

## ••• ny studie

Obstruktivt sömnapné syndrom (OSA) – upprepade andningsuppehåll under sömnen – drabbar runt tre procent av den vuxna befolkningen och ökar risken för högt blodtryck, stroke och diabetes. I flertalet studier ser forskarna att detta hälsoproblem ökar i västvärlden. En ny studie visar dock att det saknas belägg för ökad cancerrisk.



*Ny studie visar:*

# Sömnapné

*ökar inte cancerrisken i befolkningen*

Sömnapné drabbar cirka tre procent av den vuxna befolkningen, med ökad risk för högt blodtryck, stroke och diabetes. Kopplingen till ökad cancerrisk har varit omdiskuterad. Vissa patientstudier har visat ökad risk, men det har saknats forskning på den allmänna befolkningen. Nu visar en stor befolkningsstudie vid bland annat Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet att det saknas belägg för ökad cancerrisk.

Här beskriver **Jenny Theorell-Haglöv**, sjuksköterska och sömnspecialist på sömnapné-mottagningen vid Akademiska sjukhuset och docent vid Uppsala universitet, som lett studien, den senaste kunskapen på området.

**O**bstruktiv sömnapné (OSA) är en mycket vanlig sömnrelaterad andningsstörning, vilken kännetecknas av upprepade andningsflödesstopp (apnéer) eller flödesminskningar (hypopnéer) med efterföljande intermittent hypoxi och störd sömn på grund av så kallade arousals (korta uppvaknanden). I vuxen befolkning ses OSA hos ca fyra procent av män och två procent av kvinnor men varierar med grad av övervikt och med ålder. Obehandlad svår OSA (särskilt hos unga individer) är kopplat till negativa neurokognitiva, metabola och kardiovaskulära effekter såsom dagsömnighet och koncentrationssvårigheter, diabetes, stroke och hypertoni. Vissa tidigare studier i patientkohorter har också visat på samband mellan OSA och cancer och cancerdödlighet och i djurstudier har intermittent hypoxi, som en modell för OSA, setts öka cancertillväxt och/eller metastaser bland annat genom förändringar i immunfunktion eller inflammatoriska förändringar.

## ” Med hjälp av så kallad Cox-regression analyserades samband mellan OSA och cancerutveckling eller cancermortalitet.

Både OSA- och cancerförekomst ökar i befolkningen och därmed finns ett stort behov av att studera samband mellan OSA och cancer vidare utifrån ett befolkningsperspektiv. Då det i patientkohortstudier alltid finns en risk för så kallad selektionsbias, då patienter som remitteras för utredning av OSA inte nödvändigtvis är representativa för befolkningen i allmänhet, är det viktigt att utföra studier i befolkningsmaterial. Dock är longitudinella befolkningsbaserade studier där objektiva mått på OSA finns och där det också finns kopplade data om cancersjuklighet och cancerdödlighet mycket sällsynta, vilket framförallt beror på stora kostnader för att utföra sömnmätningar. Det här innebär att de studier som finns världen över, sannolikt är för små som enskilda studier för att där kunna studera en reell effekt av OSA på cancer i befolkningen. I den aktuella studien har därför data från fyra populationsbaserade kohorter slagits ihop, alla innehållande objektiva mätta OSA-data, och även cancerdata från register, och syftet var att undersöka om tidigare visad ökad cancerrisk vid OSA (i patientkohorter) också ses i allmän befolkning.

### GEMENSAM DATABAS

Data från fyra populationsbaserade kohorter, vilka alla innehöll objektivt mätt OSA (inklusive antal andningsstörningar och mått på hypoxi) och även cancerdata (alla cancerformer och cancer typer) från länkade registerdata slogs samman till en gemensam databas. Data från två svenska (Sleep and Health in men (UMEN) samt Sleep and Health in women (SHE)) och två australiska kohorter (Men Androgen Inflammation Lifestyle Environment and Stress (MAILES) samt

Busselton Sleep Apnoea cohort (BSN)) användes. Inom alla studier fanns också information ålder, kön, livsstilsfaktorer (till exempel rökning), kroppsmått, samt information om andra sjukdomar, till exempel hypertoni och diabetes). OSA mättes genom polysomnografi eller polygrafi där man får information om både sömn och andning eller endast andning under sömn. Från dessa mätningar fanns information om antal andningsstörningar per timme, så kallad apné-hypopné-index (AHI), oxygendesaturationsindex (ODI), medelsaturation samt lägsta saturation under natten. Totalt sett hade deltagarna huvudsakligen mild till måttlig sömnapné och AHI varierade från 0 till 116/h. Cirka elva procent hade svår sömnapné (AHI  $\geq 30$ /h). Svårighetsgraden av OSA beskrevs både med AHI och ODI, då AHI beskriver antalet andningshändelser medan ODI är ett mått på intermittent hypoxi.

Med hjälp av så kallad Cox-regression analyserades samband mellan OSA (antal andningsstörningar eller intermittent hypoxi (ODI) respektive lägsta saturation under natten) och cancerutveckling eller cancermortalitet. Uppföljningstiden var 5–20 år. I analyserna togs endast de med som inte hade någon känd cancer vid tiden för sömn- eller andningsregistreringen. Man använde variablerna i den statistiska analysen, både som kontinuerliga mått och indelat i svårighetsgrupper; Inga (0 till 4,9 händelser/h; referensgrupp), mild (5 till 14,9 händelser/h), måttlig (15 till 29,9 händelser/h), och svår ( $\geq 30$  händelser/h). Vidare togs i analyserna också hänsyn till så kallade störfaktorer såsom ålder, kön och BMI men också rökning och hypertoni.

### FLERA ANALYSER GENOMFÖRDES

Totalt utvecklade 124 personer cancer under uppföljningstiden. De vanligaste cancer typerna var bröstcancer (n=13) och gynekologisk cancer (n=8) hos kvinnor, och prostata (n=36) och hudcancer (inklusive melanom; n=14) hos männen. Analysen av OSA-mått och cancer visade inte något samband mellan sömnapné mätt som AHI eller ODI. Hos personer med lägsta nattlig saturation  $<85$  procent sågs en ökad risk för cancer i första analys men sambandet kvarstod inte efter justering för störfaktorer som ålder, kön och BMI. För att undersöka effekten av ålder och BMI ytterligare, genomfördes även ålders- och BMI-stratifierade analyser. Här sågs hos personer med BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> en liten risk för cancer med ökande AHI och ODI även när man justerade för ålder och kön. I denna grupp sågs också en ökad cancer risk kopplat till lägsta nattliga saturation  $<85$  procent men sambandet kvarstod inte efter justering för ålder och kön.

Då dagsömnighet är ett vanligt kliniskt problem hos OSA-patienter och flera tidigare studier inom OSA-patientkohorter har visat ökad risk för cancer, undersöktes addering av variabeln dagsömnighet till analysen. Dock sågs inte någon koppling mellan OSA (olika mått) och cancer vare sig hos dagsömniga eller icke dagsömniga.

Inom studie kohorten fanns 36 dödsfall i cancer. Efter justering för ålder, BMI och kön fanns en minskad risk för cancerdödlighet hos personer med mild OSA, men denna kvarstod inte efter ytterligare justering för rökning och hypertoni.

Då det i tidigare studie från Busselton-kohorten visats en ökad risk för cancer och cancer mortalitet vid måttlig till svår



OSA, gjordes en så kallad sensitivitetanalys där resultat analyserades med och utan data från Busselton-kohorten. Med data från Busselton-kohorten i analysen sågs ett numeriskt ökat antal cancerhändelser hos personer med måttlig till svår OSA, men sambandet mellan OSA och cancer var inte signifikant. Vidare sågs en ökad risk för cancer hos gruppen med lägsta nattliga saturation <85 procent, men sambanden kvarstod inte efter justering störfaktorer. Således förändrades inte huvudresultaten när även Busselton-data slogs ihop med de övriga kohorternas data.

#### **INGEN ÖKAD CANCERINCIDENS**

Sammanfattningsvis kunde denna befolkningsbaserade studie inte visa på en ökad cancerincidens eller cancermortalitet hos personer med OSA. Det fanns en liten ökad risk för cancer hos individer med fetma, vilket till viss del kan förklara det tidigare visade sambandet mellan OSA och cancer i patientpopulationer, men detta resultat bör tolkas varsamt då konfidensintervallen i analyserna var vida. De ingående studierna hade en variation i uppföljningstid och då det tar tid för cancer att utvecklas är det möjligt att den totala uppföljningstiden trots allt var för kort, även med denna stora kohort. Vidare fanns inom studiekohorten ett relativt litet antal cancerhändelser och även dödsfall. För framtida studier är det

därför troligt att det skulle behövas en ännu större samhällsbaserad kohort för att verkligen ge svar på hur stor effekten av OSA på cancerrisk och cancerdödlighet är. Globalt sett finns idag sannolikt inte fler än tio befolknings- eller samhällsbaserade kohortstudier med objektiva sömnmätningar för sömnapné, och där det skulle vara möjligt att analysera samband med cancer. För att ge ett definitivt svar på frågan om risk för cancer vid obehandlad sömnapné i befolkningen kan framtida studier komma att behöva identifiera och sedan kombinera varje samhällsbaserad kohortstudie som kan besvara frågan.

#### **REFERENSER**

- Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(1):99-105.
- Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiam MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(4):355-362.
- Gozal D, Farre R, Nieto FJ. Obstructive sleep apnea and cancer: Epidemiologic links and theoretical biological constructs. *Sleep Med Rev.* 2015;27:43-55.
- Almendros I, Montserrat JM, Torres M, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;186(3):303-307.
- Almendros I, Gozal D. Intermittent hypoxia and cancer: Undesirable bed partners? *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;256:79-86.
- Sillah A, Watson NF, Gozal D, Phipps AI. Obstructive sleep apnea severity and subsequent risk for cancer incidence. *Prev Med Rep.* 2019;15:100886.
- Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med.* 2001;249(2):153-161.
- Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, Lindberg E. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J.* 2008;31(5):1054-1060.
- Grant JF, Martin SA, Taylor AW, et al. Cohort profile: The men androgen inflammation lifestyle environment and stress (MAILES) study. *Int J Epidemiol.* 2014;43(4):1040-1053.
- Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1459-1465.

