,75%; 79,6%]	112 (63,28%) [55,72%; 70,38%]	
<b>Flaccidesa palpebral</b>				
No	81 (63,28%) [55,11%; 71,62%]	23 (48,94%) [36,06%; 63,94%]	104 (59,43%) [51,76%; 66,77%]	0,087
Sí	47 (36,72%) [29,1%; 45,69%]	24 (51,06%) [38,08%; 65,92%]	71 (40,57%) [33,23%; 48,24%]	



ulls amb dany funcional presentaven dany estructural i el 94% dels que no presentaven dany funcional tampoc en presentaven d'estructural, sent la diferència entre grups estadísticament significativa ( $p = 0,013$ ) (Taula 15). No es va trobar relació entre CV anòmal i flaccidesa palpebral o sexe.

## Altres manifestacions no glaucomatoses

### NOIA-NA, papil·ledema

No es van observar edemes de papil·la ni hemorràgies papil·lars a part dels dos ulls amb una hemorràgia peripapil·lar en estella característica de glaucoma.

### Estries angioides

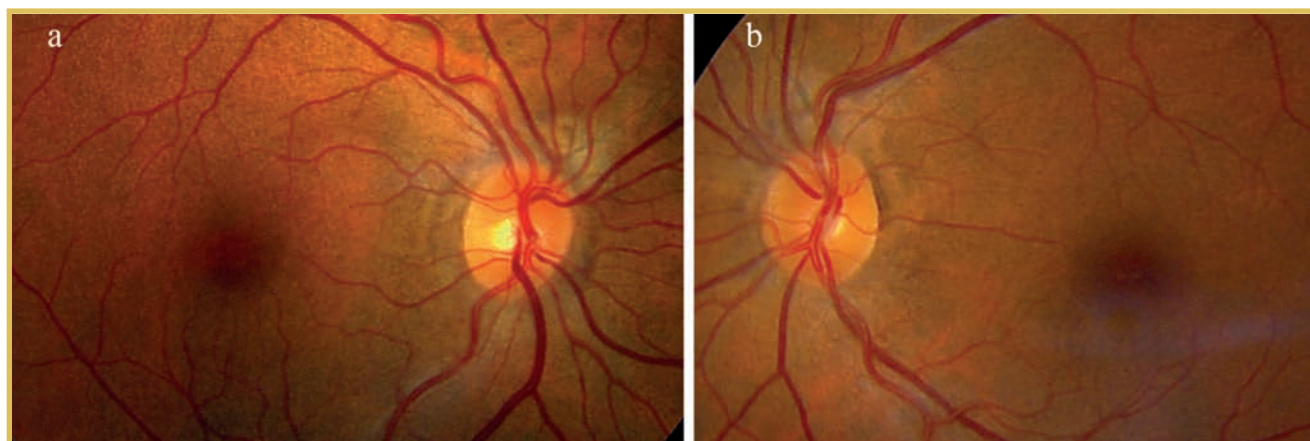
En 6 ulls es van trobar estries angioides representant un 3,38 % de tota la mostra. Aquests pacients, dos

homes i una dona, presentaven un IAH de 33, 35 i 43, corresponent a la classificació de SAHS severa (IAH>30). Representaven el 6,1% (3/49) de les SAHS severes i el 3,2% (3/92) de la mostra en general. En les Figures 10,11 i 12 s'observen les retinografies d'aquests pacients.

Es van remetre al servei de dermatologia per descartar pseudoxantoma elàstic i/o una altra afectació cutània del teixit connectiu que pogués estar-hi associada. L'exploració del tegument cutani va descartar la presència d'alteracions. En els 3 pacients es va realitzar una biòpsia cutània per descartar lesions microscòpiques. L'estudi histològic amb tinció de hematoxilina-eosina i amb tinció de Von Kossa no va observar degeneració ni calcificació de les fibres elàstiques de la dermis mitja i profunda.

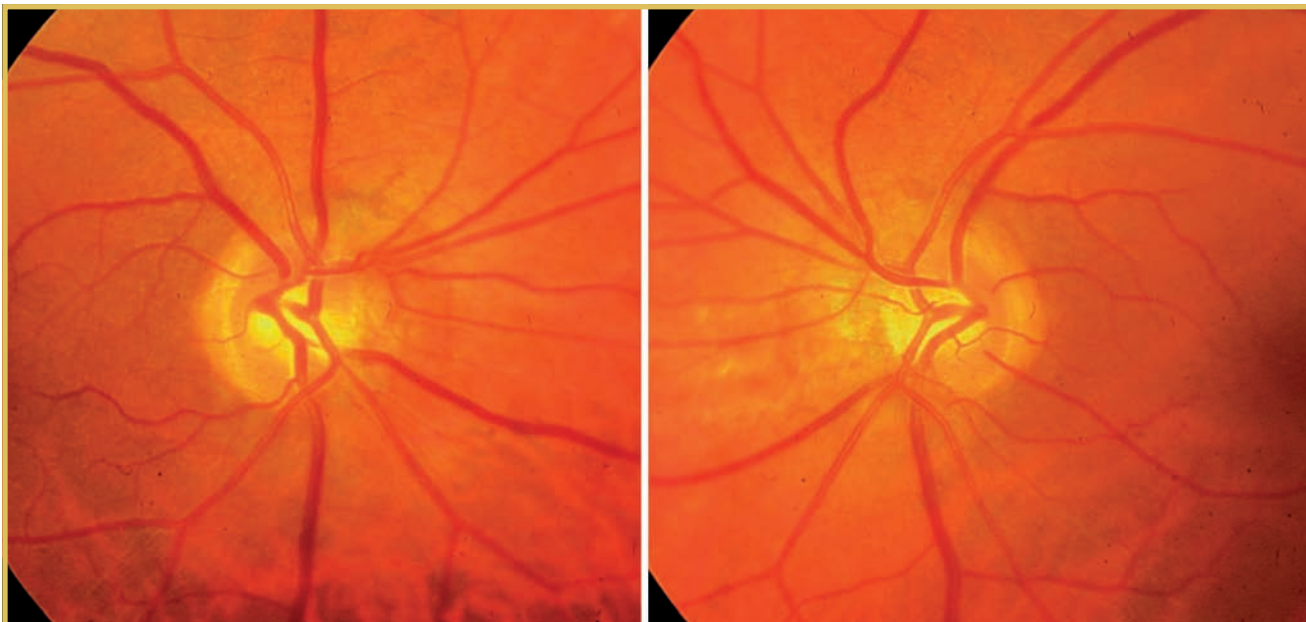
La pacient de la Figura 12, 4 anys posteriors a la detecció de les estries va presentar una hemorràgia macular secundària a membrana neovascular subretiniana en l'ull esquerre i alteració EPR (canvis atròfics) en la màcula de l'ull dret (Figura 13).

**Figura 10. Retinografia bilateral d'un pacient amb SAHS sever i estries angioides peripapil·lars bilaterals.**



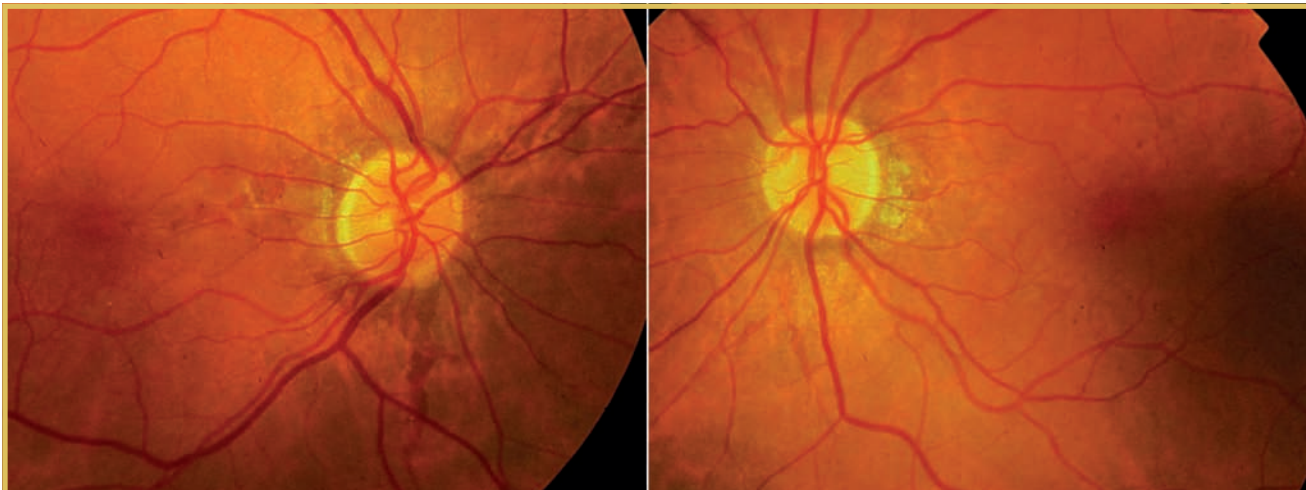
S'observen les estries angioides en el sector temporal, nasal i superior peripapil·lar d'ambdós ulls. Les papil·les no presentaven criteris de sospita estructural de glaucoma.

**Figura 11. Retinografia bilateral d'un pacient amb SAHS sever i estries angioides peripapil·lar bilaterals.**



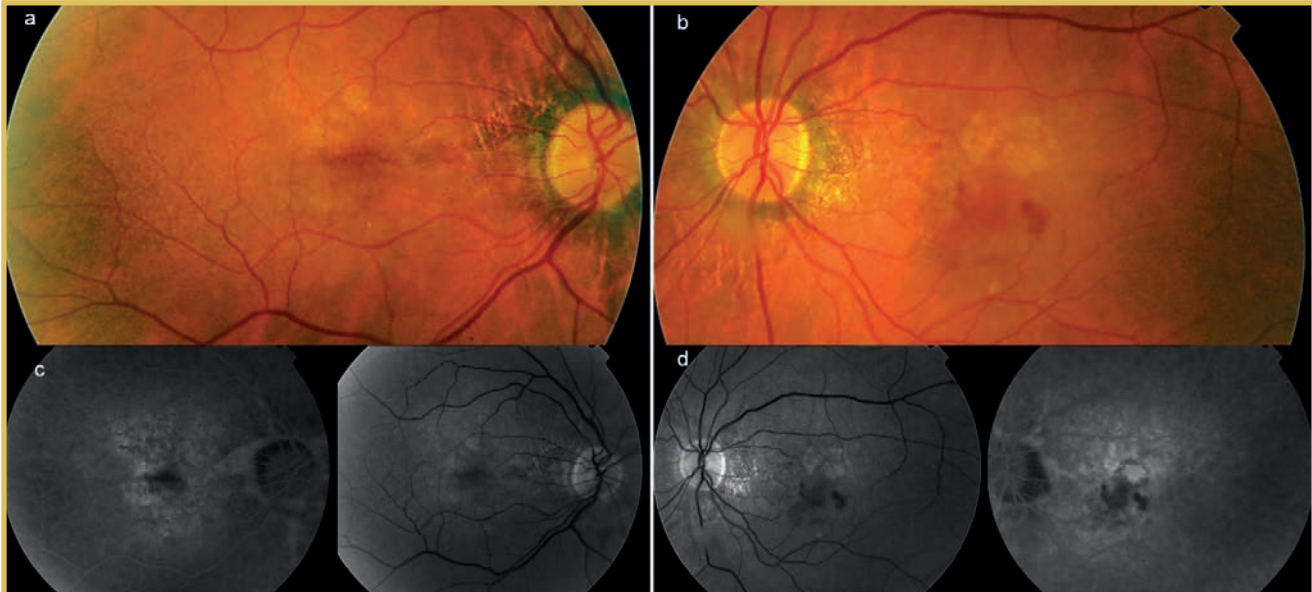
Les estries són simètriques en els dos ulls, visibles en el sector nasal i superior rodejant la papil·la. Les papil·les, lleument obliqües, amb una excavació que no presentaven criteris de sospita de glaucoma.

**Figura 12. Retinografia d'una pacient amb SAHS sever amb estries angioides bilaterals.**



Les estries circumval·len les papil·les i s'extenen radialment. Les papil·les no van presentar criteris de sospita de glaucoma.

**Figura 13.** Retinografia i angiografia de la pacient de la Figura 12 que va desenvolupar una membrana neovascular retiniana secundària a les estries angioides.



**Figura 13a.** Estries i alteracions EPR macular ull dret. **13b.** Estries i hemorràgia macular i canvis en el EPR. **13c.** Angiografia de l'ull dret on no s'evidencia membrana neovascular, hi ha alteració del EPR. **13d.** Angiografia de l'ull esquerre on s'evidencia la membrana neovascular subretiniana.

# Discussió

## Estudi de les variables del glaucoma en la SAHS

Els estudis que busquen relació entre la SAHS i el glaucoma utilitzen diferents criteris diagnòstics que fan que no sigui possible una comparació directa. En la Taula 16 es descriuen els principals estudis que avaluen aquesta relació, els seus criteris i els resultats més destacats. En general, el disseny més habitual és el de tall transversal o de casos i controls, si bé hi ha estudis retrospectius amb una mostra molt àmplia basats en bases de dades. Pel que fa als criteris diagnòstics de la SAHS en la majoria d'estudis es basa en la polisomnografia<sup>176-179,188</sup>, si bé alguns estudis utilitzen criteris menys rigorosos com el registre cardiorespiratori nocturn<sup>181</sup> o bé els codis ICD-9 de bases de dades<sup>193,220</sup>. El diagnòstic i la severitat de la SAHS ve determinat per l'IAH si bé hi ha discrepàncies entre els estudis en el tall entre SAHS i no SAHS, i les repercussions patològiques de la SAHS lleu. En el nostre cas el diagnòstic de la SAHS es va realitzar amb una polisomnografia completa, seguint els criteris més habituals de classificació<sup>9-11,219</sup>: No SAHS (IAH <5), SAHS lleu (IAH ≥5 <15), SAHS moderada (IAH ≥15-≤30) i SAHS severa (IAH >30). Quan va ser necessari la divisió en 2 subgrups es va considerar el punt de tall en IAH de 15 tenint en compte la presència comprovada de risc cardiovascular en els pacients amb SAHS amb IAH >15<sup>17,18,80</sup> i la controvèrsia del tall diagnòstic a IAH de 5<sup>12</sup>.

Referent als criteris de glaucoma en la majoria d'estudis es té en compte el criteri de l'expert per la valoració de glaucoma establert, en el que s'associa alteració papil·lar i la seva correspondència en el camp visual. O bé es busca exclusivament una alteració estructural mitjançant la mesura de la CFNR per OCT. En el nostre estudi es van analitzar els diferents aspectes del dany glaucomatós: PIO, dany estructural i funcional. Per tal de poder realitzar un diagnòstic de sospita, més habitual en el diagnòstic precoç que no el diagnòstic de certesa. L'estudi dels diferents aspectes del glaucoma permet comprendre millor les característiques glaucomatoses que presenten aquests pacients.

## La PIO, el principal factor de risc del glaucoma

En el nostre estudi la mitjana de PIO en posició assegut no fou diferent entre els grup SAHS no lleu i el grup SAHS moderat/sever sent el valor mig per sota de 21 mmHg amb una paquimetria dins la normalitat. Es va observar una tendència a la relació positiva entre la PIO i la severitat de la SAHS (IAH); si bé no va ser estadísticament significativa (correlació Spearman  $r = 0,145$ ;  $p = 0,0532$ ). Els resultats descrits fins ara a



la literatura, respecte la relació entre la PIO i la SAHS no són concordants. Mojon *et al*<sup>176</sup>, en un estudi en el que van fer la mitjana de la PIO entre els dos ulls, van correlacionar la PIO amb la severitat de la SAHS de manera positiva; no van descriure la PIO mitjana dels dos grups. Karakucuck *et al*<sup>179</sup> van trobar diferències significatives entre la PIO en la SAHS lleu (mitjana de PIO de 10,5 mmHg) i la SAHS severa (mitjana de PIO de 14,5 mmHg). No detallen amb quin mètode es va prendre la PIO. Van observar una relació positiva entre la PIO i l'IAH,  $r = 0,42$  i estadísticament significativa. Hem de tenir en compte que en grup control van considerar un criteri d'exclusió pacients amb PIO >21 mmHg, pel què hi podia haver un baix de selecció que influís en els resultats. Sergi *et al*<sup>177</sup> també van observar una relació positiva de la PIO amb l'IAH, sent la mitjana de la PIO pels dos ulls per sota 21 mmHg, pel que van considerar que el glaucoma era de tipus normotensiu (GNT). No es detalla amb quin mètode es va prendre la PIO i el fet de fer una mitjana de la PIO entre els dos ulls pot evitar la detecció d'hipertensions monoculars. Xin *et al*<sup>221</sup> van descriure la PIO en posició assegut segons la severitat de SAHS en els 4 grups estàndards (no, lleu, moderat i sever), i van observar una diferència estadísticament significativa entre la mitjana de PIO en el grup control, no SAHS, 14 mmHg i en el grup SAHS sever (16,7 mmHg); no es va observar una diferència significativa entre els grups moderat i sever.

Tanmateix, en d'altres estudis no es troba la relació entre la PIO i l'IAH. Lin PW<sup>188</sup> amb tonometria de Perkins, no va observar diferència entre la PIO en IAH major a 30 (SAHS sever) respecte al grup control. Muniesa<sup>181</sup> no va trobar correlació entre l'IAH i la PIO. Bendel *et al*<sup>178</sup> tot i observar una elevada prevalença de glaucoma en 100 pacients amb IAH >15, no van trobar relació entre la PIO i l'IAH, amb PIO tant en el grup amb glaucoma, com sense glaucoma, per sota 21 mmHg. Hem de tenir en compte que en aquest estudi no hi havia pacients amb SAHS lleu o sense SAHS pel què dificulta poder trobar relacions entre la PIO i l'IAH. Geyer<sup>190</sup> en un estudi sobre 228 pacients amb SAHS (RDI > 10) no va detectar relació del IAH amb la PIO, si bé els criteris de definició de glaucoma són clars s'utilitzava una base de dades com a plataforma d'elecció dels candidats pel què no sabem quants estaven en tractament de la SAHS amb CPAP, fet que podria alterar els resultats.

En tots aquests estudis, quan es detalla la PIO, aquesta es troba dins els límits de la normalitat. En el nostre estudi, pel què fa al criteri clínic d'HTO per pressions majors a 21 mmHg en posició assegut no vam observar diferències estadístiques entre els grups SAHS no/leu i SAHS moderat/sever si bé la prevalença en el primer grup va ser del 2% i del 9% en el segon. Clínicament podríem plantejar-nos considerar la diferència com a significativa. Hem de tenir en compte que el percentatge d'hipertensos oculars es descriu entre el 4 i el 9% en pacients majors de 40 anys<sup>222</sup>.

Podem concloure com a resultats del nostre estudi en relació a la PIO, que la PIO mitjana en els pacients amb SAHS es trobava dins el rang de la normalitat, tot i que hi havia un percentatge més elevat de pacients amb HTO (>21 mmHg) en el grup SAHS moderat/sever. Que existia una tendència a la relació positiva de la PIO en posició assegut amb l'IAH, però que era lleu, trobant-se discrepàncies en els diferents estudis descrits. Una explicació possible a l'augment de la PIO podria ser el dany oxidatiu a nivell de la malla trabecular que podria ser secundari i/o relacionat amb la severitat de la SAHS i que podria contribuir a una disminució del flux de sortida de l'humor aquós per la via convencional en aquest pacients.

## PIO en decúbit supí

Es coneix que l'augment de PIO en decúbit supí es produeix tant en pacients sans com glaucomatosos; i que l'augment és major en pacients amb glaucoma primari d'angle obert, HTO o GNT respecte a pacients normals<sup>223,224</sup>. S'ha descrit una major PIO nocturna associada a defectes papil·lars concèntrics en pacients amb glaucoma<sup>225</sup> i un major risc de progressió de glaucoma normotensiu en pacients amb un major increment de PIO en decúbit supí; observant-se una relació entre la PIO supí i l'índex MD del CV<sup>169</sup>. S'ha descrit en pacients joves sans un increment de 4mmHg en passar de posició assegut a estirat tant en comprovacions de dia com de nit, sent lleugerament la PIO més baixa en el decúbit supí nocturn (17,8 mmHg) respecte al supí diürn (18,9 mmHg)<sup>168</sup>.

Taula 16. Estudis investigant la relació entre la SAHS i el glaucoma.

Sèrie	Disseny de l'estudi (n pacients)	Criteris SAHS
Mojon <i>et al</i> <sup>176</sup> . 1999	Tall transversal (114)	69 pacients consecutius estudi SAHS. SAHS RDI >10
Sergi <i>et al</i> <sup>177</sup> . 2007	Cas-control (94)	50 SAHS (IAH > 10) 40 controls (PIO <21 mmHg)
Bendel <i>et al</i> <sup>178</sup> . 2008	tall transversal (100)	100 SAHS consecutius IAH > 15
Karakucuk <i>et al</i> <sup>179</sup> . 2008	Cas control (56)	31 IAH >5 25 controls (aparellats per edat i sexe) PIO <21
Lin PW <i>et al</i> <sup>188</sup> . 2011	Cas control (127)	105 SAHS (2 grups IAH <15 i >15 IAH)
Lin CC <i>et al</i> <sup>220</sup> . 2013	Retrospectiu, cas-control (7.084)	1.012 SAHS / 7.072 controls 22 controls
Bilgin <i>et al</i> <sup>174</sup> . 2014	Cas control (48)	GNT 24 vs 24 controls aparellats per edat i sexe
Geyer <i>et al</i> <sup>190</sup> . 2003	Tall transversal (228)	228 SAHS (RDI >10)
Muniesa <i>et al</i> <sup>181</sup> . 2013	Tall transversal (157)	75 SAHS no <i>Floppy eye</i> / 52 SAHS amb <i>floppy eye</i>
Aptel F. <i>et al</i> <sup>193</sup> . 2014	Prospectiu multicèntric	6754 SAHS >15 i 2.826 no SAHS IAH <15
Wu X <i>et al</i> <sup>189</sup> . 2015	Metanàlisis	12 estudis 36.909 pacients
Castany <i>et al</i> (unpublished data)	Tall transversal (92)	92 px sospita de SAHS estudi grups IAH >15 IAH ≤15



Críteris oftalmològics	% Glaucoma	Resultats destacats
CV octopus. mitjana de la PIO entre els 2 ulls.	(5/69) 7,2% glaucoma (2/69) 2,9% GNT	RDI correlació amb PIO, sospita estructural i de glaucoma i paràmetres del CV
Glaucoma criteri exper CV + papil·la	5,9% GNT en SAHS 0% en Controls	Relació PIO amb IAH
Estudi CV (octopus) i fotografies estereoscòpiques.	27% (IC 19-37%) glaucoma	Glaucoma relació amb edat, no IAH
Defecte al CV + papil·la	(4/31)12,9% GPAO, (3/31) 9,7% GNT	PIO grup control 13,4 mmHg Grup SAHS 14 mmHg Relació PIO i IAH (r= 0,426 p= 0,001)
Valoració dany estructural per OCT		Diferències CFNR average entre grups i correlació CFNR amb IAH en moderats i severos SAHS
Base de dades ICD-9	<i>Hazard ratio</i> 1,67 (95% CI, 1,3-2,17) a 5 anys (incidència 1,126% (IC 0,861-1,445) respecte 0,676% (IC 0,58-0,78)	No PIO
Defecte morfològic al CV + papil·la sospitosa	47% SAHS (IAH >20) en GNT vs 12% SAHS en controls	
Glaucoma: criteris de CV + papil·la sospitosa	(5/228)2,2% GPAO i (2/228) 0,9% GNT.	No diferències amb la població general No correlació RDI amb PIO
PSG o registre cardiorespiratori. Glaucoma: CV i papil·la	Prevalença glaucoma 12% (23% en SAHS-FES vs 5,3 SAHS no FES )	Floppy eye com indicador de glaucoma en SAHS
Base de dades Tant per SAHS com per glaucoma	Percentatges 3,14% en IAH <15; 4,95% in IAH 15-30; 3,79% SAHS >30	Test multivariant Factors de risc per glaucoma edat, HTA i DL. Factor protector IMC
Base de dades o IAH	SAHS presenten OR = 2,03 (IC 1,12-3,69) de patir glaucoma	Augment de risc en SAHS sever (OR = 5,49; 95% IC, 1,04-33,83) no en SAHS lleu o moderat IAH correlació PIO supí i PIO decúbit lateral
Críteris estructural: fotografies estereoscòpiques. Críteris CV. Valoració PIO diferents posicions	SAHS >15: 12% sospita estructural GPAO. OR 1,03 ( IC 1,01-1,05) 32% sospita funcional 11% sospita funcional i estructural	6% pacients SAHS sever amb estries angioides bilaterals

En la nostra població la PIO en decúbit supí es va correlacionar de manera positiva, i estadísticament significativa, amb l'IAH ( $r = 0,251$   $p = 0,0007$ ). La diferència entre la PIO en posició supí i assegut també es va correlacionar amb l'IAH  $r = 0,188$  i una  $p$  de 0,019.

Al estudiar la població en dos grups, es va observar que PIO decúbit supí fou més alta, de manera significativa, en el grup SAHS moderat/sever versus el grup SAHS no/lleu sent la PIO de 19,08 mmHg i de 17,83 mmHg respectivament. En un estudi amb 21 pacients amb 7 pacients amb SAHS es va descriure un increment de la PIO en el decúbit nocturn de 6,7 mmHg respecte el valor diürn<sup>170</sup>, mesurat amb tonòmetre de Perkins. No s'ha descrit en la literatura fins ara, que en tinguem coneixement, que aquests pacients presentin una major PIO decúbit supí relacionat amb la severitat del SAHS.

Els estudis consideren compatible l'augment de la PIO en decúbit a l'augment de la pressió venosa epiescleral, tot i que també s'ha postulat que hi pot haver una reducció de la filtració per la via uveoescleral degut a una expansió del volum coroidal<sup>226</sup>. En l'augment de la PIO nocturna hi influeix l'augment de PIO en decúbit a més d'altres mecanismes poc coneguts que van més enllà de l'increment de la pressió venosa epiescleral<sup>164,168</sup>. En pacients amb GNT i GPAO s'ha observat un augment dels fluxos i una reducció de la resistències de les arteries ciliars posteriors curtes en el canvi de posició d'assegut a decúbit supí respecte a pacients sans<sup>95</sup>. Una possible explicació de l'augment de la PIO en decúbit supí relacionat amb la SAHS seria una alteració en l'autoregulació del flux vascular relacionat amb factors intrínsecs i amb la regulació autosòmica.

Durant la nit en aquests pacients es podria produir un augment de la PIO degut al decúbit supí associat a una menor reducció del flux d'humor aquós (que es produeix de manera fisiològica a la nit) degut a la sobreproducció de catecolamines (norepinefrina i fenilefrina) nocturna i diürna<sup>165,227</sup>. Pel què l'augment de la PIO nocturna podria ser major a l'esperat també tenint en compte una reducció de les fases REM, degut a les apnees, fase en la que s'ha trobat una PIO menor que en altres fases del son<sup>228</sup>.

## PIO en decúbit lateral

En el nostre estudi vam observar un increment de la PIO en la posició decúbit lateral per l'ull inferior respecte la posició assegut i decúbit supí. En passar d'assegut a decúbit lateral es va observar en el grup SAHS moderat/sever un increment de PIO de 6,5 mmHg en l'ull en posició inferior (decúbit lateral) respecte un increment de PIO de 4.76 mmHg en el grup SAHS no/lleu; tot i que la diferència no va ser estadísticament significativa ( $p = 0,105$ ). La diferència de PIO d'assegut a decúbit lateral va ser major a la que és va trobar respecte supí i decúbit lateral i supí i respecte supí i assegut. El fet de tenir només 57 exploracions en decúbit lateral fa que la potència estadística no sigui suficient per valorar diferències.

En la correlació entre el IAH i la PIO en decúbit lateral de l'ull inferior es va observar que la correlació era positiva ( $r = 0,28$ ) i significativa estadísticament ( $p = 0,0348$ ). En estudis recents amb pacients sans, mesurats amb tonòmetre de rebot Icare (Tiolat Oy, Helsinki, Finlàndia) o amb pneumotòmetre, es va observar una major PIO en decúbit lateral per l'ull en posició inferior respecte a la posició supí, i d'aquesta respecte la PIO en posició assegut<sup>229,230</sup>. Es va observar que la diferència es mantenia més enllà de 30 minuts. En cas de dany asimètric en GPAO i en GNT s'ha descrit una relació entre el dany funcional i l'ull que presenta una major fluctuació de la PIO en relació als canvis posturals<sup>169,231</sup>. En pacients amb glaucoma i dany asimètric s'ha relacionat el decúbit lateral, segons preferència del pacient a l'hora del son, amb un major dany glaucomatós per l'ull en posició inferior<sup>231</sup>. Fins ara, que en tinguem coneixement, no s'han publicat les variacions de PIO en posició decúbit lateral en pacients amb SAHS ni la relació amb l'IAH.

Durant la nit en aquests pacients es podria produir un augment de la PIO degut al decúbit lateral, tot i que, tal i com s'ha argumentat en l'apartat de la PIO en decúbit supí, no es pot fer una extrapolació d'aquestes pressions intraoculars amb la PIO nocturna, en la que a més de la influència posicional hi influeixen altres paràmetres poc coneguts.

**Alguns estudis detecten una relació entre la PIO en posició assegut i la severitat de la SAHS. No hi ha estudis en quant a la relació entre la PIO en posició decúbit supí o lateral i la SAHS. En la nostra mostra es va observar una relació positiva i estadísticament significativa entre la PIO en posició supí i en decúbit lateral i la severitat de la SAHS (IAH)**

## PIO i IMC

La relació entre l'IMC i la PIO s'ha descrit en diversos estudis poblacionals com el *Beaver Dam Eye study*<sup>143</sup>, el *Barbados Eye Study*<sup>91</sup> i el *Tajimi Eye Study*<sup>232</sup>. Tots observen una relació entre major IMC i PIO. Es considera que els pacients obesos presenten una major pressió orbitària secundària a una major pressió venosa episcleral que redueix la facilitat del flux de sortida de l'humor aquós. En pacients amb glaucoma s'ha descrit un augment en la fluctuació de la PIO amb el test de l'aigua, degut a una menor facilitat teòrica a incrementar el flux de sortida d'humor aquós amb una ingesta brusca i abundant d'aigua. En aquest test es requereix una ingesta d'aigua d'un litre en aproximadament 5 minuts, amb mesures de PIO posteriors cada 15 minuts durant una hora. Curiosament, s'ha descrit un efecte contrari a l'esperat segons l'IMC. En un estudi amb pacients amb GPAO en el què es valorava la influència del IMC es va observar que tant l'increment com la fluctuació de la PIO era menor en pacients amb major IMC<sup>233</sup>.

Recentment, en un estudi en pacients sans<sup>234</sup> amb IMC entre 18 i 70 es va descriure la relació positiva entre l'IMC i la PIO tan en posició assegut com decúbit supí, però sense que l'IMC tingués un efecte en l'augment de la PIO en el decúbit supí. Es va observar, amb mesures amb Tonopen (Reichert Inc., Depew, NY), que l'increment per cada 10 punts de IMC era de 0,5 mmHg en posició assegut i de 0,45 mmHg en posició supí. En la nostra població no es va observar una relació entre l'IMC i la PIO en cap posició corporal, si bé hem de tenir

en compte que la mostra presentava un IMC mitjà dins el rang d'obesitat i força homogeni (IMC mitjà de 34,04 i desviació estàndard de 7,56); pel què l'IMC podria condicionar els resultats de la PIO però no la relació entre les variables o les diferències entre grups.

## Prevalença de glaucoma en la SAHS

### L'edat com a factor de risc pel glaucoma i la SAHS

L'edat és un factor de risc conegut tant pel glaucoma com per la SAHS. La prevalença de la SAHS en un estudi en població espanyola publicat el 2001<sup>14</sup> en 555 pacients el 19% dels homes i el 15% de les dones van presentar un IAH per sobre a 10. L'edat va ser un factor de risc de patir SAHS sense diferències entre sexes amb un *odds ratio* de 2,2 per cada 10 anys. En el nostre estudi l'edat es va relacionar amb l'IAH ( $r = 0,2231$ ,  $p = 0,0025$ ), en concordança amb els estudis previs. També és àmpliament conegut l'augment de risc de la SAHS amb l'edat: dels 40 als 49 anys es descriu entre el 0,1 %-0,3% i arriba al 9,7% en pacients d'entre 80 a 89 anys<sup>89,100-102</sup>. En el nostre estudi es va observar una diferència de 10 anys de mitjana entre el grups SAHS moderat/sever (55 anys) i el grup SAHS no/lleu (44 anys), pel què podria existir un biaix cap a l'augment de risc de patir glaucoma en el grup SAHS moderat/sever. En l'estudi univariant de factors de risc per categoritzar els pacients com a dany estructural l'edat va ser una de les variables amb significació estadística, OR 1,05 (IC 95%: 1.01; 1.09). Tant Muniesa<sup>181</sup> com Bendell<sup>178</sup> observen una relació entre la classificació de glaucoma segons la SAHS i l'edat. La mitjana d'edat en el grup glaucoma va ser de 67 anys per aquest dos treballs i de 57 anys en el nostre. Per valorar el pes independent de cada variable en relació al dany papil·lar es va realitzar l'anàlisi multivariant on es va incloure la PIO, l'edat, el sexe i l'IAH. Es va observar que les variables que s'associaven de manera independent a la sospita de glaucoma per dany papil·lar eren la PIO, amb un OR de 1,23 (IC 95% 1.02; 1.48); l'edat,

amb un OR de 1,05 (IC 95% 1,00; 1,09) i l'IAH amb un OR de 1,03 (IC 95% 1,01; 1,05). L'edat, amb l'interval de confiança que comprèn el número 1, representaria una associació incerta.

**Amb l'edat augmenta la prevalença de la SAHS i del glaucoma. En la nostra mostra el grup SAHS moderat/sever presentava una mitjana d'edat major al grup SAHS no/lleu i el grup sospita de glaucoma estructural respecte al grup sense sospita de dany glaucomatós. En l'anàlisi multivariant, l'edat va ser un factor de risc incert pel dany glaucomatós estructural.**

## Dany estructural, papil·la sospitosa de glaucoma

Degut als diferents criteris utilitzats per definir glaucoma es fa difícil fer una comparativa directa amb els estudis previs. En la nostra mostra vam observar una prevalença de papil·la sospitosa de glaucoma (sospita de dany estructural) en el 12,99% d'ulls (IC del 12,11% al 25,17%) en el grup SAHS moderat/sever. Les papil·la sospitosa de glaucoma es van definir a través de la interpretació de fotografies estereoscòpiques per part de dos especialistes en glaucoma (MC, AC). La detecció de dany estructural amb fotografies estereoscòpiques interpretades per experts no s'ha vist superada per les proves d'imatge que ens ofereixen dades quantitatives de paràmetres papil·lars o de la CFN<sup>235</sup>. La interpretació de les imatges tridimensionals ens permet observar defectes no quantificables com zones d'atròfia peripapil·lar beta<sup>236</sup> i hemorràgies peripapil·lar. Les hemorràgies en estella glaucomatoses presenten unes característiques morfològiques específiques (contacte amb el marge papil·lar, superficials, seguint la capa de fibres nervioses) que les fan discriminables d'altres causes d'hemorràgies peripapil·lar, el seu diagnòstic pot passar desapercebut quan estan en el rodet neurorretinià o en fase de resolució, o inclús en l'exploració en

directe. La seva manifestació és altament específica de glaucoma i estan relacionades tant amb el diagnòstic<sup>115</sup> com amb el risc de progressió del glaucoma<sup>237,238,115</sup>. La seva importància ha estat estudiada principalment en el GNT<sup>111,239</sup>. En dos pacients es van detectar hemorràgies peripapil·lars en estella, descartant la presència d'altres causes oftalmològiques en les que puguin aparèixer com el despreniment posterior de vitri, la retinopatia diabètica o hipertensiva.

Sergi *et al*<sup>177</sup> van observar un 5,9% de GNT en 40 pacients amb SAHS amb una mitjana de IAH de 30 i amb una mitjana d'edat de 64 anys. Els criteris diagnòstics de glaucoma comprenien una PIO <21 mmHg en posició assegut, amb alteració del camp visual (no es descrivien criteris ni índexs) i de l'aspecte papil·lar (avaluació subjectiva no es descrivia si ús de fotografia). No es va realitzar un estudi de regressió logística però es va observar una correlació amb la mitjana de CFNR mesurada per HRT II (Heidelberg Engineering GmbH, Doseenheim, Germany) i l'IAH. Van concloure que el percentatge que obtenien de GNT (5,9%) era clarament més elevat a l'esperat per la població de la mateixa edat (0,5%). Mojon *et al*<sup>176</sup> en estudi de tall transversal de 114 pacients, el 60% dels quals presentaven SAHS, van observar una prevalença de glaucoma del 7,2% (5 pacients) sent 3 pacients considerats glaucoma normotensiu. Van observar que existia una correlació entre la sospita estructural de glaucoma amb lectura de fotografies estereoscòpiques per experts i l'índex d'anomalia respiratòria (RDI). Bendel *et al*<sup>178</sup> en 100 pacients amb IAH major de 15 observaren una prevalença de glaucoma del 27% (IC 95% 19–37%). En els criteris diagnòstics van englobar pacients amb defectes en el CV i en la papil·la (14%, 24 ulls); amb només afectació en el nervi òptic (9%, 12 ulls) i per diagnòstic previ, 4%. En el nostre estudi el 12,9% (IC 95%, 12,11%; 25,17%) dels ulls de SAHS moderat/sever presentaven sospita de dany estructural i el 32% [IC 95%, 24,88%; 40,77%] presentaven alteració del camp visual amb criteris de glaucoma. Dels 23 ulls amb dany estructural 16 ulls presentaven dany funcional i estructural a la vegada, representant un 69% dels ulls amb dany estructural. [IC 95%, 51,59%; 86,79%] i el 12,2% dels ulls SAHS moderat/sever. Al comparar el grup amb glaucoma vs el grup sense glaucoma Bendel *et al*<sup>178</sup> van observar que hi havia diferències en

quant a edat però no en quant a PIO ni IAH. En la nostra mostra tant l'edat com l'IAH presentaven diferències pel què es va realitzar un test multivariant en el què es va objectivar el pes independent de l'IAH i la PIO en el risc de dany estructural. L'IAH va presentar un OR de 1,03 (IC 95% 1,01; 1,05) i la PIO assegut va presentar un OR de 1,25 (IC95% 1,02; 1,48). Com a possibles causes per la discrepància hi ha el fet de què tota la població estudiada fos SAHS moderat/sever en el cas de Bendel, no coneixem mitjanes ni distribució de grups i és possible que sigui més difícil observar diferències. En el seu cas el grup glaucoma presentava un IAH de 32 de mitjana sent de 51 en el nostre. Mentre que en el grup no glaucoma va ser de 40 en el seu estudi i de 32 en el nostre. Una altra possible causa que expliqui les diferències en els resultats són els criteris diagnòstics de glaucoma, en el nostre cas només es van considerar els pacients amb dany estructural, considerant que per les característiques del test del camp visual (rigorós) i dels pacients (somnialescència) podria haver-hi cert biaix al tenir en compte la anormalitat del camp visual. El fet de què la PIO no presentés diferències entre els pacients amb glaucoma i sense glaucoma en el treball de Bendel hi pot contribuir el biaix de què un 4% dels pacients ja presentaven diagnòstic de glaucoma i estaven sota tractament. En la nostra mostra no hi havia tractaments previs de glaucoma i s'observava una PIO mitjana en posició d'assegut de 14,98 mmHg en els pacients sense sospita estructural respecte un 17,7 mmHg en pacients amb sospita estructural ( $p = 0,001$ ). La diferència entre la mitjana de PIO en el grup amb sospita estructural és congruent amb el fet de que la PIO és un factor de risc de glaucoma, independentment del seu valor per sobre o per sota 21 mmHg. Karakucuk *et al*<sup>179</sup> en 31 pacients amb SAHS (IAH >5) i 25 controls observen una prevalença de glaucoma del 12,9% definit com una alteració característica en la papil·la i en el CV Octopus per criteris subjectius de morfologia del defecte. Tots ells es trobaven en el grup SAHS sever amb un IAH major de 30. No analitzen les característiques del grup glaucoma en funció de les variables de SAHS, no troben una correlació entre IAH i dany i sí entre valors de fluxometria vascular i el camp visual. El percentatge de glaucoma és semblant al nostre.

Lin<sup>220</sup> en un estudi retrospectiu en una cohort de 1.012 pacients amb SAHS (rescatats d'una base de da-

des utilitzant codis ICD-9 MD) i amb un grup control de més de 6.000 pacients van observar que el *hazard ratio*, per ser diagnosticats de glaucoma en un interval de temps de 5 anys, era 1,67 vegades més alt en els pacients que en els controls. Les limitacions d'aquest estudi foren que no poder estratificar el risc segons severitat de SAHS o criteris de glaucoma ja que es basaven en diagnòstics descrits en la base de dades segons el ICD-9 MD. Geyer *et al*<sup>190</sup> en un estudi de 228 pacients amb SAHS (RDI >10) amb una mitjana d'edat de 56 anys van observar una prevalença de glaucoma del 2% definida per criteris de papil·la examinats per un expert i criteris de CV (Humphrey, 2 criteris: PHG alterat i clúster de tres punts en la Gràfica de desviació patró amb  $p < 0,5$ ) considerant que la prevalença es sobreposa amb la població general de més de 40 anys (1,7-3%). No van tenir en compte la possible afectació asimètrica del camp visual i de la papil·la i no tenim informació sobre la pressió. En 4 dels 5 pacients que van diagnosticar de glaucoma l'IAH va ser per sobre de 30, tot i que no es va avaluar la possible relació de la severitat de la SAHS amb el glaucoma. Muniesa detecta una relació entre l'IAH i el glaucoma que no es confirma en ajustar-la per l'IMC<sup>181</sup>.

En la nostra mostra vam detectar un augment de risc de dany estructural en pacients amb SAHS moderat/sever respecte als pacients amb SAHS no/lleu. En el context d'una PIO mitjana en posició assegut menor de 21 mmHg i sense diferències entre el grup SAHS moderat/sever i grup SAHS no/lleu. En l'anàlisi estadística amb regressió logística multivariant es va confirmar l'IAH com a factor de risc independent de dany estructural amb un OR de 1,03 (IC 95% 1,01; 1,05), juntament amb la PIO, OR 1,23 (IC 95% 1,02-1,48) i en menys mesura l'edat, OR de 1,05 (IC 95% 1,00;1,09). La sospita de glaucoma d'aquests pacients, classificada mitjançant l'estudi papil·lar amb fotografies estereoscòpiques, va ser congruent amb un menor gruix de la CFNR per OCT i una major afectació del CV. Pel què fa a la PIO el grup amb sospita de dany papil·lar presentava una PIO mitjana per sota 21 mmHg però significativament més elevada que en el grup sense dany glaucomatós, la mitjana de PIO en SAHS moderat/sever va ser de 17,7 mmHg (SD 3,85) respecte mitjana de 14,98 mmHg (SD 3,04) en grup SAHS no /lleu. Per tant, els pacients



amb sospita de glaucoma presenten una major edat que els pacients sense sospita, una major PIO i un major IAH que contribueixen de manera significativa i independent al risc de dany glaucomatós.

**La majoria d'estudis observen un augment de la prevalença de glaucoma en la SAHS. En el nostre estudi el risc de sospita estructural va ser del 12,99% en el grup SAHS moderat/sever. L'IAH i la PIO van ser factors de risc independents per el risc de sospita estructural, amb un OR de 1,03 (IC 95% 1,01; 1,05) i de 1,23 (IC 95% 1,02-1,48) respectivament.**

## Dany estructural, mesura de la capa de fibres nervioses per OCT

En el nostre estudi no vam observar diferències significatives entre el grup SAHS no/lleu i SAHS moderat/sever pel què fa a les diferents mesures per sectors i mitjana del gruix de la CFNR. Pel què fa a la correlació amb l'IAH no va ser significativa en cap del paràmetres. Els resultats descrits fins ara en la literatura son contradictoris i possiblement influenciats per la mostra de base i per la capacitat discriminatòria de l'OCT. La mesura de CFNR es va realitzar amb el mateix OCT i software que la majoria d'estudis (OCT Stratus Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA). En un estudi amb 108 pacients amb apnea moderada o severa comparada amb 108 controls<sup>186</sup> observaren que en papil·les d'aspecte normal hi havia una diferència de 4.20 micres de mitjana entre pacients amb SAHS i no SAHS, sent menor en els primers, però no van trobar una correlació entre el gruix de la CFNR i la severitat del IAH. Casas *et al*<sup>184</sup> i Muniesa *et al*<sup>181</sup> tampoc van observar relació del IAH amb els paràmetres de mitjana o de sectors del gruix de la CFNR.

En d'altres estudis s'ha descrit un menor gruix de CFNR en pacients amb SAHS. En un estudi en pacients

amb IAH major de 15 comparat amb el grup IAH menor de 15<sup>188</sup> van observar una disminució mitjana i superior de la CFNR en el grup SAHS amb IAH >15. Hem de tenir en compte que, tot i les diferències, el gruix mitjà de la CFNR el grup SAHS moderat-sever (IAH >15) fou de 103 micres, dins de la normalitat i major que la mitjana en el nostre grup SAHS moderat-sever que fou de 100 micres. En el mateix sentit Huseyinoglu *et al*<sup>187</sup> van observar una reducció de la mitjana de la CFNR en pacients amb SAHS sever respecte els grups moderats, lleus i controls. Les mesures van ser realitzades amb l'OCT Stratus obtenint una mitjana de CFNR de 106 micres en el grup SAHS sever (IAH >30), de 113 micres en el grup moderat (IAH entre 15 i 30) i de 112 micres en el grup control (IAH <15). La diferència doncs, entre el nostre estudi i els descrits es troba en el grup SAHS no /lleu, més que en el SAHS moderat/sever.

En diferents estudis han observat una disminució de la CFNR nasal en pacients amb SAHS respecte controls<sup>221,185</sup> però només en l'estudi de Shiba *et al*<sup>185</sup> obtenen una correlació entre el IAH i la CFNR nasal en l'ull esquerre. La pèrdua nasal no va ser avaluada en la nostra mostra pel què no podem comparar els resultats, degut a què es considera la pèrdua nasal menys característica del dany glaucomatós incipient.

Una possible explicació a les discrepàncies entre els estudis és que la varietat de la normalitat del gruix de la CFNR és major a la diferència que pugui observar-se entre normals i glaucomes incipients en una mostra relativament petita i amb les mesures amb OCT Stratus. Hem de tenir en compte que el glaucoma incipient pot presentar una pèrdua lleu de CFNR, que faci que els resultats entre glaucomes incipients i normalitat es sobreposin en un gran percentatge de la població. Segurament, la tecnologia millorada de l'estudi de la CFNR per OCT, i un millor coneixement de la normalitat, amb bases de dades més personalitzades, ens permetrà observar millor petites diferències entre la població. Una altra possible explicació es que no coneixem el mecanisme fisiopatològic que porta a la pèrdua de la CFNR en el glaucoma, no es pot descartar un edema de la CFNR no visible clínicament que ens alterin els resultats. Tsang *et al*<sup>180</sup> van observar un 2% de papil·les sospitoses d'edema en pacients d'ètnia xinesa amb



SAHS moderat i sever (IAH >20). Seria interessant realitzar estudis prospectius per valorar la pèrdua més que el número absolut de gruix de CFNR en un determinat moment.

**Hi ha discrepància en els estudis en quant a la pèrdua de la CFNR i la severitat de la SAHS. La variabilitat de la normalitat i les limitacions de la prova juntament amb l'estadi incipient del glaucoma o un possible edema subclínic poden ser causes de què no es detecti una pèrdua precoç de la CFNR.**

## Anomalia en el camp visual amb criteris de glaucoma en la SAHS

S'ha descrit una major presència de defectes campimètrics (índexs de MD i PSD) en pacients amb SAHS moderada i severa comparat amb pacients controls de la mateixa edat; descartant que hi hagués glaucoma previ en qualsevol dels pacients<sup>180</sup>. En el nostre estudi vam observar una correlació negativa entre el MD i l'IAH i una correlació positiva entre el PSD i l'IAH si bé no assoliren significació estadística. Xin *et al*<sup>221</sup> observaren una correlació negativa entre l'IAH i el MSD i una correlació positiva entre l'IAH i el PSD, la correlació va assolir significació estadística pel què van concloure que a major severitat de la SAHS major afectació del CV. Concordant amb l'estudi de Xin vam observar una correlació negativa entre el MD i l'IAH, sense assolir significació significativa i una correlació positiva amb el PSD ( $r = 0,146$ ) amb una  $p$  de 0,0521. En els dos estudis, el nostre i el de Xin, es va realitzar l'estudi de CV amb el mateix programa, Sita-Standard 24-2 de Humphrey, i els subgrup SAHS sever presentava un IAH semblant, de 49 en la nostra mostra i de 50 en la de Xin. Una possible explicació a la diferència de significació, pot ser la diferència del MD en el grups SAHS sever que fou de -4dB en el treball de Xin i de -2 dB en la nostra mostra.

En la anàlisi del CV en funció de criteris de anormalitat es van observar diferències significatives entre

el grup SAHS moderat/sever i el grup SAHS no/lleu, sent significativa la diferència entre grups i observant-se una major presència de 2 i 3 criteris d'anormalitat en el CV en el grup SAHS moderat/sever respecte al grup SAHS no/lleu. El CV és una prova exigent que en molts casos pot presentar criteris d'anormalitat en pacients sense glaucoma, que no es confirmen en el seguiment amb el temps. En la nostra mostra en el subgrup sense SAHS (IAH menor a 5) va presentar un percentatge major al grup SAHS lleu i SAHS moderat. Sent del 27% (IC 95% 13,34%-53,48%) en el grup sense SAHS respecte el 36% (IC95% 27,48%; 46,7%) en el SAHS greu. Tenint en compte l'elevat percentatge de CV no perfectament normal en pacients sense SAHS es va considerar interessant tenir en compte la gravetat de l'afectació campimètrica en funció del nombre de criteris patològics, observant-se en el grup SAHS moderat/sever un major nombre de CV patològics que complien tres criteris d'anormalitat respecte el grup SAHS no/lleu.

En la subanàlisi del grup de pacients amb CV patològic es va observar que aquests pacients presentaven un major índex d'IAH, de CT90 i un major percentatge de sospita de glaucoma per l'aspecte papil·lar. No hi va haver relació amb els paràmetres de l'OCT.

És interessant comentar que en l'estudi de Karakucuk<sup>179</sup> observaren una correlació entre l'índex de resistència de l'artèria oftàlmica i l'artèria central de la retina mesurat per eco-doppler en decúbit supí i el DM del camp visual (Octopus) en 31 pacients amb SAHS. Sense que s'observés relació amb la PIO assegut, tot i que es va observar una major PIO decúbit supí en pacients amb criteris d'anormalitat en el CV. En la discussió proposaren que el defectes campimètrics podien ser deguts a problemes de circulació a nivell del nervi òptic.

Ha estat descrita un major increment de la PIO en pacients amb GNT al passar a la posició en decúbit i la relació d'un major increment de PIO en decúbit supí amb la progressió del dany en el CV<sup>169</sup>. Els pacients amb SAHS podrien tenir un major increment de la PIO nocturna, sobretot en cas de posició en decúbit lateral, que pogués comportar un major risc de dany campimètric.

**El grup SAHS moderat/sever presentava un major PSD i un major percentatge d'afectació de CV per criteris glaucomatosos que els pacients sense SAHS o amb SAHS lleu. Els pacients amb criteris d'afectació campimètrica (sospita funcional) presenten un major IAH. El 33% dels pacients amb dany funcionals presentaven dany estructural associat.**

## Relació de la síndrome de la parpella laxa (FES) amb la SAHS i amb el dany estructural de glaucoma

S'ha observat una elevada prevalença de FES entre la població de SAHS i de SAHS entre pacients amb FES<sup>202,205,208,240</sup>. Els resultats en la nostra mostra són congruents, observant-se una major prevalença de flaccidesa palpebral moderada i severa en el grup SAHS moderat/sever respecte el grup SAHS no/lleu. La flaccidesa palpebral es diagnostica amb la tracció manual de la parpella superior en la zona temporal superior amb el dit polze. En el nostre estudi no es va tenir en compte la presència de papil·les conjuntiva tarsal superior per considerar-se una conseqüència de l'eversió palpebral repetitiva. Es va realitzar una quantificació de la severitat en funció del percentatge de parpella exposada. Pel què fa la hipòtesis de una major prevalença de flaccidesa en relació a l'afectació estructural, si bé vam observar una major prevalença de FES, 56% (IC, 38,54% ; 76, 81%) en el grup amb dany estructural respecte un 38% (IC 31%; 46,3% ) del grup sense sospita estructural, no vam obtenir resultats amb significació estadística. Muniesa *et al*<sup>181</sup> van avaluar la relació de FES i SAHS amb la mateixa hipòtesi de relació del FES amb el glaucoma. Els pacients amb SAHS van ser diagnosticats per polisomnografia o estudi cardiorespiratori nocturn i el diagnòstic de FES es va fer per exploració clínica d'eversió de la parpella amb tracció suau superotemporal i visualització de papil·les subtarsals. El glaucoma el van diagnosticar per criteris de la papil·la en l'exploració en la làmpada de fenedura i

per criteris de morfologia del defecte del CV (Humphrey Sita Standard, 24-2). Com a resultats van observar en el grup amb SAHS i FES un 23.07% (IC, 11.2%-34.6%) de dany glaucomatós i una prevalença del 5% (IC 1.5%-13.1%) de dany glaucomatós en pacients amb SAHS sense FES. Van proposar la presència de FES com a biomarcador per detectar dany glaucomatós en els pacients amb SAHS i van apuntar cap a una possible relació entre la pèrdua d'elastina tant en la úvea com en la parpella i la presència de glaucoma per lesió de làmina cribosa o malla trabecular<sup>181</sup>. Una de les causes de no obtenir un resultat congruent podria ser el fet de què el diagnòstic del FES és subjectiu i que en el nostre cas vam fer una agrupació tenint en compte la severitat. El diagnòstic de FES va ser realitzat amb el mateix mètode en els dos estudis si bé en el nostre cas es va categoritzar el resultat. La categorització de la SAHS i de la flaccidesa poden portar a biaixos. Pel què fa a la població Muniesa buscava glaucoma, amb criteris estructurals i funcionals, en pacients amb SAHS i FES, respecte als pacients amb SAHS i sense FES, va observar que existien diferències en l'edat, l'IMC i l'IAH, pel què aquests factors podrien comportar biaixos en la mostra. En el grup amb glaucoma van observar una major PIO respecte el grup sense glaucoma que podria actuar també com a variable de confusió. Seria necessari un estudi amb una mostra més àmplia i si fos possible obtenir l'estat de l'elastina palpebral i una anàlisi estadística que excloués les possibles variables de confusió.

## Altres manifestacions oftalmològiques. Troballes inesperades

En un 12% (11/89) d'ulls del subgrup SAHS sever es va observar un o més sectors de 90° de la CFNR (OCT) per sobre el gruix esperat en la població del mateix rang d'edat (blanc en el codi de colors). No es van observar clínicament casos d'edema de papil·la que poguessin suggerir la presència de neuropatia òptica isquèmica o de papil·ledema. En 2 pacients es van observar he-

morràgies retinianes en perifèria mitja compatibles amb retinopatia hipertensiva lleu, en el context d'HTA de difícil control.

**L'associació SAHS i flaccidesa palpebral ha estat evidenciada en múltiples estudis amb resultats congruents. Vam observar una major prevalença de flaccidesa palpebral en el grup SAHS moderat i sever, però no vam observar un major grau de flaccidesa relacionat amb el dany estructural.**

## Estries angioides

En tres pacients amb SAHS severa es van detectar estries angioides bilaterals. Les estries angioides s'observen en el fons d'ull com línies irregulars de color marronós que apareixen per sota els vasos al voltant de la papil·la i que s'extenen de forma radial. Histopatològicament es corresponen a ruptures de la membrana de Bruch<sup>241</sup>. La membrana de Bruch, situada entre l'epiteli pigmentari de la retina (EPR) i la coriocalpilar, està formada per una capa interna i externa de col·lagen i una capa central de fibres elàstiques enmig d'una matriu extracel·lular amb abundants proteoglicans<sup>242-244</sup>. En les estries angioides es produeix una ruptura de la capa elàstica que pot acabar evolucionar a una ruptura completa de la membrana de Bruch associat a una alteració de l'EPR adjacent i fins i tot a un creixement de teixit fibrovascular al seu través. Clínicament solen ser asimptomàtiques si no es produeix l'afectació macular per l'alteració de l'EPR o la formació de membranes neovasculares.

La prevalença d'estries angioides en la població general és baixa, d'aproximadament 1/80.000 si bé s'han identificat amb més freqüència en pacients amb druses del nervi òptic<sup>245,246</sup>. Pel què fa a malalties sistèmiques, tot i que s'ha relacionat amb un gran nombre de malalties com el Paget, l'Ehler-Danlos tipus IV (ano-

malia en el col·lagen tipus III)<sup>247</sup>, l'anèmia falciforme, la betatalasèmia<sup>248</sup>, l'acromegàlia, la neurofibromatosis, la elastosis senil, la hiperpotassèmia o el Marfan, la relació més potent és amb el pseudoxantoma elàstic (PEX)<sup>249-251</sup>. En un estudi amb 58 pacients amb estries observaren que el 86% presentaven PEX<sup>245</sup>.

El PEX és una malaltia sistèmica que afecta entre 1/25.000 i 1/100.000 persones; Provoca alteracions en les fibres elàstiques de la pell, membrana de Bruch, subendocardi i paret de les artèries musculars<sup>252</sup>. El gen causant de la malaltia es el ABCC6 localitzat en el cromosoma 16 que codifica per un transportador de membrana MRP6 implicat en la síntesis de la matriu extracel·lular<sup>250,251,253</sup>. S'han descrit diverses mutacions d'aquest gen tot i que no s'ha trobat una relació entre mutació i variabilitat fenotípica<sup>251</sup>. No es coneix amb exactitud el mecanisme pel qual la disfunció del transportador de membrana MRP6 ocasiona una alteració en el teixit elàstic. Aquest gen s'expressa primàriament en el fetge i en el ronyó i és probable que actuï en el procés de detoxificació cel·lular, pel què s'acumularien a la circulació molècules no caracteritzades. En els fibroblast s'expressa aquesta proteïna d'una manera molt menor que en les cèl·lules hepàtiques o renals. La seva disfunció podria comportar un estrès oxidatiu en els fibroblast<sup>254</sup>, alterar la producció de matriu extracel·lular i de les fibres elàstiques<sup>255</sup>, promoure l'acumulació de substàncies afins a les fibres elàstiques i provocar alteracions en el balanç metabòlic de factors inhibidors de la calcificació que afavorissin la calcificació de les fibres elàstiques anòmales<sup>256</sup>. Tot i que la manifestació més visible del PEX és la cutània la gravetat ve determinada per l'afectació intestinal i cardiovascular. Els canvis cutanis apareixen habitualment cap a la segona dècada de la vida essent característic en estadis inicials l'aparició de pàpules cutànies groguenques en regions axil·lars i plexes del coll, menys freqüentment en plecs inguinals, popliti, cubital i tronc, que acaben confluint en plaques inextensibles. Es confirma el diagnòstic amb una biòpsia cutània, habitualment axil·lar, on s'observa una fragmentació de les fibres elàstiques de la dermis associada a acumulació de calci i proteïnes anòmales en la matriu extracel·lular de les fibres elàstiques com la osteopontina i fibronectina que podrien propiciar aquest dipòsit de ions<sup>257</sup>. Els canvis degeneratius de

les fibres elàstiques del sistema vascular poden causar complicacions greus com cardiopatia coronària, accidents cerebrovasculars, aneurismes arterials i claudicació intermitent. A nivell digestiu es poden presentar amb hemorràgies gastrointestinals que poden posar en risc la vida del pacient. La manifestació oftalmològica més freqüent del PEX són les estries angioides que poden anar precedides per un aspecte fundoscòpic en pell de taronja en la zona temporal de la màcula degut a alteracions de l'epiteli pigmentari; si bé les estries no tenen implicació en la funció visual es pot produir una atrofia coriorretiniana i neovascularitzacions secundàries amb pèrdua visual<sup>251</sup>. És interessant destacar que la beta talassèmia causa canvis ultra estructurals semblants, amb calcificació i fragmentació<sup>258</sup> de les fibres elàstiques, sense relació amb les mutacions del gen ABCC6<sup>248</sup>. En la malaltia de Paget també s'observa una calcificació de la membrana de Bruch, mentre que en l'anèmia falciforme s'observa dipòsit de ions de ferro i menys de calci, segurament relacionat amb la hemòlisis<sup>257</sup>. Les fibres elàstiques estan formades per una proteïna amorfa denominada elastina, que representa el 90% de l'estructura, i microfibrils d'una glicoproteïna que es localitza en al·l'perifèria denominada fibrilina<sup>259</sup>.

En les fibres elàstiques del FES s'ha observat que el cor d'elastina disminueix considerablement augmentant el recobriment per microfibrils<sup>203</sup>. Aquests canvis es produeixen en altres malalties del teixit connectiu com el Marfan, Ehlers-Danlos i el pseudoxantoma elàstic<sup>197</sup>. Tot i que no s'ha publicat fins ara un augment de la prevalença de FES en aquestes malalties.

L'alteració de les fibres elàstiques en el Marfan s'ha relacionat amb un augment de risc de SAHS; mentre que l'alteració de les fibres elàstiques en el PEX s'ha relacionat amb l'aparició de les estries angioides. Tant en el FES com en el PEX s'ha observat un augment de metalloproteïnases (MMP) que estan relacionades amb la degradació de les fibres elàstiques. Es coneixen quatre famílies de metalloproteïnases que són capaces de degradar les fibres elàstiques: les gelatinases (MMP-2 i MMP-9), la matrilisina (MMP-7) i la metalloproteïnasa dels macròfags (MMP-12). En el FES s'ha trobat un increment de les MMP-7 i MMP-9 en les àrees de depleció i anomalies estructurals de les fibres elàstiques<sup>203</sup>,

mentre que en un estudi comparatiu de pacients amb PEX i controls s'ha observat un augment de les MMP-2 i MMP-9 plasmàtiques<sup>260</sup> que podria respondre a un augment de l'estrès oxidatiu. En fibroblasts en cultiu de PEX s'ha observat un augment de l'expressió de la MMP-2 i per tant de la seva capacitat de degradació d'elastina i col·lagen. S'ha observat que els fibroblasts de pacients amb PEX presenten espècies reactives d'oxigen (ROS) intracel·lulars amb major nombre que els fibroblasts control i s'arriba a la conclusió l'estrès oxidatiu pot comportar aquests canvis en els fibroblasts<sup>254</sup>. Així mateix també s'ha observat en fibroblasts cardíacs que l'estrès oxidatiu crònic comporta una alteració en el balanç MMP-inhibidors de les MMP<sup>261</sup> i que regula la producció de la matriu extracel·lular<sup>262</sup>. En el glaucoma les MMP s'han implicat en els canvis de les característiques biomecàniques de la làmina cribrosa. La MMP-2 i la MMP-1 s'ha observat que augmenta la seva síntesi sota l'estímul de la ET-1<sup>161</sup> provocant canvis característics en la matriu extracel·lular mentre que la MMP-9 s'ha relacionat amb l'apoptosi de les cèl·lules ganglionars<sup>162</sup>. D'altra banda, i relacionat amb el teixit connectiu, s'ha postulat que alteracions en l'elastina, tant en la síntesi com en la maduració podrien estar implicades en la major prevalença de glaucoma entre els africans<sup>263</sup>.

Realitzant una revisió exhaustiva de la literatura no s'ha descrit fins al moment l'associació entre estries angioides i SAHS. El fet de què en les altres sèries no s'hagin detectat estries pot ser degut a la dificultat de l'observació de les mateixes quan no s'associen a complicacions i no s'examinen els pacients amb retinografies. Els pacients amb estries angioides van ser remesos al departament de dermatologia on es va descartar en una exploració física minuciosa la presència de manifestacions cutànies característiques del PEX. Tot i que no es pot corroborar que sigui útil la biòpsia pel diagnòstic de PEX quan no hi ha signes clínics<sup>264</sup> en els 3 pacients es va realitzar biòpsia de la pell axil·lar. L'estudi histològic no va demostrar la degeneració ni la calcificació de les fibres elàstiques de la dermis mitja i profunda amb la tinció de hematoxilina-eosina i amb la tinció de Von Kossa.

La presència d'aquestes estries recolzarien la hipòtesis d'un dany de les fibres elàstiques que justifica

la coexistència de la flaccidesa palpebral i la SAHS. La nostra hipòtesis seria que existeix una alteració de les fibres elàstiques en la SAHS (s'ha observat a nivell de les fibres elàstiques de la úvea<sup>40</sup>) que justificaria l'elevada prevalença de FES i la presència de les estries angioides idiopàtiques. Seguint aquesta línia hi podria haver una alteració de les fibres elàstiques a nivell de la malla trabecular que es relacionés amb un augment de la PIO i una alteració a nivell de la làmina cribosa que augmentés la susceptibilitat de la papil·la a increments de la PIO o disfuncions vasculares. La lesió de les fibres elàstiques podria ser un fet primari o secundari a la SAHS.

**La troballa d'un major percentatge d'estries angioides idiopàtiques en el grup SAHS sever 6% (3/49), respecte l'esperat a la població general, fan plantejar la validesa de la hipòtesi d'una lesió dels teixits connectius en la SAHS, ja sigui primària o secundària a les conseqüències fisiopatològiques.**

## Debilitats i fortaleces del mètode; limitacions de l'estudi

Cal destacar com a debilitats que la mostra de l'estudi no va ser representativa de la població general, sinó de sospitosos de la SAHS. Els pacients eren reclutats des de la primera visita de pneumologia per descartar la SAHS, presentant-se amb problemes del son, somnolència diürna o bé eren candidats a cirurgia bariàtrica en els que la PSG forma part del protocol. Al ser remesos a un centre hospitalari i al fer una bona aproximació clínica del diagnòstic vam obtenir una proporció major de SAHS sever respecte a les altres categories. El grup No SAHS va ser clarament menys nombrós que el grup SAHS sever pel què tenint en compte les limitacions de les divisions en subgrups es va buscar la correlació entre variables contínues i es va utilitzar l'anàlisi multivariant per definir variables

que comportaven risc individual de dany glaucomatós. Quan es va realitzar la divisió entre 2 subgrups es va associar els pacients amb la SAHS lleu, amb IAH entre 5 i 15, amb els pacients no SAHS. Tenint en compte la divisió presa per múltiples estudis<sup>12,178,188</sup> i que la SAHS amb IAH menor a 15 presenta un risc cardiovascular controvertit, que no s'evidencia en estudis poblacionals<sup>80,17,18</sup>.

La PIO mesurada en decúbit lateral va ser realitzada en un menor nombre de pacients pel què condiciona els resultats obtenint una menor significació estadística.

## Possibles biaixos segons les característiques de la mostra de sexe, edat i obesitat

Tenint en compte el mètode de selecció de la mostra vam obtenir un major nombre de pacients masculins amb SAHS moderada o severa. El biaix del sexe cap a masculí fou clar, si bé s'ha de tenir en compte que el sexe no es considera un factor de risc pel GPAO. En el GPAC i en el GNT s'ha observat un augment de prevalença en el sexe femení<sup>104</sup>. Per tant, en cas de què el sexe pogués ser un biaix, seria a favor de patir glaucoma en el grup SAHS no/lleu que presenta un major percentatge de pacients del sexe femení.

Els antecedents familiar de glaucoma no diferien en el dos grups, tot i que s'ha de considerar que aquesta informació era donada pel mateix pacient.

En la mostra es va observar una diferència estadísticament significativa entre els dos grups SAHS moderat/ lleu i SAHS no/lleu en quant a l'edat mitjana. El grup SAHS moderat/sever presentaven una mitjana d'edat de 55 anys, 11 anys més que el grup control. En els estudis poblacionals la prevalença de GPAO es situa en el 0,3% en pacients 40 anys i en 3,3% als 70 anys i arriba al 9,7% en pacients d'entre 80 a 89 anys<sup>89,100-102</sup>. Pel què aquesta diferència d'edat podria representar un baix cap a un augment de risc de patir glaucoma en el grup SAHS moderat/sever. La prevalença de sospita de glaucoma en el grup SAHS va ser, però, clarament més elevada del què pertocaria per una població caucàsica



major de 40 anys arribant a un 12,9% de sospita estructural en els pacients amb SAHS moderat/sever i a un 32% de sospita de lesió funcional en el mateix subgrup. Hem de tenir en compte que el percentatge poblacional amb sospita de glaucoma pot ser unes 4 vegades més alt que el diagnòstic de certesa. El possible biaix de l'edat es va tenir en compte fent una anàlisi multivariant pel risc de dany glaucomatós del nervi, observant-se que tant l'edat com el IAH presentaven una associació amb el glaucoma independent entre elles.

La mostra presentava un IMC de mitjana superior a 30 sense diferències entre el grup SAHS moderat/lleu i SAHS no/lleu. L'IMC s'ha relacionat amb una major PIO. Si bé no és representatiu de la població general, el fet de què l'obesitat fos un tret constant i amb molt poca variació ens va permetre l'estudi d'una mostra homogènia en la què l'impacte de la obesitat fos el mateix en el grup de SAHS moderat/sever que en el grup SAHS no/lleu.

## Fortaleses

La selecció de la mostra en pacients sospitosos de SAHS fa que fos una mostra homogènia en variables de confusió com l'obesitat i que en tots els pacients es realitzés una polisomnografia completa. Es va realitzar l'exploració oftalmològica sense conèixer el diagnòstic de SAHS, prèviament a la polisomnografia. L'exploració oftalmològica va ser exhaustiva a detectar les característiques del glaucoma pel què es va analitzar independentment la PIO, les característiques de la papil·la i del camp visual. Buscant l'objectivitat de diagnòstics basats en el criteri clínic es van analitzar els criteris d'anormalitat del CV, es va categoritzar el grau de flacidesa palpebral i es va fer una anàlisi estereoscòpica d'imatges fotogràfiques de la papil·la, de manera cega, per part de dos especialistes de glaucoma. L'estudi de les fotografies va permetre troballes que no haurien estat possibles amb l'estudi per OCT del dany papil·lar o inclús amb l'evaluació del fons d'ull directa.

L'estudi de la principal variable de risc, la PIO, es va realitzar en posició assegut i en posició supí, conside-

rant que en condicions fisiològiques la PIO augmenta en aquesta posició i que l'augment és més important en pacients amb glaucoma<sup>223,224</sup>. L'estudi de la PIO en posició lateral fou introduïda un cop l'estudi estava en marxa, considerant que podia aportar informació en una posició més habitual del son i tenint en compte que s'havia observat més alta que en el decúbit supí en pacients sans<sup>229,230</sup>.

Es va realitzar una anàlisi estadística buscant la correlació entre variables, tenint en compte les limitacions de selecció de la mostra i fent estudi multivariant de les possibles variables associades en quant al risc de sospita estructural.

## Limitacions de l'estudi

Degut a què l'estudi es va fer en un moment concret del temps la limitació més important és el poder fer un diagnòstic de certesa de glaucoma, el qual es basa en la valoració de la progressió de la malaltia. El fet de no haver realitzat un seguiment en el temps no ens permet valorar els factors de risc de la progressió o la velocitat de la mateixa.

Seria necessari poder determinar si l'augment de la PIO en decúbit supí o lateral pot ser un factor predictiu pel risc de patir glaucoma en aquests pacients. No podem fer una extrapolació de la PIO nocturna a partir d'una PIO en decúbit supí o lateral, ja que l'augment nocturn de PIO no pot atribuir-se exclusivament al canvi posicional<sup>164,165,168</sup>. D'altra banda el patró de son desestructurat pot alterar les fluctuacions que es coneixen de la PIO en diferents fases del son. Pel què seria útil la mesura nocturna de la PIO que pogués confirmar una major PIO durant les hores del son amb la severitat de la SAHS i amb el grau de lesió glaucomatosa.

Pel què fa al significat de la presència d'estries angioides com a relació amb la SAHS seria necessària una major mostra per confirmar l'associació clínic. I poder, posteriorment valorar la hipòtesis d'una base fisiopatològica d'alteració del teixit connectiu.



# Conclusions

- Els pacients amb SAHS moderada o severa presenten un elevat percentatge de sospita de papil·la glaucomatosa 12.99% (IC 95% 8.42%; 18.86%).
- El camp visual presenta anomalies glaucomatoses en el 32% (IC 24.88%; 40.77%) dels pacients amb SAHS moderada o severa.
- La PIO en decúbit supí i en decúbit lateral (de l'ull en posició inferior) es correlacionen amb la severitat de la SAHS (PIO supí  $r = 0,251$ ,  $p = 0,0007$ ), (PIO decúbit lateral  $r = 0,2801$ ,  $p = 0,034$ ).
- La PIO i l'IAH son factors independents de risc per presentar sospita de dany papil·lar glaucomatós en pacients amb SAHS.
- Els pacients amb SAHS moderada o severa presenta un major grau de laxitud palpebral, però no hem observat relació entre la sospita estructural de glaucoma i la laxitud palpebral.
- En pacients amb SAHS severa hem observat una freqüència clínicament rellevant, del 6% (3/49), d'estries angioides idiopàtiques.

## Plantejaments a partir de les conclusions

### Plantejament clínic

Els pacients amb SAHS moderada o severa haurien de ser considerats un grup de risc de patir glaucoma amb PIO dins el rang de la normalitat en les mesures preses en posició asseguda. Seria adequada la derivació a oftalmologia per realitzar la mesura de la PIO en decúbit supí i lateral, realitzar un fons d'ull i una prova de camp visual.

### Futurs estudis

Caldria aprofundir en el coneixement de la causa fisiopatològica de l'augment de la PIO supí i en posicions en decúbit lateral en aquest pacients així com les seves conseqüències en quant al risc de desenvolupar glaucoma. Calen estudis prospectius en els que s'avalui la progressió segons els factors de risc i la influència que pot tenir el tractament amb la CPAP.

La troballa clínic de les estries angioides cal ser reavaluada en estudis més amplis. Si es confirma aquesta relació ens podria obrir les portes a un estudi més profund de les alteracions del teixit connectiu d'aquests pacients i la seva relació amb les manifestacions oftalmològiques.

# Annexes

**Inscripció tesis, informe comitè ètic , full informatiu i consentiment informat**

## INSCRIPCIÓ DE TESIS DOCTORALS RD 778 de 1998\*\*

**UAB** Escola de Postgrau  
Universitat Autònoma de Barcelona

\*\*Aquesta inscripció es podrà realitzar fins el dia 30 de setembre de 2009. I anualment caldrà formalitzar la matrícula a l'Escola de Postgrau.

Marta Castany Aregall ..... , amb el DNI/Passaport núm. 77307014N .....  
nascut/da el 12-3-1974... i amb domicili a Barcelona..... ,  
Marta Castany Aregall ..... , amb el DNI/Passaport núm. 77307014N .....  
nascut/da el 12-3-1974... i amb domicili a Barcelona..... ,  
carrer Puríssima Concepció..... , núm. 2 ..... , pis i porta 2-1<sup>a</sup> ..... ,  
codi postal 08004..... , telèfon 934429515..... , e-mail martacastany@hotmail.com .....

EXPOSO: Que havent estat admés/ o be ha cursat:

▲ Programa de Doctorat (RD 778/1998) en la Universitat Autònoma de Barcelona del 2001-2003.  
Presentació Suficiència investigadora el 2003: "Esclerectomia profunda no penetrant amb  
antimitòtics".....

vull iniciar el treball de la meua tesi doctoral titulada provisionalment "AVALUACIÓ DEL  
GLAUCOMA, I ALTRES MALALTIES OFTALMOLÒGIES, EN PACIENTS AMB SÍNDROME D'APNEA-  
HIPOAPNEA DEL SON"

sota la direcció dels doctors Alfonso Antón López i Miguel Castilla Céspedes..... ,  
del Departament de Cirurgia, Institut de Oftalmologia de l'Hospital de l'Esperança-IMAS.....  
i per les raons exposades, us adjunto el projecte de tesi i

**DEMANO:**

L'aprovació, si escau, del meu projecte de tesi i la seva inscripció a l'estudi de  
doctorat/Programa de Doctorat al Departament del CIRURGIA.

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), ..... 16 de desembre 2008 .....

Signatura de la persona  
interessada

Signatura del director

Signatura del director

Vista la sol·licitud d'inscripció de tesi doctoral, la comissió del Programa de doctorat en  
CIRURGIA..... ,

reunida en data ..... 19 de desembre 2008 ..... , ha resolt:

- Autoritzar la inscripció del projecte amb el núm. de registre 13.2/08  
 No autoritzar la inscripció del projecte

Motius: .....

Signatura del coordinador de l'estudi de doctorat - Dr. Xavier León Vintró.....

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), ..... 19 de desembre 2008 .....

**UAB**  
Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de  
Cirurgia



IMAS  
Institut Municipal  
d'Assistència Sanitària

## Informe del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña M<sup>a</sup> Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica  
del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria

### CERTIFICA

Que éste Comité ha evaluado el proyecto de investigación clínica nº 2008/3189/I titulado *"Avaluació del glaucoma en pacients amb síndrome d'apnea-hipoapnea del son"* propuesto por la Dra. Marta Castany Aregall del Servicio de Oftalmología del Hospital de la Esperanza.

Que adjunta documento de consentimiento informado

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan está plenamente justificado.

Y que éste Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital de la Esperanza por la Dra. Marta Castany Aregall como investigadora principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 8 de julio de 2008.

Lo que firmo en Barcelona a 8 de Septiembre de 2008

Firmado:   
Doña M<sup>a</sup> Teresa Navarra Alcrudo

Edifici Hospital de l'Esp, Part 10  
Passeig Marítim, 25-29  
08003 Barcelona  
Telèfon 35 248 80 00  
Fax 93 488 32 54



**FULL INFORMATIU****“Avaluació Del Glaucoma En Pacients Amb Síndrome D’apnea-Hipoapnea Del Son”**

En L'Hospital de Mar- Hospital de l'Esperança (IMAS) es vol estudiar el risc que presenten les persones amb la Síndrome d'apnea del son de presentar alteracions oculars. L'estudi “Avaluació del glaucoma en pacients amb Síndrome d'apnea-hipoapnea del son” ha estat aprovat pel comitè ètic de l'IMAS (CEIC) i segueix les directrius marcades pel codi deontològic de la declaració de Helsinki i la normativa legal sobre la confidencialitat de les dades (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal [LOPD]).

El convidem a què participi en aquest estudi, que servirà no només perquè vostè conegui el seu estat ocular i el seu risc de glaucoma, sinó per valorar si els pacients amb la Síndrome d'apnees del son tenen un augment de risc de patir alteracions oculars. Per tant, segons els resultats, ens pot fer veure la necessitat de fer una exploració oftalmològica a tots els pacients amb aquesta malaltia. La participació en l'estudi és totalment voluntària i es pot interrompre en qualsevol moment sense repercussions en el seguiment clínic de la patologia del son.

La síndrome d'apnees del son consisteix en un bloqueig repetitiu de l'entrada d'aire (més de 10 vegades per hora i durant més de 10 segons) que impedeix el son reparador. Els símptomes que solen referir aquests pacients són: somnolència diürna, disminució de la concentració, mal de cap matutí i fatiga crònica. Però aquesta malaltia pot ocasionar molts d'altres trastorns que afecten a la qualitat de vida i que el pacient no sol relacionar amb el problema respiratori nocturn, com són: trastorns neuropsiquiàtrics, respiratoris, cardíacs i oculars. Pel què fa a l'afectació ocular s'ha descrit l'associació de la síndrome d'apnees del son amb:

**Síndrome d'hiperlaxitud palpebral (Floppy eye):** pot donar símptomes relacionats amb la sequetat ocular i l'afectació corneal: cuïssor, picor, cremor, ulls vermells...

**Neuropatia òptica isquèmica:** el nervi òptic pateix una obstrucció del fluxe sanguini produint-se una reducció de la visió de manera brusca.

**Glaucoma:** és una neuropatia òptica progressiva en la que es produeix una pèrdua de fibres nervioses donant un aspecte característic al nervi òptic i una pèrdua de camp visual irreversible.

Per estudiar si els pacients presenten aquestes alteracions realitzem una exploració oftalmològica completa en l'Hospital de l'Esperança amb proves complementàries no invasives que inclouen: **agudes visual i gruix corneal, camp visual, pressió intraocular**, exploració en la làmpada de fenadura del pol anterior i sota dilatació pupilar (que ens permet l'estudi del fons d'ull) anàlisi de la papil·la amb mesura de la capa de fibres nervioses i retinografia. Aquests exàmens s'utilitzen rutinàriament en les exploracions oftalmològiques si bé per qüestions d'agenda i de criteris clínics moltes vegades no es poden realitzar totes el mateix dia. L'únic inconvenient que pot aparèixer és la dificultat de visió pròxima durant unes 2 hores secundàriament a la dilatació pupilar. Totes les proves es realitzaran el mateix dia, per tal de què el pacient només perdi un matí.

Departament Oftalmologia Hospital de l'Esperança – IMAS. Secció Glaucoma.  
Responsable mèdic: Marta Castany Aregall.  
Responsable infermeria: Veva Puig Vila/ Roser Arribas.  
En cas de dubtes o necessitat d'informació addicional contactar al telf. 933 674 112



**CONSENTIMENT INFORMAT PER ESCRIT**

**Títol de l'estudi: "Avaluació del glaucoma en pacients amb Síndrome d'apnea-hipoapnea del son"**

Jo.....  
(nom i cognoms del participant)

He llegit el full d'informació que m'ha estat lliurat.  
He pogut fer preguntes sobre l'estudi.  
He rebut suficient informació sobre l'estudi.

He parlat amb.....  
(nom i cognom de l'investigador)

Comprenc que la meva participació és voluntària.

Comprenc que puc retirar-me de l'estudi:  
1º Quan vulgui.  
2º Sense donar explicacions.  
3º Sense que això repercuteixi en la meva atenció mèdica.

Dono lliurement la meva conformitat per participar en aquest estudi.

.....  
Nom i cognoms del **participant**

.....  
Data

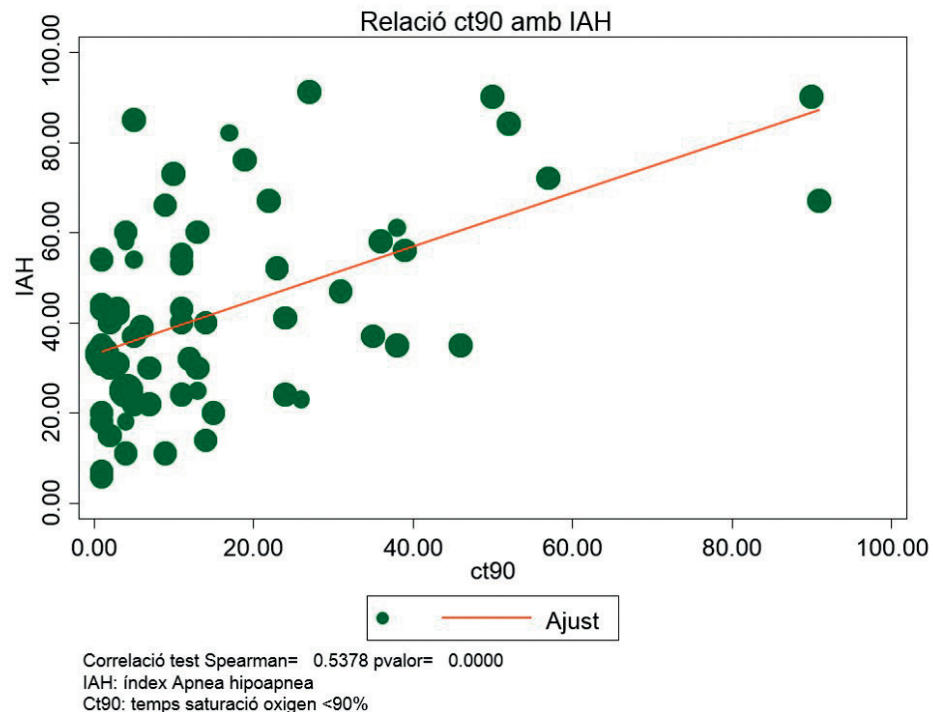
Signatura

.....  
Nom i cognoms de l'**investigador**

.....  
Data

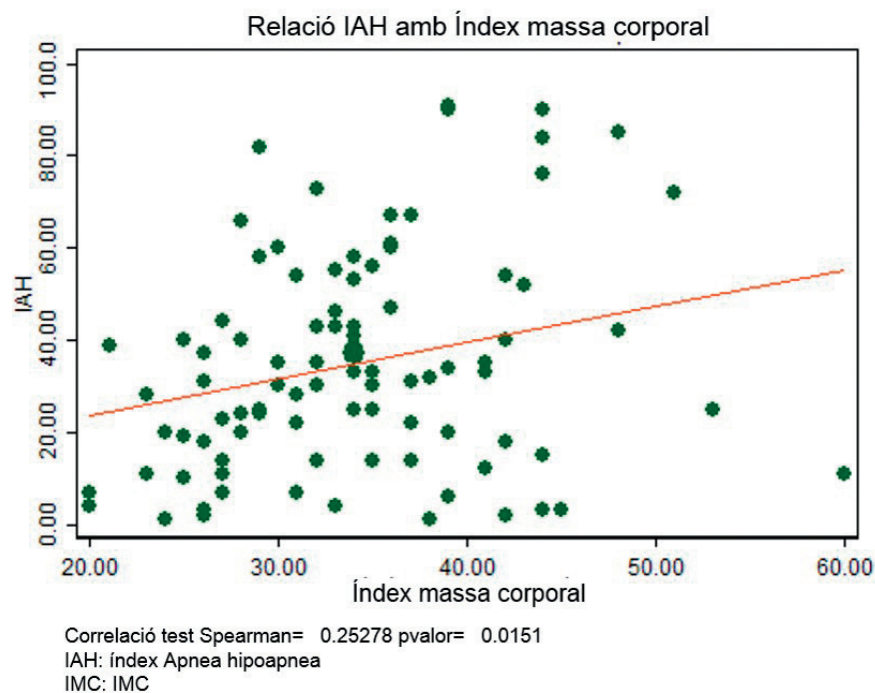
Signatura

Annex Gràfica 1. Relació entre IAH i CT90.



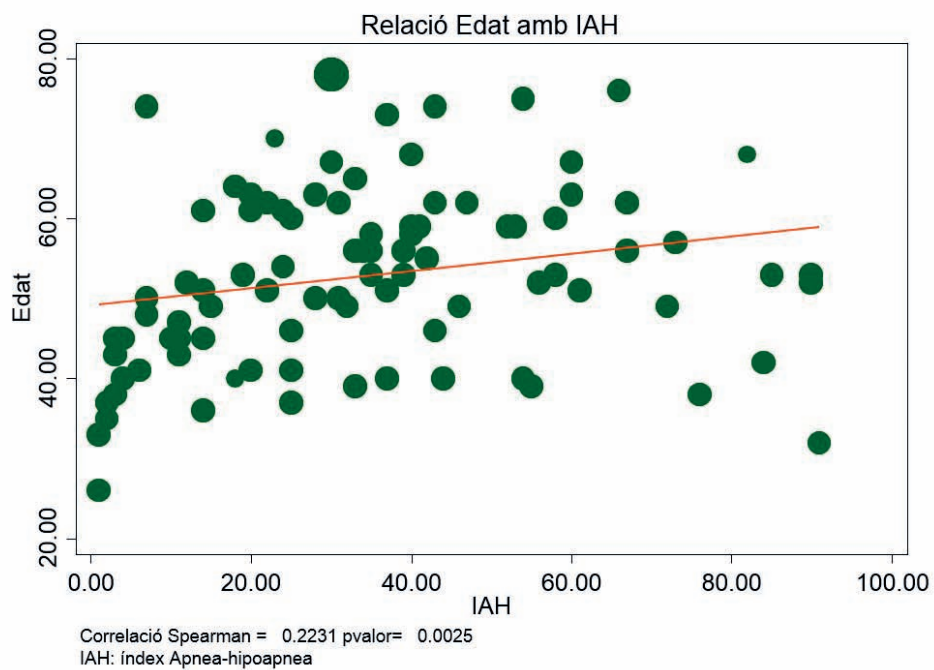
Correlació significativa entre IAH i CT90.

Annex Gràfica 2. Relació entre IAH i IMC.



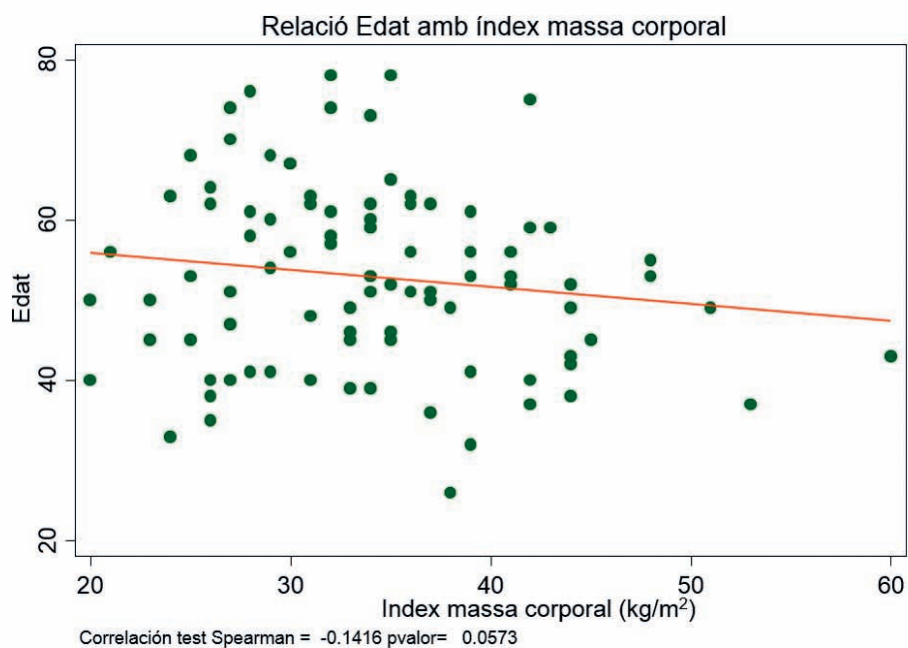
Correlació positiva i estadísticament significativa entre IAH i IMC.

Annex Gràfica 3. Relació entre edat i IAH.



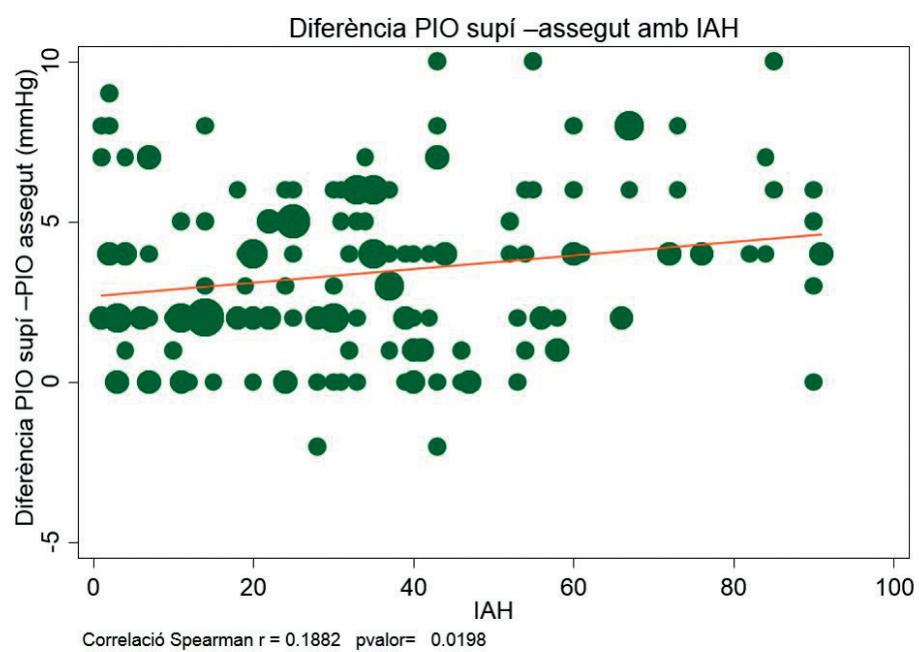
A major edat major IAH, la correlació és positiva i significativa estadísticament

Annex Gràfica 4. Relació entre edat i IMC.



Relació negativa però estadísticament no significativa.

Annex Gràfica 5. Relació entre la diferència entre PIO supí i assegut amb l'IAH.



Correlació positiva i estadísticament significativa entre la diferència de PIO entre supí i assegut (mitjanes) i l'IAH .

# Bibliografía

- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, *et al.* An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2006;174(5):605-614. doi:10.1164/rccm.200602-197ST.
- Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G SM-CJ y el GE de S (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch bronconeumol.* 2005;41(41):1-110.
- Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2004;59(7):618-622. doi:10.1136/thx.2003.015867.
- Young T, Finn L, Peppard PE, *et al.* Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31(8):1071-8.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *The New England journal of medicine.* 2005;353(19):2034-2041. doi:10.1097/01.sa.0000204702.94939.b8.
- Lavie P, Herer P, Peled R, *et al.* Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep.* 1995;18(3):149-57.
- Stoohs RA., Bingham L, Itoi A, Guilleminault C, Dement WC. Sleep and sleep-disordered breathing, in commercial long-haul truck drivers. *Chest.* 1995;107(5):1275-1282. doi:10.1378/chest.107.5.1275.
- Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31(8):1079-85.
- McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2008;5(2):154-60. doi:10.1513/pats.200708-118MG.
- Ohdaira F, Nakamura K, Nakayama H, *et al.* Demographic characteristics of 3,659 Japanese patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome diagnosed by full polysomnography: associations with apnea-hypopnea index. *Sleep and breathing.* 2007;11(2):93-101. doi:10.1007/s11325-006-0087-5.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, *et al.* Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine.* 2009;5(3):263-76.
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, *et al.* Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep.* 1996;19(4):277-82.
- The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22(5):667-89.
- Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A, Iztueta Á. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001;163(3 Pt 1):685-9. doi:10.1164/ajrccm.163.3.2005065.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, *et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19-25. doi:10.1164/ajrccm.163.1.2001008.
- Hu FB, Willett WC, Manson JE, *et al.* Snoring and risk of cardiovascular disease in women. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000;35(2):308-13.
- Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Health outcomes. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1995;152(2):717-20. doi:10.1164/ajrccm.152.2.7633732.
- Lindberg E, Janson C, Svärdsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study. *Thorax.* 1998;53(8):631-7.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnea with or without treatment with positive continuous airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-1053.

20. Capote F, Masa JF, Jiménez A, Peces-Barba G, Amilibia J RR. Manifestaciones clínicas del SAHS. Métodos diagnósticos. Síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior. *Arch Bronconeumol*. 2002;38(3):21-7.
21. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*. 1993;328(17):1230-5. doi:10.1056/NEJM199304293281704.
22. Ferini-Strambi L, Fantini ML, Castronovo C. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Minerva medica*. 2004; 95(3):187-202.
23. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clinic proceedings*. 2004;79(8):1036-46. doi:10.4065/79.8.1036.
24. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(9):1217-39.
25. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep medicine reviews*. 2008;12(6):481-96. doi:10.1016/j.smrv.2007.11.003.
26. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing : role of upper airway dimensions. *Chest*. 2001;120(5):1442-7.
27. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(10):1388-95. doi:10.1164/rccm.2112072.
28. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Predicting sleep apnea and excessive day sleepiness in the severely obese: indicators for polysomnography. *Chest*. 2003;123(4):1134-41.
29. O'Keefe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2004;14(1):23-6. doi:10.1381/096089204772787248.
30. Fritscher LG, Canani S, Mottin CC, et al. Bariatric surgery in the treatment of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2007;74(6):647-52. doi:10.1159/000107736.
31. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2009;122(6):535-42. doi:10.1016/j.amjmed.2008.10.037.
32. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England journal of medicine*. 2000;342(19):1378-84. doi:10.1056/NEJM200005113421901.
33. Horner RL. Motor control of the pharyngeal musculature and implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1996;19(10):827-53.
34. Shintani T, Asakura K, Kataura A. Adenotonsillar hypertrophy and skeletal morphology of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*. 1996;523:222-4.
35. Do KL, Ferreyra H, Healy JF, Davidson TM. Does tongue size differ between patients with and without sleep-disordered breathing? *The Laryngoscope*. 2000;110(9):1552-5. doi:10.1097/00005537-200009000-00027.
36. Hamans EP, Van Marck EA, De Backer WA, Creten W, Van de Heyning PH. Morphometric analysis of the uvula in patients with sleep-related breathing disorders. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology*. 2000;257(4):232-6.
37. Horner RL. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2008;28(5):289-98. doi:10.1097/01.HCR.0000336138.71569.a2.
38. Kohler M, Blair E, Risby P, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea and its association with aortic dilatation in Marfan's syndrome. *Thorax*. 2009;64(2):162-6. doi:10.1136/thx.2008.102756.
39. Cistulli P a. Sleep Apnea in Marfan's Syndrome. *Chest*. 1995;108(3):631. doi:10.1378/chest.108.3.631.
40. Sériès F, Chakir J, Boivin D. Influence of weight and sleep apnea status on immunologic and structural features of the uvula. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(10):1114-1119. doi:10.1164/rccm.200404-4580C.
41. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *The New England journal of Medicine*. 1993;328(5):303-7. doi:10.1056/NEJM199302043280502.
42. Caprioli J, Coleman AL. Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 2010;149(5):704-12. doi:10.1016/j.ajo.2010.01.018.
43. Gherghel D, Hosking SL, Orgül S. Autonomic nervous system, circadian rhythms, and primary open-angle glaucoma. *Survey of Ophthalmology*. 2004;49(5):491-508. doi:10.1016/j.survophthal.2004.06.003.
44. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest*. 1992;101(2):541-9.
45. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(4):1897-904. doi:10.1172/JCI118235.
46. Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(12):2008-11. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.080.
47. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26(1):15-9.
48. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103(6):1763-8.
49. Náchér M, Serrano-Mollar A MJ. Nuevos aspectos patogénicos en el síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol*. 2007;43(2):40-7.
50. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1051:340-50. doi:10.1196/annals.1361.076.
51. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
52. Ye J, Liu H, Li Y, Liu X, Zhu J. Increased serum levels of C-reactive protein and matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome. *Chinese medical journal*. 2007;120(17):1482-6.
53. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive



- sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107(8):1129-34.
54. Aukrust P, Yndestad A, Smith C, Ueland T, Gullestad L, Damås JK. Chemokines in cardiovascular risk prediction. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;97(5):748-54.
55. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Postgraduate Medical Journal*. 2009;85(1010):693-8. doi:10.1136/thx.2008.105577.
56. Taheri S, Austin D, Lin L, Nieto FJ, Young T, Mignot E. Correlates of serum C-reactive protein (CRP)—no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep*. 2007;30(8):991-6.
57. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep medicine* 2008;9(2):149-56. doi:10.1016/j.sleep.2007.02.004.
58. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(7):824-30. doi:10.1164/rccm.200601-066OC.
59. Lavie L. Oxidative stress—a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Progress in cardiovascular diseases*. 2009;51(4):303-12. doi:10.1016/j.pcad.2008.08.003.
60. Barreiro E, Nowinski A, Gea J, Sliwinski P. Oxidative stress in the external intercostal muscles of patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2007;62(12):1095-101. doi:10.1136/thx.2006.069963.
61. Christou K, Kostikas K, Pastaka C, Tanou K, Antoniadou I, Gourgoulis KI. Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine*. 2009;10(1):87-94. doi:10.1016/j.sleep.2007.10.011.
62. Tazaki T, Minoguchi K, Yokoe T, et al. Increased levels and activity of matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(12):1354-9. doi:10.1164/rccm.200402-193OC.
63. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107(12):1579-85. doi:10.1161/01.CIR.0000058700.41738.12.
64. Gjørup PH, Sadauskienė L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *American journal of hypertension*. 2007;20(1):44-52. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.05.021.
65. Barceló A, de la Peña M, Ayllón O, et al. Increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine and soluble CD40 ligand in patients with sleep apnea. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2009;77(1):85-90. doi:10.1159/000165630.
66. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annual review of medicine*. 1997;48:489-509. doi:10.1146/annurev.med.48.1.489.
67. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607-2610. doi:10.1161/01.CIR.102.21.2607.
68. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512.
69. Noda A, Nakata S, Koike Y, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2007;30(8):669-76. doi:10.1291/hypres.30.669.
70. Ip MSM, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(6):2166-71. doi:10.1164/ajrccm.162.6.2002126.
71. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(4):369-75. doi:10.1164/rccm.200608-1190PP.
72. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(11):1186-91. doi:10.1164/rccm.200611-1598OC.
73. Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJO, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(9):984-8. doi:10.1164/rccm.200805-717OC.
74. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(1):106-9. doi:10.1172/JCI119120.
75. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(12):1290-7. doi:10.1164/rccm.200612-1771OC.
76. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haeberli A, Gugger M. In vivo Platelet Activation Is Increased during Sleep in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration*. 2002;69(3):229-234. doi:10.1159/000063625.
77. Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. The Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Platelet Activation in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *CHEST Journal*. 2004;125(5):1768. doi:10.1378/chest.125.5.1768.
78. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(1):19-25. doi:10.1164/ajrccm.163.1.2001008.
79. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2000;320(7233):479-82.
80. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(11):1447-51. doi:10.1164/rccm.200505-702OC.
81. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(1):68-73.

82. Von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep and breathing*. 2006;10(3):139-46. doi:10.1007/s11325-006-0060-3.
83. Lam JCM, Ip MSM. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13(6):484-9. doi:10.1097/MCP.0b013e3282efae9c.
84. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(12):1590-5. doi:10.1164/rccm.200504-637OC.
85. Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest*. 1992;102(5):1402-6.
86. Bålfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;150(6 Pt 1):1587-91. doi:10.1164/ajrccm.150.6.7952619.
87. Jennum P, Børgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest*. 1989;95(2):279. doi:10.1378/chest.95.2.279.
88. Burr JM, Mowatt G, Hernández R, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2007;11(41):iii-iv, ix-x, 1-190. doi:04/08/02 [pii].
89. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2013;309(19):2035-42. doi:10.1001/jama.2013.5099.
90. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Archives of ophthalmology*. (Chicago, Ill. : 1960) 1995;113(7):918-24.
91. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Archives of ophthalmology*. (Chicago, Ill.:1960) 2001;119(1):89-95.
92. Nemesure B, He Q, Mendell N, et al. Inheritance of open-angle glaucoma in the Barbados family study. *American journal of medical genetics*. 2001;103(1):36-43.
93. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Archives of ophthalmology*. (Chicago, Ill. : 1960) 1998;116(12):1640-5.
94. Zhao D, Cho J, Kim MH, Friedman DS, Guallar E. Diabetes, Fasting Glucose, and the Risk of Glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122(1):72-78. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.051.
95. Galambos P, Vafiadis J, Vilchez SE, et al. Compromised autoregulatory control of ocular hemodynamics in glaucoma patients after postural change. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1832-6. doi:10.1016/j.ophtha.2006.05.030.
96. Bjärnhall G, Tomic L, Mishima HK, Tsukamoto H, Alm A. Retinal mean transit time in patients with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2007;85(1):67-72. doi:10.1111/j.1600-0420.2006.00780.x.
97. Bakalash S, Shlomo G Ben, Aloni E, et al. T-cell-based vaccination for morphological and functional neuroprotection in a rat model of chronically elevated intraocular pressure. *Journal of Molecular Medicine*. 2005;83(11):904-916. doi:10.1007/s00109-005-0689-6.
98. Leibovitch I, Kurtz S, Kesler A, Feithliher N, Shemesh G, Sela B-A. C-reactive protein levels in normal tension glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2005;14(5):384-6.
99. Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J. Oxygen and blood flow: players in the pathogenesis of glaucoma. *Molecular vision*. 2008;14(May 2007):224-33.
100. Quigley H a. Number of people with glaucoma worldwide. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80(5):389-93. doi:10.1136/bjo.80.5.389.
101. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, Livingston PM, Taylor HR. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology*. 1998;105(4):733-9. doi:10.1016/S0161-6420(98)94031-3.
102. JM Burr GM, Hernández R, Siddiqui M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2007; Vol. 11: No. 41 2007;11(41):8-14. doi:04/08/02 [pii].
103. Antón A, Andrada MT, Mujica V, Calle MA, Portela J, Mayo A. Prevalence of primary open-angle glaucoma in a Spanish population: the Segovia study. *Journal of Glaucoma*. 2004;13(5):371-6.
104. Shields MB. Normal-tension glaucoma: is it different from primary open-angle glaucoma? *Current opinion in ophthalmology*. 2008;19(2):85-8. doi:10.1097/ICU.0b013e3282f3919b.
105. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1641-8. doi:10.1016/j.ophtha.2004.03.029.
106. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Natural history of normal-tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2001; 108:247-253.
107. Drance S, Anderson DR, Schulzer M, The FOR, Glaucoma CN, Group S. Risk Factors for Progression of Visual Field Abnormalities in Normal-tension Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:699-708. 2001;131(6):699-708.
108. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of Glaucomatous Progression Between Untreated Patients With Normal- Tension Glaucoma and Patients With Therapeutically Reduced Intraocular Pressures. *Am J Ophthalmol*. 1998;9394(98):487-497.
109. Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Survey of ophthalmology*. 2014;59(6):615-626. doi:10.1016/j.survophthal.2014.04.001.
110. Hafez AS, Bizzarro RLG, Rivard M, Lesk MR. Changes in optic nerve head blood flow after therapeutic intraocular pressure reduction in glaucoma patients and ocular hypertensives. *Ophthalmology*. 2003;110(1):201-10.
111. Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 2000;129(6):707-14.
112. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *American journal of ophthalmology*. 2001;131(6):699-708.
113. Gordon MO, Torri V, Miglior S, et al. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2007;114(1):10-9. doi:10.1016/j.ophtha.2006.08.031.

114. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. (Chicago, Ill. : 1960) 2002;120(6):714-20; discussion 829-30.
115. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, *et al.* Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2137-43. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.022.
116. Acott TS, Kelley MJ. Extracellular matrix in the trabecular meshwork. *Experimental eye research*. 2008;86(4):543-61. doi:10.1016/j.exer.2008.01.013.
117. Quigley HA. Glaucoma. *Lancet*. 2011;377(9774):1367-77. doi:10.1016/S0140-6736(10)61423-7.
118. Vohra R, Tsai JC, Kolko M. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Glaucoma. *Survey of Ophthalmology*. 2013;58(4):311-320. doi:10.1016/j.survophthal.2012.08.010.
119. Pena JDO, Agapova O, Gabelt BT, *et al.* Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2001;42(10):2303-2314.
120. Pena JD, Netland PA, Vidal I, Dorr DA, Rasky A, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy. *Experimental eye research*. 1998;67(5):517-24. doi:10.1006/exer.1998.0539.
121. Hernandez MR. Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa: Changes in elastic fibers in primary open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1992;33(10):2891-2903.
122. Hernandez MR, Pena JD, Selvidge JA, Salvador-Silva M, Yang P. Hydrostatic pressure stimulates synthesis of elastin in cultured optic nerve head astrocytes. *Glia*. 2000;32(2):122-36.
123. Hernandez MR, Pena JD. The optic nerve head in glaucomatous optic neuropathy. *Archives of Ophthalmology*. (Chicago, Ill. : 1960) 1997;115(3):389-95.
124. Grytz R, Fazio MA, Libertaux V, *et al.* Age- and Race-Related Differences in Human Scleral Material Properties. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(12):8163-8172. doi:10.1167/iovs.14-14029.
125. Fuchshofer R. The pathogenic role of transforming growth factor- $\beta$ 2 in glaucomatous damage to the optic nerve head. *Experimental eye research*. 2011;93(2):165-9. doi:10.1016/j.exer.2010.07.014.
126. Fuchshofer R, Tamm ER. The role of TGF- $\beta$  in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Cell and tissue research*. 2012;347(1):279-90. doi:10.1007/s00441-011-1274-7.
127. Kirwan RP, Leonard MO, Murphy M, Clark AF, O'Brien CJ. Transforming growth factor-beta-regulated gene transcription and protein expression in human GFAP-negative lamina cribrosa cells. *Glia*. 2005;52(4):309-24. doi:10.1002/glia.20247.
128. Lambert W, Agarwal R, Howe W, Clark AF, Wordinger RJ. Neurotrophin and neurotrophin receptor expression by cells of the human lamina cribrosa. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001;42(10):2315-23.
129. Neufeld AH. Microglia in the optic nerve head and the region of parapapillary chorioretinal atrophy in glaucoma. *Archives of Ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960) 1999;117(8):1050-6.
130. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Progress in retinal and eye research*. 2000;19(3):297-321.
131. Hernandez MR, Ye H, Roy S. Collagen type IV gene expression in human optic nerve heads with primary open angle glaucoma. *Experimental eye research*. 1994;59(1):41-51. doi:10.1006/exer.1994.1079.
132. Flammer J, Orgül S, Costa VP, *et al.* The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2002;21(4):359-393. doi:10.1016/S1350-9462(02)00008-3.
133. Choi J, Kim KH, Jeong J, Cho H-S, Lee CH, Kook MS. Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal-tension glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(1):104-11. doi:10.1167/iovs.06-0615.
134. Grieshaber M, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;(15):79-83.
135. Society EG. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. European Glaucoma Society. 2008;3rd editio.
136. Ou Y, Goldberg I, Migdal C, Lee PP. A critical appraisal and comparison of the quality and recommendations of glaucoma clinical practice guidelines. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1017-23. doi:10.1016/j.ophtha.2011.03.038.
137. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R. Associations with intraocular pressure in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *American journal of ophthalmology*. 2008;146(1):69-76. doi:10.1016/j.ajo.2008.03.015.
138. Klein BE, Klein R, Linton KL. Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992;33(7):2224-8.
139. Wu S-Y, Nemesure B, Hennis A, Schachat AP, Hyman L, Leske MC. Open-angle glaucoma and mortality: The Barbados Eye Studies. *Archives of ophthalmology*. (Chicago, Ill. : 1960) 2008;126(3):365-70. doi:10.1001/archophthalmol.2007.77.
140. Pasquale LR, Kang JH, Manson JE, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open-angle glaucoma in women. *Ophthalmology*. 2006;113(7):1081-6. doi:10.1016/j.ophtha.2006.01.066.
141. De Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, *et al.* Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1827-31. doi:10.1016/j.ophtha.2006.03.063.
142. Orzalesi N, Rossetti L, Omboni S. Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2007;245(6):795-802. doi:10.1007/s00417-006-0457-5.
143. Klein BEK, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(3):284-7. doi:10.1136/bjo.2004.048710.
144. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of Long-term Progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*. 2007;114(11):1965-1972. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.016.
145. Werne A, Harris A, Moore D, BenZion I, Siesky B. The circadian variations in systemic blood pressure, ocular perfusion pressure, and ocular blood flow: risk factors for glaucoma? *Survey of Ophthalmology*. 2008;53(6):559-67. doi:10.1016/j.survophthal.2008.08.021.
146. Onen S-H, Lesourd B, Ouchchane L, *et al.* Occult nighttime hypertension in daytime normotensive older patients with obs-



- tructive sleep apnea. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012;13(8):752-6. doi:10.1016/j.jamda.2012.07.003.
147. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The Association of Blood Pressure and Primary Open-Angle Glaucoma: A Meta-analysis. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;158(3):615-627.e9. doi:10.1016/j.ajo.2014.05.029.
  148. Jonas JB. Association of blood pressure status with the optic disk structure. *American journal of ophthalmology*. 2006;142(1):144-5. doi:10.1016/j.ajo.2006.03.049.
  149. Pache M, Flammer J. A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Survey of ophthalmology*. 2006;51(3):179-212. doi:10.1016/j.survophthal.2006.02.008.
  150. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1287-93. doi:S0161-6420(00)00138-X [pii].
  151. Gherghel D, Hosking SL, Cunliffe IA. Abnormal systemic and ocular vascular response to temperature provocation in primary open-angle glaucoma patients: a case for autonomic failure? *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(10):3546-54. doi:10.1167/iavs.04-0290.
  152. Hofman P, Hoyng P, vanderWerf F, Vrensen GF, Schlingemann RO. Lack of blood-brain barrier properties in microvessels of the prelaminar optic nerve head. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2001;42(5):895-901.
  153. Zeitz O, Wagenfeld L, Wirtz N, et al. Influence of oxygen free radicals on the tone of ciliary arteries: a model of vasospasms of ocular vasculature. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2007;245(9):1327-33. doi:10.1007/s00417-006-0526-9.
  154. Tezel G, Kass MA, Kolker AE, Becker B, Wax MB. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 1997;6(2):83-9.
  155. Emre M, Orgül S, Haufschild T, Shaw SG, Flammer J. Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(1):60-3. doi:10.1136/bjo.2004.046755.
  156. Kunimatsu S, Mayama C, Tomidokoro A, Araie M. Plasma endothelin-1 level in Japanese normal tension glaucoma patients. *Current eye research*. 2006;31(9):727-31. doi:10.1080/02713680600837382.
  157. Nicolela MT, Ferrier SN, Morrison CA, et al. Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(6):2565-72.
  158. Cioffi GA, Sullivan P. The effect of chronic ischemia on the primate optic nerve. *European journal of ophthalmology*. 9 Suppl 1:S34-6.
  159. Chauhan BC, LeVatte TL, Jollimore CA, et al. Model of endothelin-1-induced chronic optic neuropathy in rat. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(1):144-52.
  160. Prasanna G, Krishnamoorthy R, Clark AF, Wordinger RJ, Yorio T. Human optic nerve head astrocytes as a target for endothelin-1. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2002;43(8):2704-13.
  161. He S, Prasanna G, Yorio T. Endothelin-1-mediated signaling in the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in astrocytes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(8):3737-45. doi:10.1167/iavs.06-1138.
  162. Zhang X, Cheng M, Chintala SK. Kainic acid-mediated upregulation of matrix metalloproteinase-9 promotes retinal degeneration. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(7):2374-83.
  163. Liu JHK, Kripke DF, Hoffman RE, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1998;39(13):2707-2712.
  164. Liu JHK, Boulogny RP, Kripke DF, Weinreb RN. Nocturnal Elevation of Intraocular Pressure Is Detectable in the Sitting Position. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(10):4439-4442. doi:10.1167/iavs.03-0349.
  165. Maus TL, McLaren JW, Shepard JW, Brubaker RF. The effects of sleep on circulating catecholamines and aqueous flow in human subjects. *Experimental eye research*. 1996;62(4):351-8.
  166. Kacere RD, Dolan JW, Brubaker RF. Intravenous epinephrine stimulates aqueous formation in the human eye. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992;33(10):2861-5.
  167. Maus TL, Young WF, Brubaker RF. Aqueous flow in humans after adrenalectomy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1994;35(8):3325-31.
  168. Sit AJ, Nau CB, McLaren JW, Johnson DH, Hodge D. Circadian variation of aqueous dynamics in young healthy adults. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(4):1473-9. doi:10.1167/iavs.07-1139.
  169. Kiuchi T, Motoyama Y, Oshika T. Relationship of progression of visual field damage to postural changes in intraocular pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2150-5. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.014.
  170. Kiekens S, Veva De Groot, Coeckelbergh T, et al. Continuous positive airway pressure therapy is associated with an increase in intraocular pressure in obstructive sleep apnea. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(3):934-40. doi:10.1167/iavs.06-1418.
  171. Walsh JT, Montplaisir J. Familial glaucoma with sleep apnoea: a new syndrome? *Thorax*. 1982;37(11):845-9.
  172. Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2000;78(6):638-641.
  173. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, et al. Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica*. 2002;216(3):180-184. doi:10.1159/000059625.
  174. Bilgin G. Normal-tension glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study. *BMC ophthalmology*. 2014;14(Dm):27. doi:10.1186/1471-2415-14-27.
  175. Roberts TV, Hodge C, Graham SL, Burlutsky G, Mitchell P. Prevalence of nocturnal oxygen desaturation and self-reported sleep-disordered breathing in glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2009;18(2):114-8. doi:10.1097/IJG.0b013e318179f80c.
  176. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106(5):1009-12. doi:10.1016/S0161-6420(99)00525-4.
  177. Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, et al. Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Journal of glaucoma*. 2007;16(1):42-6. doi:10.1097/O1.ijg.0000243472.51461.24.

178. Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, Fredrickson P a, Lin S-C. Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea--a cross-sectional case-series. *Eye (London, England)*. 2008;22(9):1105-9. doi:10.1038/sj.eye.6702846.
179. Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, et al. Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2008;246(1):129-34. doi:10.1007/s00417-007-0656-8.
180. Tsang CSL, Chong SL, Ho CK, Li MF. Moderate to severe obstructive sleep apnoea patients is associated with a higher incidence of visual field defect. *Eye (London, England)*. 2006;20(1):38-42. doi:10.1038/sj.eye.6701785.
181. Muniesa M, Sánchez-de-la-Torre M, Huerva V, Lumbierres M, Barbé F. Floppy Eyelid Syndrome as an Indicator of the Presence of Glaucoma in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Glaucoma*. 2013;00(00):1-5. doi:10.1097/IJG.0b013e31829da19f.
182. Kargi SH, Altin R, Koksali M, et al. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye (London, England)*. 2005;19(5):575-9. doi:10.1038/sj.eye.6701582.
183. Zengin MO, Tuncer I, Karahan E. Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: one year follow-up results. *International journal of ophthalmology*. 2014;7(4):704-8. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.04.22.
184. Casas P, Ascaso FJ, Vicente E, Tejero-Garcés G, Adiego MI, Cristóbal J a. Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2013;251(6):1625-34. doi:10.1007/s00417-013-2268-9.
185. Shiba T, Takahashi M, Sato Y, et al. Relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness. *American journal of ophthalmology*. 2014;157(6):1202-8. doi:10.1016/j.ajo.2014.01.028.
186. Sagiv O, Fishelson-Arev T, Buckman G, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurements by optical coherence tomography in patients with sleep apnea syndrome. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2013. doi:10.1111/ceo.12145.
187. Huseyinoglu N, Ekinci M, Ozben S, Buyukuysal C, Kale MY, Sanivar HS. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters as indicators of neurodegenerative brain changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep & breathing*. 2014;18(1):95-102. doi:10.1007/s11325-013-0854-z.
188. Lin P-W, Friedman M, Lin H-C, Chang H-W, Pulver TM, Chin C-H. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2011;249(4):585-93. doi:10.1007/s00417-010-1544-1.
189. Wu X, Liu H. Obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome increases glaucoma risk : evidence from a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(1):297-303.
190. Geyer O, Cohen N, Segev E, et al. The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population. *American Journal of Ophthalmology*. 2003;136(6):1093-1096. doi:10.1016/S0002-9394(03)00709-8.
191. Girkin C a, McGwin G, McNeal SF, Owsley C. Is there an association between pre-existing sleep apnoea and the development of glaucoma? *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(6):679-81. doi:10.1136/bjo.2005.086082.
192. Stein JD, Kim DS, Mundy KM, et al. The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea. *American journal of ophthalmology*. 2011;152(6):989-998.e3. doi:10.1016/j.ajo.2011.04.030.
193. Aptel F, Chiquet C, Tamisier R, et al. Association between glaucoma and sleep apnea in a large French multicenter prospective cohort. *Sleep Medicine*. 2014;15(5):576-581. doi:10.1016/j.sleep.2013.11.790.
194. Culbertson WW, Ostler HB. The floppy eyelid syndrome. *American journal of ophthalmology*. 1981;92(4):568-75.
195. Ezra DG, Beaconsfield M, Collin R. Floppy eyelid syndrome: stretching the limits. *Survey of ophthalmology*. 2009;55(1):35-46. doi:10.1016/j.survophthal.2009.02.025.
196. Culbertson WW, Tseng SC. Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. *Cornea*. 1994;13(1):33-42.
197. Lee WJ, Kim JC, Shyn KH. Clinical evaluation of corneal diseases associated with floppy eyelid syndrome. *Korean journal of ophthalmology: KJO*. 1996;10(2):116-21.
198. Parunović A, Ilić B. Floppy eyelid syndrome associated with keratokeratosis. *The British journal of ophthalmology*. 1988;72(8):634-5.
199. Liu DT-S, Di Pascuale M a, Sawai J, Gao Y-Y, Tseng SCG. Tear film dynamics in floppy eyelid syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2005;46(4):1188-94. doi:10.1167/iovs.04-0913.
200. Langford JD, Linberg JV. A new physical finding in floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology*. 1998;105(1):165-9.
201. Holbach LM. Diseases of the eyelid-conjunctival complex and corneal complications of lid disease. *Current opinion in ophthalmology*. 1995;6(4):39-43.
202. Leibovitch I, Selva D. Floppy eyelid syndrome: clinical features and the association with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*. 2006;7(2):117-22. doi:10.1016/j.sleep.2005.07.001.
203. Schlötzer-Schrehardt U, Stojkovic M, Hofmann-Rummelt C, Cursiefen C, Kruse FE, Holbach LM. The Pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology*. 2005;112(4):694-704. doi:10.1016/j.ophtha.2004.11.031.
204. Netland PA, Sugrue SP, Albert DM, Shore JW. Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome. Involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology*. 1994;101(1):174-81.
205. Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, et al. Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1182-5. doi:10.1016/S0161-6420(99)90256-7.
206. Karger R a, White WA, Park W-C, et al. Prevalence of floppy eyelid syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1669-74. doi:10.1016/j.ophtha.2006.02.053.
207. McNab A a. The eye and sleep apnea. *Sleep medicine reviews*. 2007;11(4):269-76. doi:10.1016/j.smrv.2007.03.006.
208. McNab AA. The eye and sleep. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2005;33(2):117-25. doi:10.1111/j.1442-9071.2005.00969.x.
209. Sugita Y, Iijima S, Teshima Y, et al. Marked episodic elevation of cerebrospinal fluid pressure during nocturnal sleep in patients with sleep apnea hypersomnia syndrome. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1985;60(3):214-9.

210. Brockmeier B, Burbach H, Runge M, Altenkirch H. Raised intracranial pressure in chronic respiratory disease. *Lancet*. 1997;349(9055):883. doi:10.1016/S0140-6736(05)61793-X.
211. Rich GB. Article reviewed: Papilledema and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine*. 2001;2(3):259-261.
212. Peter L, Jacob M, Krolak-Salmon P, et al. Prevalence of papilloedema in patients with sleep apnoea syndrome: a prospective study. *Journal of sleep research*. 2007;16(3):313-8. doi:10.1111/j.1365-2869.2007.00598.x.
213. Hanigan WC, Zallek SN. Headaches, shunts, and obstructive sleep apnea: report of two cases. *Neurosurgery*. 2004;54(3):764-8; discussion 768-9.
214. Lee AG, Golnik K, Kardon R, et al. Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology*. 2002;109(3):482-5.
215. Li J, McGwin G, Vaphiades MS, Owsley C. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy and presumed sleep apnoea syndrome screened by the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ). *The British journal of ophthalmology*. 2007;91(11):1524-7. doi:10.1136/bjo.2006.113803.
216. Palombi K, Renard E, Levy P, et al. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy is nearly systematically associated with obstructive sleep apnoea. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(7):879-82. doi:10.1136/bjo.2005.087452.
217. Aptel F, Khayi H, Pépin J-L, et al. Association of Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *JAMA Ophthalmology*. 2015;133(7):797-804. doi:10.1001/jamaophthol.2015.0893.
218. Mills RP, Budenz DL, Lee PP, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(1):24-30. doi:10.1016/j.ajo.2005.07.044.
219. Somers VK, White DP AR. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118(11):1080-111.
220. Lin CC, Hu CC, Ho J Der, Chiu HW, Lin HC. Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma: A population-based matched-cohort study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1559-64. doi:10.1016/j.ophtha.2013.01.006.
221. Xin C, Zhang W, Wang L, Yang D, Wang J. Changes of visual field and optic nerve fiber layer in patients with OSAS. *Sleep and breathing*. 2014;129-134. doi:10.1007/s11325-014-0978-9.
222. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma. *Am J Epidemiol*. 1983;118(11):166-91.
223. Liu JH, Kripke DF, Twa MD, et al. Twenty-four-hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1999;40(12):2912-7.
224. Liu JHK, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(4):1586-90. doi:10.1167/iovs.02-0666.
225. Deokule SP, Doshi A, Vizzeri G, et al. Relationship of the 24-hour pattern of intraocular pressure with optic disc appearance in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(5):833-9. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.034.
226. Longo A, Geiser MH RC. Posture changes and subfoveal choroidal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:546-51.
227. McLaren JW. Measurement of aqueous humor flow. *Experimental eye research*. 2009;88(4):641-7. doi:10.1016/j.exer.2008.10.018.
228. Noël C, Kabo AM, Romanet JP, Montmayeur A, Buguet A. Twenty-four-hour time course of intraocular pressure in healthy and glaucomatous Africans: Relation to sleep patterns. *Ophthalmology*. 2001;108(1):139-144. doi:10.1016/S0161-6420(00)00411-5.
229. Lee JY, Yoo C, Jung JH, Hwang YH, Kim YY. The effect of lateral decubitus position on intraocular pressure in healthy young subjects. *Acta ophthalmologica*. 2012;90(1):e68-72. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02208.x.
230. Malihi M, Sit AJ. Effect of head and body position on intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2012;119(5):987-91. doi:10.1016/j.ophtha.2011.11.024.
231. Kim KN, Jeoung JW, Park KH, Lee DS, Kim DM. Effect of Lateral Decubitus Position on Intraocular Pressure in Glaucoma Patients with Asymmetric Visual Field Loss. *Ophthalmology*. 2012;120(4):1-5.
232. Kawase K, Tomidokoro a, Araie M, Iwase a, Yamamoto T. Ocular and systemic factors related to intraocular pressure in Japanese adults: the Tajimi study. *The British journal of ophthalmology*. 2008;92(9):1175-9. doi:10.1136/bjo.2007.128819.
233. Lima VC, Prata TS, Lobo RAB, Paranhos A. Correlation between water-drinking test outcomes and body mass index in primary open-angle glaucoma patients under clinical treatment. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2008;24(5):513-6. doi:10.1089/jop.2007.0127.
234. Geloneck MM, Crowell EL, Wilson EB, et al. Correlation between intraocular pressure and body mass index in the seated and supine positions. *Journal of Glaucoma*. 2015;24(2):130-4. doi:10.1097/01.jig.0000435775.05032.87.
235. De León-Ortega JE, Arthur SN, et al. Discrimination between Glaucomatous and Nonglaucomatous Eyes Using Quantitative Imaging Devices and Subjective Optic Nerve Head Assessment. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(8):3374-3380. doi:10.1167/iovs.05-1239.
236. Xu L, Wang Y, Yang H, Jonas JB. Differences in parapapillary atrophy between glaucomatous and normal eyes: the Beijing Eye Study. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(4):541-6. doi:10.1016/j.ajo.2007.05.038.
237. Airaksinen PJ, Mustonen E, Alanko HI. Optic disc haemorrhages precede retinal nerve fibre layer defects in ocular hypertension. *Acta ophthalmologica*. 1981;59(5):627-41.
238. De Moraes CG, Liebmann JM, Park SC, et al. Optic disc progression and rates of visual field change in treated glaucoma. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(2):e86-91. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02577.x.
239. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *American journal of ophthalmology*. 1998;126(4):487-97.
240. Chambe J, Laib S, Hubbard J, et al. Floppy eyelid syndrome is associated with obstructive sleep apnoea: A prospective study on 127 patients. *Journal of Sleep Research*. 2012;21(3):308-315. doi:10.1111/j.1365-2869.2011.00968.x.
241. Georgalas I, Papaconstantinou D, Koutsandrea C, et al. Angioid streaks, clinical course, complications, and current therapeutic management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2009;5(1):81-89. doi:10.2147/TCRM.S4682.
242. Das A, Frank RN, Zhang NL, Turczyn TJ. Ultrastructural localization of extracellular matrix components in human retinal vessels and Bruch's membrane. *Archives of Ophthalmology*. (Chicago, Ill. : 1960) 1990;108(3):421-9.



243. Marshall GE, Konstas AG, Lee WR. Collagens in ocular tissues. *The British journal of Ophthalmology*. 1993;77(8):515-24.
244. Lin WL, Essner E, McCarthy KJ, Couchman JR. Ultrastructural immunocytochemical localization of chondroitin sulfate proteoglycan in Bruch's membrane of the rat. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1992;33(6):2072-5.
245. Li Volti S, Avitabile T, Li Volti G, et al. Optic disc drusen, angioid streaks, and mottled fundus in various combinations in a Sicilian family. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2002;240(9):771-776. doi:10.1007/s00417-002-0534-3.
246. Pierro L, Brancato R, Minicucci M, Pece A. Echographic diagnosis of Drusen of the optic nerve head in patients with angioid streaks. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology*. 1994; 208(5):239-42.
247. Pollack JS, Custer PL, Hart WM, Smith ME, Fitzpatrick MM. Ocular complications in Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Archives of ophthalmology*. (Chicago, Ill. : 1960) 1997;115(3):416-9.
248. Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in  $\beta$  thalassemia and the sickling syndromes. *Blood*. 2002;99(1):30-35. doi:10.1182/blood.V99.1.30.
249. Hu X, Plomp AS, van Soest S, Wijnholds J, De Jong PTVM, Bergen A a B. Pseudoxanthoma elasticum: A clinical, histopathological, and molecular update. *Survey of Ophthalmology*. 2003;48(4):424-438. doi:10.1016/S0039-6257(03)00053-5.
250. Li Q, Jiang Q, Pfendner E, Váradi A, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: clinical phenotypes, molecular genetics and putative pathomechanisms. *Experimental dermatology*. 2009;18(1):1-11. doi:10.1111/j.1600-0625.2008.00795.x.
251. Finger RP, Issa PC, Ladewig MS, et al. Pseudoxanthoma Elasticum: Genetics, Clinical Manifestations and Therapeutic Approaches. *Survey of Ophthalmology*. 2009;54(2):272-285. doi:10.1016/j.survophthal.2008.12.006.
252. Miki K, Yuri T, Takeda N, Takehana K, Iwasaka T, Tsubura A. An autopsy case of pseudoxanthoma elasticum: Histochemical characteristics. *Medical Molecular Morphology*. 2007;40(3):172-177. doi:10.1007/s00795-007-0368-5.
253. Struk B, Neldner KH, Rao VS, St Jean P, Lindpaintner K. Mapping of both autosomal recessive and dominant variants of pseudoxanthoma elasticum to chromosome 16p13.1. *Human molecular genetics*. 1997;6(11):1823-8.
254. Pasquali-Ronchetti I, Garcia-Fernandez MI, Boraldi F, et al. Oxidative stress in fibroblasts from patients with pseudoxanthoma elasticum: possible role in the pathogenesis of clinical manifestations. *The Journal of pathology*. 2006;208(1):54-61. doi:10.1002/path.1867.
255. Quaglino D, Sartor L, Garbisa S, et al. Dermal fibroblasts from pseudoxanthoma elasticum patients have raised MMP-2 degradative potential. *Biochimica et biophysica acta*. 2005;1741(1-2):42-7. doi:10.1016/j.bbadis.2004.09.012.
256. Jiang Q, Endo M, Dibra F, Wang K, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum is a metabolic disease. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129(2):348-54. doi:10.1038/jid.2008.212.
257. Contri MB, Boraldi F, Taparelli F, De Paepe A, Ronchetti IP. Matrix proteins with high affinity for calcium ions are associated with mineralization within the elastic fibers of pseudoxanthoma elasticum dermis. *The American journal of pathology*. 1996;148(2):569-577.
258. Baccarani-Contri M, Bacchelli B, Boraldi F, et al. Characterization of pseudoxanthoma elasticum-like lesions in the skin of patients with beta-thalassemia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(1):33-9.
259. Debelle L, Tamburro a. M. Elastin: Molecular description and function. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 1999;31(2):261-272. doi:10.1016/S1357-2725(98)00098-3.
260. Diekmann U, Zarbock R, Hendig D, Szliska C, Kleesiek K, Götting C. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in pseudoxanthoma elasticum patients. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2009;87(10):965-70. doi:10.1007/s00109-009-0497-5.
261. Siwik DA, Pagano PJ, Colucci WS. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009:53-60.
262. Siwik DA, Pagano PJ, Colucci WS. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2001;280(1):C53-60.
263. Urban Z, Agapova O, Huchtagowder V, Yang P, Starcher BC, Hernandez MR. Population differences in elastin maturation in optic nerve head tissue and astrocytes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(7):3209-15. doi:10.1167/iovs.07-0107.
264. Brown SJ, Talks SJ, Needham SJ, Taylor a EM. Pseudoxanthoma elasticum: biopsy of clinically normal skin in the investigation of patients with angioid streaks. *The British journal of dermatology*. 2007;157(4):748-51. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08076.x.





