

NESANICA KAO FAKTOR RIZIKA ZA KARDIO-CEREBROVASKULARNE BOLESTI

Tijana Bojić

UDK: 612.821.7:616.12

Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku 080, Institut za nuklearne nauke "Vinča", Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

UVOD

Regulacija centralnog i perifernog krvotoka, uključujući i rad srca u tesnoj su vezi sa ciklusom budnosti i spavanja [4, 5]. Integrativna fiziologija spavanja je neophodan preduslov razumevanju mehanizama efekata patološki izmenjenog sna. Patološki izmenjeno spavanje (nesanica) je u tehnološki razvijenom svetu potvrđen faktor rizika [1, 6], a po pokazateljima socijalne strukture i profila mor-

Kratak sadržaj

Nesanica i poremećaji spavanja predstavljaju zdravstveno pa i ekonomsko opterećenje tehnološki razvijenog sveta. Procenat stanovništva pogođenih ovim problemom kreće se od 23% u Japanu preko 31% u EU do 56% u SAD. Faktori rizika za nesanicu su starost populacije, svest o sopstvenom lošem zdravlju, nezaposlenost i stres kao ključni faktor rizika. Nesanica za pojedina podrazumeva pre svega psihološke poremećaje, zatim poremećaj imuniteta, poremećaj metabolizma i kardiovaskularna oboljenja. Srbija se nalazi na prvom mestu u Evropi po smrtnosti od kardiovaskularnih poremećaja (410/100000 Evropa, 504/100000 Srbija). S obzirom na očigledne faktore rizika društvenog ambijenta i prevalence odnosno dominacije kardiovaskularnog oboljevanja na teritoriji Republike Srbije, očigledno je da nesanica postoji kao neprepoznati faktor rizika u nastanku za mortalitet populacije Srbije. Nesanica kao faktor rizika za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti je neobrađen element doprinosa manifestaciji ovih bolesti u Srbiji. Cilj analitičke studije je da se ovaj problem determiniše kao takav i da se pokrene praktična akcija u cilju njegovog rešavanja.

Ključne reči: nesanica, faktori rizika, kardiocerebrovaskularne bolesti

biditeta predstavlja neprepoznat faktor rizika za cerebrokardiovaskularne bolesti i u Srbiji [3,7].

REZULTATI IZ STUDIJA U SVETU

Integrativna fiziologija

Integrativna fiziologija predstavlja granu medicinskih nauka koja na savremen način posmatra fenomen istraživa-

nja (spavanje) u celosti. Fenomen spavanja je fenomen mozga, fenomen za mozak i posredovan moždanim mehanizmima [8], tako da je sagledavanje spavanja nemoguće bez integrativnog pristupa u analizi njegovih manifestacija.

Rezultati istraživanja Bojić i saradnika ukazuju da je odnos centralnog („feed forward“) i perifernog (barorefleksnog) upliva u regulaciji srčane frekvencije različit u ciklusu budnosti i spavanja. Periferni upliv je dominantan u NREM-u, centralni upliv je dominantan u REM-u, dok se stanje mirne budnosti nalazi između ova dva stanja. Predlog, proizašao iz ove studije potkrepljuje postojeći stav da NREM treba da bude referentno stanje („baseline“) za merenje fizioloških funkcija [9]. Obzirom na rezultat, REM faza je okarakterisana kao potencijalna faza fiziološkog rizika za pacijente koji boluju od neurokardiovaskularnih bolesti kao što su ventrikularne tahiaritmije [10, 11].

Nastavak istraživanja Bojić i saradnika razrađuje ambijentalnu komponentu-ambijentalni zahtevi često preopterećuju kapacitete glavnog regulacionog mehanizma kao što je kardiovaskularni sistem. Zvuk je jednostavan i primenljiv stimulus koji omogućava i opis dinamike pomenutih regulacionih mehanizama. Po prvi put je predložen od strane Lenzi (*Lenzi*) i saradnika [4] model za izazvani odgovor na osnovi regulisanih varijabli na nivou autonomnog nernog sistema. Ovaj pristup izazvanog odgovora je potvrdio da je NREM faza najpodešenije dominantno barorefleksne regulacije. Stanje REM faza je faza manje fine regulacije bifaznog odgovora dok mirna budnost nije mogla biti definisana. U najbolje definisanoj fazi, NREM-u, uočen je dinamski feno-

men kašnjenja između dinamike barorefleksnog luka na nivou regulacije srčane frekvencije i barorefleksnog luka na nivou perifernih rezistencija [12].

Australijski rezultati na modelu novorođenčeta (jagnjad) potvrdili su navedene rezultate da je kardiovaskularna regulacija zavisna od faze spavanja. U ovom radu primenjena je istovetna metodologija (spontane fluktuacije) [13]. Koordinacija laboratorijskog rada profesora Adrijana Vokera (*Adrian Walker*) omogućila je lakšu interpretaciju laboratorijskih podataka.

Moždana cirkulacija je cilj izučavanja i pokazatelj moždane aktivnosti. U toku različitih faza spavanja ne dolazi do dodatnog angažmana kapilarne mreže bez obzira na različit nivo metaboličke aktivnosti [14]. Pošto su potrebe za nutrijentima (glukozom) povećane u stanjima povišene metaboličke aktivnosti, radna hipoteza je da propusnost kapilara za glukozu može biti različita. U radu primenom dvojnog radioaktivnog markera u jednom prolasku (fluorodezoksiglukoza i C14 jodoantipirin) meren je transport radioaktivne glukoze uz paralelno merenje moždanog protoka. Nije utvrđena zavisnost transportne propustljivosti krvnomoždane barijere u odnosu prema budnosti i REM-u [15].

Patofiziološki značaj ovih rezultata, uz potvrdu u objavljenim rezultatima [11, 16-18], podrazumeva neophodnost izostanka nesaničnosti za fiziološki cirkadijalni, od stanja zavisan ciklus regulacije kardiovaskularnog sistema.

Moždani krvotok predstavlja put kojim se može izučavati nivo moždane aktivnosti. Moždana cirkulacija je fazno zavisna [19]. Koncept o regionalnom obrascu moždane aktivnosti kao neuro-

fiziološkom supstratu svesti prvi put je objavljen u saradnji Bojić et al 2005. godine [5]. Koncept je uočen kao jedinstvo u koordinisanoj aktivnosti centralnih struktura mozga (talamomezencefalična osa) u REM-u, NREM-u i anesteziji. Jedinstvo u funkcionalnosti kore velikog mozga kao dodatni uslov stanja budnosti [5] potvrđeno je rezultatima radova Kalauzi i Bojić [20, 21]. Metodološki pristupi koji su doveli do ovih rezultata su silom prilika bili različiti ali je rezultat bio postojan. Ovi rezultati daju osnovu za dalja patofiziološka istraživanja.

NESANICA

Nesanica se definiše kao 1. nemoćnost usnivanja, 2. isprekidano spavanje, 3. izostanak okrepljućeg efekta spavanja ili 4. rano jutarnje buđenje (preneto iz Edinger et al. 2005).

Nesanica kao naučni problem

Usled objektivne činjenice da nespavanje uzrokuju različiti uzroci i da se istraživanja sprovode na heterogenim populacijama, rezultati istraživanja ovog problema su heterogeni.

Nesanica kao klinički problem

Kliničke klasifikacije koje su u upotrebi (DSM, MKB, ICSD, preuzeto iz Edinger et al 2005) kao osnovni klasifikacioni kriterijum imaju mogućnost terapije. Budući kriterijumi koji će neizbežno uključiti naučni pristup problemu nesanice biće zasnovani na principu neuro-psiho-biološkog kauzaliteta, sa jasnim rasvetljavanjem posledica [22]. U svrhu primene u praksi savremenog vi-

đenja ovog problema od posebnog značaja je saradnja sa kliničkim delom naučne prakse.

Nesanica i kardiovaskularne bolesti

Najčešći tipovi nesanice koja dovodi do kardiovaskularnih posledica su:

1. Primarna nesanica
2. Nesanica u vezi sa poremećajem disanja

Ova dva oblika nesanice predstavljaju nezavisne faktore rizika za kardiovaskularne bolesti i to:

- hipertenziju [23]
- koronarnu bolest srca [24, 25]
- nastanak i pogoršanje srčane insuficijencije [26] .

Individualni podaci koji se odnose na nesanicu kao faktor rizika nisu jasno definisani. Daleko bolja preglednost rezultata postoji za oblik definisan kao nesanica sa poremećajem disanja. U ovom slučaju, veza sa kardiovaskularnim posledicama je evidentna. Težina poremećaja, koja se meri stepenom oštećenja disajne funkcije, u tesnoj je vezi, između ostalog sa kardiovaskularnim poremećajima [27]. Glavni mehanizmi razvoja kardiovaskularnih oboljenja kod nesanice sa poremećajem disanja su: razvoj hipertenzije i razvoj dijabetogenog profila. Ova dva puta potenciraju aterosklerotski proces čime dovode do razvoja kardiovaskularnih bolesti. Pogoršanje kardiovaskularnih oboiljenja podrazumeva porast rizika od insuficijencije srca (više od 3 puta)[26], veći rizik od aritmija [27] kao i pogoršanje stanja grudne aneurizme.

Nesanica i moždani udar

Standardni faktori rizika za moždani udar (hipertenzija, dijabetes, duvanski

dim, gojaznost) u 50% slučajeva predstavljaju glavni faktor rizika za ovu bolest [28]. Od ostalih ispitanih faktora rizika na prvom mestu se nalazi se nesаница sa ostalim poremećajima spavanja. Nesаница udvostručava rizik od moždanog udara u opštoj, a u populaciji mladih od 18 do 34 godine predstavlja i osnovni faktor rizika. U specifičnoj populaciji žena srednje dobi i nižeg socioekonomskog statusa predstavlja osnovni faktor rizika.

Izostanak spavanja se dobro toleriše do pojave tegoba u kognitivnom rasuđivanju i pojave zamora. Alfa stanje (Hori stadijum 1-4), [29] nadoknađuje osećaj obnovljenosti koji donosi fiziološka dužina spavanja od 7 do 8 sati [30]. Alfa stanje je uvod u kognitivnu tranziciju, prelazak od pažnje usmerene ka spoljašnjem ambijentu ka pažnji usmerenoj unutrašnjim događajima [20] i predstavlja fundament shvatanja kognitivne insuficijencije nesанице [21, 31].

Alfa stanje (Hori 1-4) predstavlja stanje smanjene metaboličke aktivnosti parijetalne i frontalne kore [32].

U nesаници regionalna adaptacija moždanog krvotoka metaboličkim potrebama specifičnim za spavanje [5] izostaje. Obrazac moždanog krvotoka u toku nesанице nema fiziološku smenu obrazaca metaboličke aktivnosti specifičnih za spavanje [30]. Regenerativni efekat na stanje moždane aktivnosti [33] izostaje i moždana aktivnost neuravnotežena prilikom kiseonika ulazi u stanje propensivnosti ka moždanom udaru. Ekstenzivna literatura o ovoj problematici je nedostatan a prirodni zaključak je da su istraživanja u ovom pravcu neophodna.

ZAKLJUČAK

Nesаница je ozbiljan problem za pojedinca i značajan društveni problem. Posledice nesанице su u uskoj vezi sa najučestalijim oboljenjima populacije u Srbiji. Pristup ovom najprisutnijem poremećaju spavanja u evropskoj populaciji zahteva sistematičan i sveobuhvatni pristup. Fundamentalna istraživanja spavanja daju osnov za pokretanje poboljšavanja ukupnog obrazovnog stanja populacije Srbije.

INSOMNIA AS A RISK FACTOR FOR CARDIO-CEREBROVASCULAR DISORDERS

Tijana Bojić

Laboratory for radiobiology and molecular genetics 080, Institute for nuclear sciences „Vinča“, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Literatura

1. Leger D. et al., An international survey of sleeping problems in the general population. *Curr Med Res Opin*, 2008. 24(1): p. 307-17.
2. Edinger JC, MC Means. Overview of Insomnia: Definitions, Epidemiology, Differential Diagnosis and Assessment, in *Principles and Practice of Sleep Medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, and W. Dement, Editors. 2005, W. B. Saunders Company. p. 702-790.
3. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni program prevencije, lečenja i kontrole kardiovaskularnih bolesti u Republici Srbiji do 2020. godine.
4. Bojić T. Mechanisms of cardiovascular control and effects of acoustic stimulation on cardiovascular system during the wake-sleep cycle, in *Department of Human and General Physiology*. 2003, Alma Mater Univeršitet di Bologna: Bologna.
5. Zoccoli G, T Bojić, Franzini C. Regulation of cerebral circulation during sleep, in *The Physiological Nature of Sleep*, P.L. Parmeggiani and R. Velluti, Editors. 2005, Imperial College Press: London. p. 351-369.
6. Katz DA, McHorney C.A. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med*, 1998. 158(10): 1099-107.
7. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse (2013) Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Nesanica. Klinički vodič 21/13.
8. Hobson JA. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*, 2005. 437(7063): 1254-6.
9. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. 1949. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1995. 7(2): 251-67.

Summary

Insomnia and sleep disorders represent health and social burden of developed countries. Percentage of burdened population varies from 23% in Japan, 31% in EU up to 56% in the USA. Social risk factors for insomnia are aging of population, awareness about personal illness, unemployment, and stress as a key factor. Personal consequences of insomnia include, first of all, psychological disturbances, than immunity break down, metabolic disturbances and cardiovascular diseases. Serbia is on the third place in Europe (after Russia and Ukraine) by the burden of cardiovascular diseases (410/100000 Europe, 504/100000 Serbia). By the circumstances that social ambient on one side and prevalence and dominance of cardiovascular diseases on the other side comprise, it is evident that insomnia represents unrecognized mortality risk factor in Serbia. Insomnia as the risk factor for cerebrocardiovascular diseases is neglected contributory factor to the development of these diseases in Serbia. The aim of this analytical research is to point on and mobilize action on this problem.

Key words: insomnia, risk factors, cardiocerebrovascular disorders

10. Zoccoli G, et al. Central and baroreflex control of heart rate during the wake-sleep cycle in rat. *Sleep*, 2001. 24(7): 753-8.
11. Verrier RL, Josephson ME. Cardiac Arrhythmogenesis during Sleep: Mechanisms, Diagnosis, and Therapy, in Principles and Practice of Sleep Medicine, M.H. Kryger, T. Roth, and W. Dement, Editors. 2005, W. B. Saunders Company. p. 1171-1180.
12. Silvani A, et al. Effects of acoustic stimulation on cardiovascular regulation during sleep. *Sleep*, 2003. 26(2): 201-5.
13. Silvani A, et al. Sleep-dependent changes in the coupling between heart period and arterial pressure in newborn lambs. *Pediatr Res*, 2005. 57(1): 108-14.
14. Silvani A, et al. Brain capillary perfusion in the spontaneously hypertensive rat during the wake-sleep cycle. *Exp Brain Res*, 2004. 154(1): 44-9.
15. Silvani A, et al. Sleep-related brain activation does not increase the permeability of the blood-brain barrier to glucose. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005. 25(8): p. 990-7.
16. Skinner JE, Mohr DN, P. Kellaway, Sleep-stage regulation of ventricular arrhythmias in the unanesthetized pig. *Circ Res*, 1975. 37(3): 342-9.
17. Orr WC. et al. Physiological sleep patterns and cardiac arrhythmias. *Am Heart J*, 1979. 97(1): 128-9.
18. Otsuka K, et al. Sleep and night-type arrhythmias. *Jpn Heart J*, 1982. 23(4): 479-86.
19. Loos N, et al. Sympathetic nervous control of the cerebral circulation in sleep. *J Sleep Res*, 2005. 14(3): 275-83.
20. Bojic T, Vuckovic A, Kalauzi A. Modeling EEG fractal dimension changes in wake and drowsy states in humans—a preliminary study. *J Theor Biol*, 2010. 262(2): 214-22.
21. Kalauzi A, Vuckovic A, Bojic T. EEG alpha phase shifts during transition from wakefulness to drowsiness. *Int J Psychophysiol*, 2012. 86(3): 195-205.
22. Harvey CJ, Gehrman P, Espie CA. Who is predisposed to insomnia: a review of familial aggregation, stress-reactivity, personality and coping style. *Sleep Med Rev*, 2014. 18(3): 237-247.
23. Nagai M, et al. Sleep duration and insomnia in the elderly: associations with blood pressure variability and carotid artery remodeling. *Am J Hypertens*, 2013. 26(8): 981-9.
24. Cappuccio FP, et al. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*, 2010. 33(5): 585-92.
25. Sands-Lincoln M, et al. Sleep duration, insomnia, and coronary heart disease among postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)*, 2013. 22(6): 477-86.
26. Tofield A. Insomnia linked to increased risk of heart failure. *Eur Heart J*, 2013. 34(24): 1771.
27. Schmid SM, Hallschmid M, Schultes B. The metabolic burden of sleep loss. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2014.
28. WuMP, et al. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: report from a nationally representative cohort. *Stroke*, 2014. 45(5): 1349-1354.
29. Hori T, Hayashi M, Morikawa T. Topography and coherence analysis of the hypnagogic EEG, in *Sleep '90*, J. Horne, Editor. 1990, Pontenagel press: Bochum. p. 10-12.
30. Voderholzer U, et al. Transient total sleep loss in cerebral Whipple's disease: a longitudinal study. *J Sleep Res*, 2002. 11(4): 321-9.
31. Kalauzi A, Vuckovic A, Bojic T. Topographic distribution of EEG alpha attractor correlation dimension values in wake and drowsy states in humans. in press, 2014.
32. Laufs H, et al. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage*, 2003. 19(4): p. 1463-76.
33. Tononi G, Cirelli C. A Possible Role of Sleep in Synaptic Homeostasis, in *The Physiological Nature of Sleep*. 2005, Imperial College Press: London. p. 77-103.

Tijana Bojić
 Laboratorija za radiobiologiju
 i molekularnu genetiku 080
 Institut za nuklearne nauke "Vinča"
 Univerzitet u Beogradu
 P.Fah 522, Mike Petrovića Alasa 11-14
 11000 Beograd, Srbija