

## Estudos Metabolômicos na Apneia Obstrutiva do Sono

**ADRIANA LEBKUCHEN**

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

Coorientadora: Profa. Dra. Karina Helena Morais Cardozo

Programa de Cardiologia

### RESUMO

**Lebkuchen A.** *Estudos metabolômicos na apneia obstrutiva do sono [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.*

**Introdução:** A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição clínica comum, embora subdiagnosticada na prática clínica, que está associada de forma independente com um aumento na morbimortalidade cardiovascular. Evidências recentes sugerem que o aumento do risco cardiovascular atribuído à AOS pode ser parcialmente explicado pela desregulação metabólica. No entanto, pouco se sabe sobre o perfil metabólico detalhado destes pacientes e se estes metabólitos podem servir como potenciais biomarcadores para a AOS. **Objetivos:** O objetivo primário do estudo foi avaliar o perfil metabólico de pacientes com AOS por meio de diferentes estratégias metabolômicas. Como objetivo secundário, avaliamos se o painel de metabólitos selecionados poderia agregar valor diagnóstico ao uso de questionários tradicionalmente empregados para a triagem da AOS. **Métodos:** Participantes do sexo masculino sem doença cardiovascular prévia ou uso de medicamentos foram submetidos à polissonografia noturna e divididos em 2 grupos pareados por idade e índice de massa corpórea (IMC): sem AOS (índice de apneia e hipopneia [IAH] <15 eventos/h) e com AOS (IAH ≥15 eventos/h). Além da avaliação clínica, foi aplicado dois questionários para triagem da AOS usados na prática clínica (questionário Berlim e o escore NoSAS). A quantificação de aminoácidos (AA) no plasma foi realizada por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas sequencial (LC-MS<sup>2</sup>) previamente desenvolvido e validado no Grupo Fleury.

Para as análises metabolômicas e lipidômicas foram utilizados cromatografia gasosa acoplado a espectrometria de massas (GC-MS) e cromatografia líquida (LC) off-line com detecção por ionização/dessorção a laser auxiliada por matriz (MALDI-MS), respectivamente. Para avaliação dos marcadores que estariam associados à AOS foram utilizados teste t de student ( $p < 0,05$ ) e VIP score  $> 2$  (predição de variável de importância). A sensibilidade e especificidade foram avaliadas por meio da curva receiver operating characteristic (ROC) e modelos de regressão logística em associação com o melhor questionário de triagem para a AOS. **Resultados:** 53 participantes foram estudados (16 sem AOS e 37 com AOS). Como proposto, a idade média ( $36 \pm 6$  vs.  $39 \pm 7$  anos) e o IMC ( $30,3 \pm 3,5$  vs.  $30,6 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>) foram semelhantes entre os grupos sem e com AOS, respectivamente. A quantificação dos AA permitiu observar uma diferença significativa nos níveis de ácido glutâmico, que foram maiores nos pacientes com AOS ( $83,5 \pm 22,5$   $\mu$ M) quando comparados ao grupo sem AOS ( $66,7 \pm 24,5$   $\mu$ M),  $p = 0,023$ . A avaliação do perfil metabolômico resultou em 28 analitos significantes. Seis desses analitos foram provenientes da análise por GC-MS: pacientes com AOS apresentaram maiores níveis de 6-deoxi-D-glicose; 2,6-difenil-1,7-diidrodipirroló [2,3-b:3',2'-e] piridina, ácido 9 (Z)-hexadecenóico e ácido araquidônico e menores níveis de 5,5'-bifitalato e glutamina quando comparados ao grupo sem AOS ( $p < 0,05$ ). A análise lipidômica (LC off-line e MALDI-MS) resultou em 22 lipídios significantes subdivididos nas seguintes classes: ceramidas (Cer), fosfatidiletanolamina (PE), lisofosfatidilcolina (LPC), e esfingomiéline (SM) com níveis mais elevados em pacientes com AOS em comparação ao grupo sem AOS ( $p < 0,05$ ). Diacilglicerol (DAG), fosfatidilcolina (PC) e ácido fosfatídico (PA) tiveram níveis significativamente diminuídos nos pacientes com AOS em comparação aos sem AOS. Em relação ao objetivo secundário, o questionário com melhor desempenho para triar a AOS foi o escore NoSAS com uma área sob a curva (AUC) de 0,724. A combinação dos 4 metabólitos (ácido glutâmico, glutamina, 6-deoxi-D-glicose e ácido araquidônico) ou dos 3 lipídios (LPE 35:1, SM d18:1/12:0 e LPC 27:1) selecionados pelo modelo de regressão logística ao escore NoSAS positivo resultou em uma AUC de 0,917 e 0,951, respectivamente, para a detecção da AOS. **Conclusão:** A aplicação da metabolômica permitiu a identificação de potenciais

biomarcadores precoces para a AOS em homens jovens. Estes achados não são explicados por fatores de confusão como a idade, IMC e composição corporal. Este estudo confirma o achado de que os questionários habitualmente usados para a triagem da AOS não apresentam um bom desempenho. A combinação dos metabólitos selecionados aumentou a sensibilidade e especificidade para detecção da AOS em relação ao questionário isolado. Neste contexto, novos estudos são necessários para avaliar se estes biomarcadores poderão ser úteis para a predição do risco cardiovascular e melhora do diagnóstico da AOS.

**Descritores:** Apneia obstrutiva do sono; biomarcadores; metabolômica; lipídios; doenças cardiovasculares; espectrometria de massas.