

Leading article

Ipossia ed infiammazione

DR. ALBERTO BRAGHIROLI

*Responsabile del Centro per i Disturbi del Sonno ad indirizzo Respiratorio
Fondazione "Salvatore Maugeri"
I.R.C.C.S. Divisione di Pneumologia Riabilitativa
Istituto Scientifico di Veruno (NO)*

Introduzione

Le apnee ostruttive nel sonno (OSA) sono una patologia ad elevato impatto epidemiologico e si calcola che nel mondo occidentale ne sia affetto in forma moderata o grave almeno il 6-8% della popolazione adulta, corrispondente nel nostro Paese a non meno di 3.500.000 persone (1). Questa patologia è associata ad una comorbidità cardiovascolare rilevante e ad un'aumentata mortalità (2,3), che riconosce nell'ipossia intermittente uno dei meccanismi patogenetici fondamentali (4). In questo articolo verrà perciò descritto solo il ruolo dell'ipossia intermittente e la sua associazione all'infiammazione, pur essendo noto che un legame altrettanto stabile, ma basato su meccanismi non sovrapponibili, è riconosciuto anche all'ipossia cronica che si verifica nelle condizioni di insufficienza respiratoria, nel soggiorno a quote elevate - quindi

in condizioni di ipossia ambientale - e nell'ipoventilazione notturna (5).

Ogni volta che a livello delle prime vie aeree si verifica una riduzione marcata (ipopnea) o una ostruzione totale (apnea) del flusso aereo a seguito del collasso delle pareti del faringe, si verifica una rapida caduta della saturazione ossiemoglobinica seguita, allo sblocco e alla ripresa del normale passaggio di aria, da una rapida risalita, talora persino sovrabbondante (effetto *overshoot*) quando il centro respiratorio risulta particolarmente reattivo (Figura 1) (6). Questo quadro, che pone analogie con il modello dell'ischemia/riperfusione (I/R), è causa di stress ossidativo e di infiammazione sistemica, che giocano un ruolo decisivo nella comorbidità associata all'OSA e rappresentano la caratteristica peculiare dell'ipossia intermittente rispetto all'ipossia sostenuta (4,7,8).

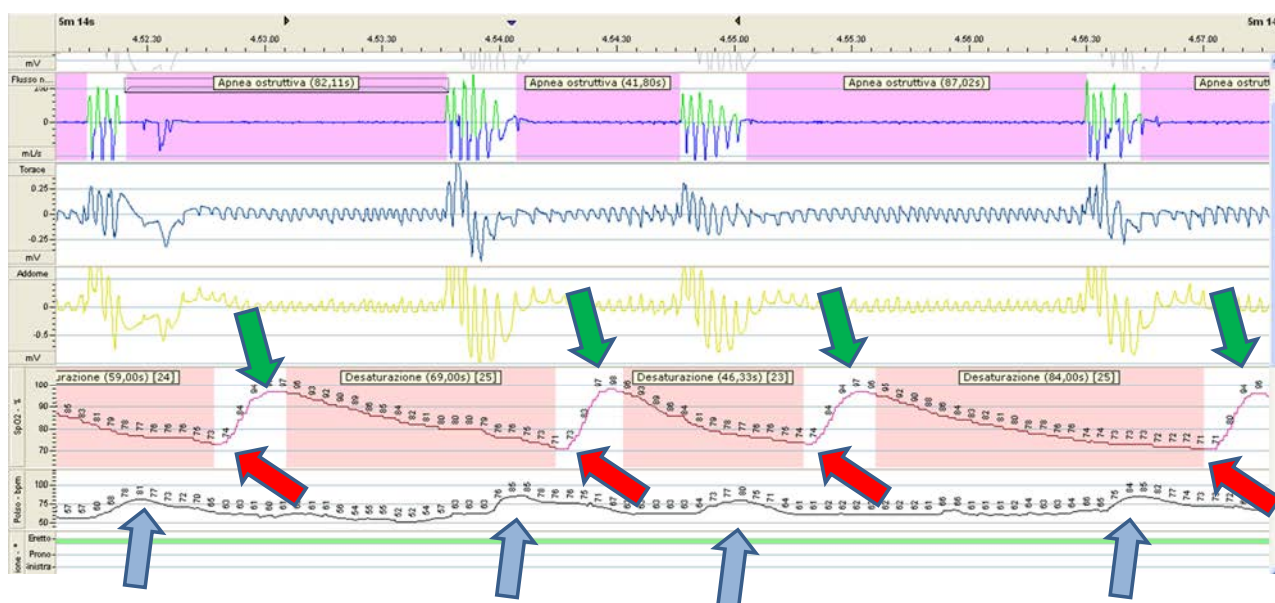


Figura 1. Esempio di monitoraggio cardiorespiratorio notturno in un paziente affetto da apnee nel sonno. Le tracce dall'alto al basso registrano il flusso aereo al naso con una cannula nasale, i movimenti del torace e dell'addome, il tracciato ossimetrico, la frequenza cardiaca derivata dall'ossimetro e la posizione del corpo. Le apnee ostruttive causano desaturazioni (freccia rossa) seguite da una rapida risalita dei livelli di SpO_2 (freccia verde) che mimano il modello dell'ischemia/riperfusione. L'aumento della frequenza cardiaca allo sblocco dell'apnea (freccia azzurra) conferma l'attivazione ortosimpatica associata come descritto nel testo.

Ipossia intermittente ed infiammazione sistemica: attori, meccanismi e paradossi

Lo stress ossidativo è uno sbilanciamento tra sistemi pro-ossidanti ed antiossidanti che produce un eccesso di liberazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), composti altamente instabili a causa di un elettrone spaiato nell'orbitale esterno - ad es. anione superossido (O_2^-) e radicale ossidrilico ($OH^\cdot$) - che tende a reagire con varie componenti cellulari, enzimi e materiale nucleare, alterando risposte e funzioni biochimiche rilevanti per il corretto funzionamento dell'organismo (7). Altrettanto potenti e potenzialmente lesive sono le specie reattive dell'azoto (RNS), che causano reazioni di nitrosilazione, in particolare interagendo con O_2^- , ad opera della NO sintetasi (NOS), formando perossinitrito ($OONO^-$), estremamente attivo e lesivo a livello cellulare e molecolare (7).

L'ambivalenza dell'infiammazione come tappa cruciale dei meccanismi riparativi e di difesa dell'organismo, ma con effetti dannosi per l'organismo stesso quando viene mantenuta cronicamente, è un concetto notorio che accomuna la maggior parte delle malattie croniche. L'ipossia intermittente attiva la cascata infiammatoria in modo continuativo ed agendo in molti punti: considerando che si trascorre circa un terzo della nostra vita dormendo, per chi è affetto da apnee nel sonno di grado moderato o grave (almeno 15 apnee e/o ipopnee per ora di sonno) (9) l'esposizione a questa attivazione infiammatoria è davvero rilevante e finisce col portare a conseguenze gravi. Gli attori principali della cascata infiammatoria su cui è dimostrata un'influenza dell'ipossia intermittente sono riassunti nella tabella 1 e la sequenza degli eventi infiammatori che portano al danno d'organo nella figura 2.

Tabella 1. Principali enzimi coinvolti nella cascata infiammatoria associata all'ipossiemia intermittente

Enzima	Acronimo	Caratteristiche	Effetti negativi	Ruolo nella CIH e OSA
NADPH ossidasi	Nox	Famiglia di 7 isoforme enzimatiche ubiquitarie, la principale è la Nox2 che genera O_2^- nella reazione fagocitaria	Nel modello della I/R danneggia anche i tessuti circostanti	• Promuove e amplifica la risposta infiammatoria a livello cardiovascolare • Promuove le alterazioni neuro-comportamentali e neurocognitive • Facilita la rottura della placca carotidea (cellule schiumose)
Xantina ossidasi	XOX	Enzima ubiquitario, deriva dalla xantina ossido-reduttasi che promuove il catabolismo delle purine (da ipoxantina a xantina) e ha l'ac. urico come prodotto finale	Durante l'ischemia la xantina ossido-reduttasi è trasformata in XO che durante la riperfusione utilizza ipoxantina e O_2 per formare ROS	• Contribuisce allo stress ossidativo, specie a livello miocardico • L'allopurinolo (suo inibitore selettivo) ha un effetto protettivo nei modelli sperimentali di CIH
Ossido nitrico (NO) sintetasi	NOS	Famiglia di 3 isoforme, produce NO che agisce sul GMPc per il rilasciamento delle cellule muscolari lisce. La forma endoteliale (eNOS) produce un effetto vasodilatatore. Necessita di 3 substrati: O_2 , BH_4 , NADPH	L'NO ha anche effetto citotossico quando prodotto all'interno dei macrofagi	• In carenza di substrato si verifica il fenomeno di "disaccoppiamento del NOS" che invece di produrre NO produce anione superossido e perossinitrito. • L'iNOS, che è la forma inducibile attivata dalla cascata infiammatoria, produce alte concentrazioni di NO che porta a disfunzione endoteliale e accresce la cascata infiammatoria

Abbreviazioni: BH_4 =tetraidrobiopterina; CIH=ipossia cronica intermittente; GMPc=guanosina monofosfato ciclico; I/R=ischemia/riperfusione; NADPH=nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto; OSA=apnee ostruttive nel sonno; ROS=specie reattive dell' O_2

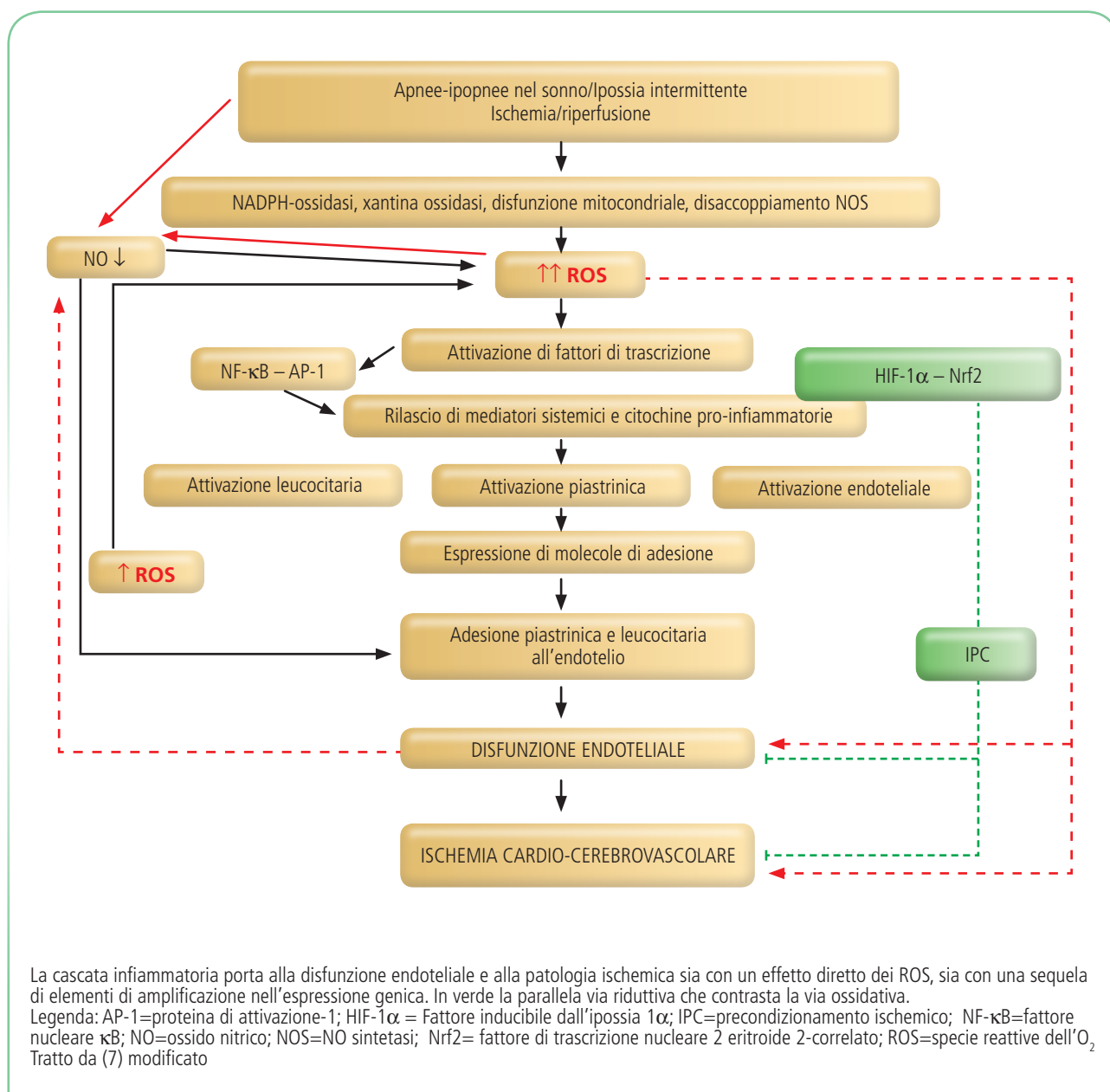


Figura 2. Sequenza degli eventi che dall'ipossia intermittente notturna esitano in danno cardio-cerebrovascolare.

L'organismo è dotato di enzimi e molecole antiossidanti, come la superossidodismutasi (SOD), il glutatione (GSH) e la tioredoxina, che agiscono sotto il controllo del fattore di trascrizione nucleare Nrf2, che regola l'espressione genica della maggior parte dei fattori di sintesi di queste molecole (7).

Tuttavia l'utilizzo di antiossidanti sistemici nel trattamento o nella prevenzione di questi eventi ha dato risultati poco omogenei e non confortanti. *In vivo* non si riescono a riprodurre gli effetti *in vitro* di molecole antiossidanti come la vitamina E o la N-Acetilcisteina sulla produzione di ROS, perché le vie sono troppo com-

plesse, gli enzimi polimorfi e quindi l'idea di rimuovere l'eccesso di mediatori ossidanti dopo la loro formazione appare difficilmente applicabile (7). Il tentativo di agire a monte sugli enzimi che provocano la formazione di ROS, come la NADPH ossidasi o la xantina ossidasi, rischia di interferire con i meccanismi di difesa dell'organismo e di adattamento allo stress che hanno nei ROS i loro mediatori fondamentali, lasciando l'organismo indifeso. Il paradosso dell'accelerazione della crescita tumorale nel topo portatore di tumore polmonare trattato con antiossidanti ne è un classico esempio, perché anche la sintesi delle proteine ad effetto antitumorale ne risulta inibita (10).

Inoltre l'ipossia intermittente può determinare in alcuni casi lo sviluppo di veri e propri meccanismi protettivi, determinando così un paradossale effetto profilattico. L'esempio più eclatante è l'effetto del **precondizionamento** sulla cellula miocardica. In molti modelli sperimentali infatti l'ipossia intermittente migliora la tolleranza del miocardio all'ischemia, purché non sia troppo spinta. Così nel topo si assiste ad un effetto ambivalente dell'ipossia intermittente (10% O₂ per 4 ore) che fa incrementare i livelli sistemici di ROS e di marker infiammatori, ma a livello miocardico li riduce grazie all'induzione di molecole protettive come NRF-2 e HO-1, in quanto viene stimolata selettivamente l'espressione genica di NO sintetasi inducibile (iNOS). Questo si traduce in un miglior flusso coronarico ed in una dimensione più ridotta dell'area infartuata quando viene effettuata sperimentalmente la legatura di un ramo coronarico (11). Effetti simili sono stati descritti per l'ischemia cerebrale (12) e in altri organi, cosicché gli effetti dell'ipossia intermittente risultano molto più complessi di quanto inizialmente ipotizzato e vanno inquadrati nel contesto più ampio degli altri fattori di rischio

cardiovascolare, oltre che dimensionati alla gravità dell'ipossia e alla durata di esposizione (7).

Ipossia intermittente e ipertensione

Il legame tra ipossia intermittente ed ipertensione è complesso in quanto il chemocettore ha una innervazione efferente diretta sul sistema ortosimpatico: l'ipossia determina un incremento immediato del tono ortosimpatico ed una inibizione del parasimpatico, ulteriormente potenziato dal microrisveglio associato allo sblocco dell'evento respiratorio che attiva a sua volta il sistema ortosimpatico, cosicché ad ogni apnea/ipopnea si associa un incremento della pressione arteriosa ed una risposta tachicardica non controbilanciata dal parasimpatico (6). Se intuitivamente già questo solo meccanismo potrebbe giustificare l'insorgenza di un'ipertensione stabile, il ruolo dell'infiammazione associata all'ipossia intermittente non è secondario, sia per gli effetti sull'endotelio e quindi sulla capacità di vasodilatazione che descriveremo tra poco, sia per l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sia per un effetto di amplificazione della risposta chemorecettoriale indotta dallo stress ossidativo. Nei corpi carotidei si rilevano sia un incremento di citochine proinfiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α) e l'interleuchina- β (IL- β), che un incremento di ROS, in particolare quelle generate dalla NADPH ossidasi (NOX), e di perossinitriti testimoniato dall'incremento di 3-nitrotirosina (3-NT) (13). Il peso delle singole componenti si valuta utilizzando inibitori selettivi: riducendo i mediatori infiammatori con ibuprofene, pur riducendo il contenuto di TNF- α e IL- β e la risposta ipertensiva, permane l'aumentata risposta ipossica del chemocettore; al contrario l'uso di antiossidanti come l'acido ascorbico riduce sia l'ipertensione che il potenziamento della risposta chemorecettoriale (13). È probabile che lo stress ossidativo provochi un

aumento dell'endotelina-1 e dell'angiotensina II, oltre a ridurre i livelli di NO, molecola che ha invece un effetto protettivo sull'endotelio ed è un mediatore fondamentale della vasodilatazione.

Dal punto di vista clinico è nota la relazione dose-risposta tra ipertensione e numero di eventi respiratori nel sonno in grandi casistiche come lo Sleep Heart Health Study (14), la Wisconsin Sleep Cohort (15) e l'ESADA europeo (16). In quest'ultimo in particolare la correlazione con l'ipertensione risulta significativa con l'indice di desaturazione (quindi con l'esposizione a ipossia intermittente) e non con l'indice di apnea-ipopnea, elemento che, pur con la cautela dovuta alla natura osservazionale dello studio, pare confermare il ruolo cardine dell'ipossia intermittente.

Un'ulteriore dimostrazione dell'effetto *downstream* dello stress ossidativo è l'efficacia elettiva del sartanico sia a livello periferico (17) che a livello centrale (18). Abolire le apnee con la pressione continua nelle vie aeree (CPAP) riduce i livelli di ipertensione sistemica con efficacia più contenuta rispetto al sartanico, ma ha un effetto cumulativo con l'inibitore dell'angiotensina II e risulta più attiva nei soggetti *non dipper* o con ipertensione farmaco-resistente (19). La clinica quindi parrebbe confermare il ruolo sinergico di infiammazione da ipossia intermittente ed effetto diretto degli eventi respiratori e della frammentazione del sonno sul sistema nervoso autonomo.

Ipossia intermittente ed aterosclerosi

Abbandonato il vecchio concetto della placca aterosclerotica come un semplice deposito di lipidi, si è sviluppata una solida evidenza che riconosce nell'aterosclerosi l'esito di una malattia infiammatoria dei vasi. Sebbene molti cofattori siano presenti nell'OSA, in parte mediati dalla stessa ipossia intermittente, come ipertensione, diabete e sindrome metabolica, il ruolo diretto

della patologia infiammatoria che si associa alla ipossia intermittente cronica (CIH) appare confermato dai modelli animali (vedi oltre). La figura 3 mostra i principali meccanismi con cui la CIH facilita il danno endoteliale, la crescita sia della componente inerte che cellulare della placca e l'aggregazione piastrinica. La perossidazione lipidica e l'ossidazione delle LDL sono conseguenza della liberazione di ROS, attivano i macrofagi che fagocitandoli si trasformano in cellule schiumose che rappresentano una delle componenti più tipiche della placca (20). Un ruolo chiave pare sia svolto dalla cascata dei leucotrieni, in particolare da un'attivazione dei fattori trascrizionali per il leucotriene B₄ (LTB₄) all'interno dei leucociti polimorfonucleati e nelle cellule delle pareti vasali (endotelio e cellule muscolari lisce) (21). Soprattutto nella fase precoce della malattia il ruolo dei LT nel rimodellamento vascolare potrebbe essere di maggiore rilevanza e fornire un target idoneo per una terapia preventiva e tempestiva.

Ipossia intermittente e patologie cardiache

Dopo alcune segnalazioni che mostravano su piccole casistiche un incremento notevole del rischio di **cardiopatia ischemica** nei soggetti con OSA, gli studi epidemiologici più ampi hanno dimostrato che nella maggior parte dei casi prevale l'effetto di preconditionamento che tende a proteggere il miocardio ed aumentare l'indice di Rentrop che esprime la presenza di rami collaterali nel circolo coronarico (22), cosicché l'area ischemica risulta più ridotta e il recupero più rapido, proprio come nel modello sperimentale descritto sopra. Nello Sleep Heart Health Study solo il gruppo di sesso maschile con AHI > 30 risultava a maggior rischio di ischemia miocardica (22), avvalorando l'ipotesi che la compresenza di altri fattori di rischio o la maggiore gravità dell'ipossia spostano il peso

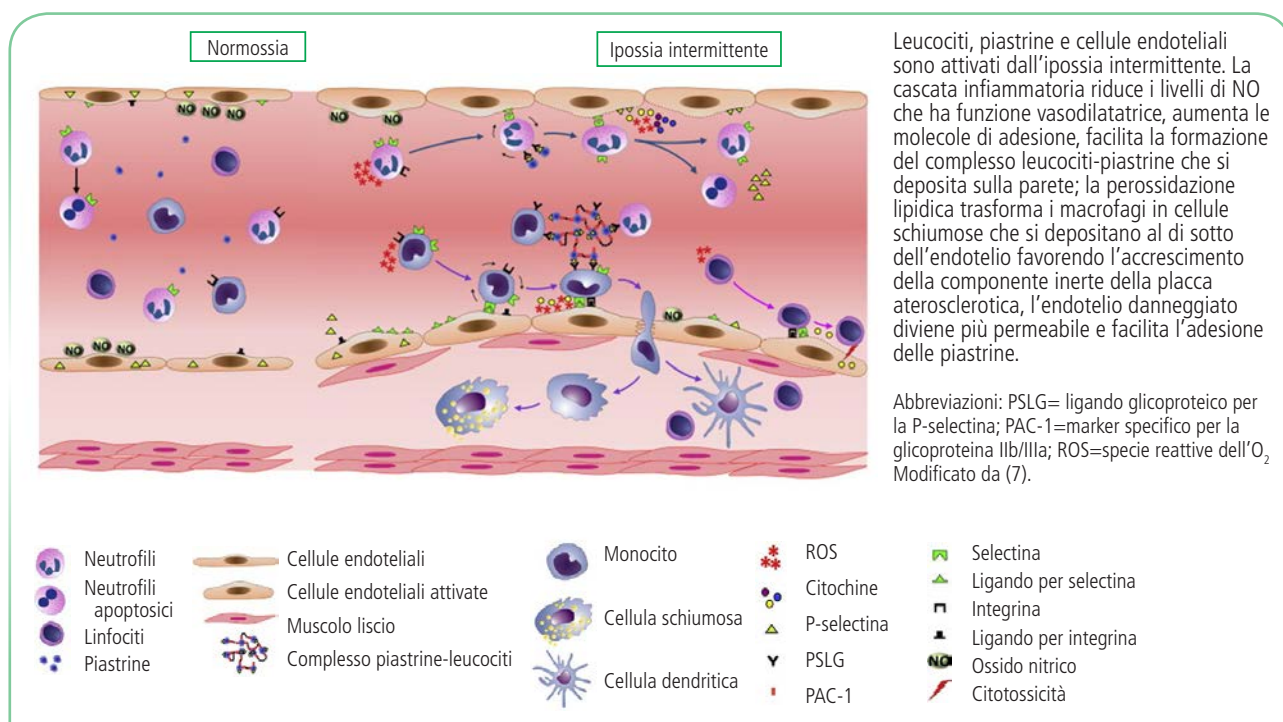


Figura 3. Meccanismi di danno endoteliale prodromici alla formazione della placca aterosclerotica in corso di ipossia intermittente.

verso la maggiore morbidità, mentre eventi lievi-moderati fanno prevalere l'effetto protettivo del preconditionamento.

Per le **aritmie** enucleare il solo ruolo dell'ipossia è più difficile in quanto la distorsione meccanica sulle pareti cardiache indotte dagli sforzi respiratori nel corso delle apnee rappresenta un fattore scatenante, su un tessuto miocardico predisposto, dell'insorgenza di aritmie. L'incidenza di aritmie, in particolare della fibrillazione atriale (FA), incrementa con l'AHI secondo una curva dose-risposta (24,25) e il notevole sovradimensionamento rispetto alle attese di soggetti con OSA tra pazienti consecutivi sottoposti ad impianto di pacemaker (26-28) suggerisce un importante legame causale. Il ruolo dell'ipossia intermittente nella genesi delle aritmie è legato in parte all'induzione di turbe della ripolarizzazione (29), in parte all'accorciamento del periodo refrattario atriale che facilita

aritmie da rientro, foci ectopici e, in particolare, FA (8). Infiammazione e stress ossidativo portano a modifiche della struttura cardiaca non omogenee e quindi alcuni gruppi di miociti divengono più eccitabili e fungono da potenziali foci ectopici, dall'altra il meccanismo della ri-ossigenazione aumenta l'eccitabilità del tessuto che circonda le vene polmonari (30), struttura elettiva per l'innescò della FA.

Più controverso è il ruolo dell'ipossia intermittente nella genesi dello **scompenso cardiaco cronico**. Sebbene le alterazioni sui miociti indotte dai radicali liberi possano facilitarne lo sviluppo e l'aumento della perossidazione lipidica provochi nell'animale un incremento della pressione telediastolica nel ventricolo sinistro, è difficile svincolare questi meccanismi da quelli meccanici sulla parete cardiaca causati dalle apnee e dalle conseguenze delle altre comorbidità di cui peraltro l'infiammazione sistemica è concausa (8).

Ipossia intermittente e neoplasie

In vitro l'ipossia intermittente ha azione pro-oncogenica mediata dall'effetto post-traslazionale dell'HIF che comporta un incremento del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), con neoformazione di capillari, crescita tumorale e metastasi. *In vivo* è stato riprodotto su topo un modello di melanoma che in presenza di ipossia intermittente raddoppia peso e dimensioni rispetto al gruppo di controllo per l'azione del VEGF (31). L'importanza nell'uomo pare confermata dai grandi studi come il Wisconsin Sleep Cohort Study in cui l'associazione tra gravità dell'OSA e mortalità per tumore persiste anche con la normalizzazione per i principali fattori confondenti ed è ulteriormente rafforzata inserendo nel modello la profondità dell'ipossia. Altri due studi su ampie coorti, australiana e spagnola, seguite nel tempo per molti anni confermano questo dato (4).

Ipossia intermittente e patologia metabolica

Nonostante sia ovviamente complesso scindere il ruolo dell'obesità, dell'attivazione ortosimpatica che stimola la gluconeogenesi epatica e il bilancio di leptina e adiponectina dall'effetto diretto della componente infiammatoria indotta dalla CIH, sia nel modello animale che in giovani volontari l'esposizione a ipossia intermittente provoca insulino-resistenza ed una riduzione dei livelli di insulina (32). Nello Sleep Heart Health Study all'aumento dell'AHI aumenta il tasso di intolleranza glicidica e livelli di Hb glicosilata più alti sono riscontrati nei soggetti diabetici con buona aderenza alla terapia se l'OSA non è trattata (8). Nella casistica dell'ESADA tra i soggetti non diabetici venivano riscontrati valori crescenti di Hb glicosilata all'aumentare dell'AHI (33). È probabile tuttavia che il ruolo dell'ipossia intermittente sia

quello di potenziare gli altri fattori di rischio (obesità, sindrome metabolica) che si associano all'alterazione del metabolismo glicidico (4).

La lezione del modello animale

I meccanismi fisiopatologici supposti dagli studi clinici richiedono la conferma del modello sperimentale, sia per ridurre il fattore confondente delle comorbidità, sia perché la manipolazione genetica o un disegno sperimentale appropriato consentono di isolare un singolo meccanismo patogenetico. L'OSA pone inoltre il problema etico dell'utilizzo di un placebo in una patologia ad alto rischio accidentale e di mortalità/morbilità, limitandone l'applicazione a periodi brevi o a popolazioni poco rappresentative, come le forme lievi e asintomatiche.

Il modello più comune è l'esposizione all'ipossia intermittente cronica (CIH) utilizzando una miscela ipossica alternata ad aria ambiente con una cadenza tale da simulare le desaturazioni cicliche dell'OSA (in genere 30-60 secondi) e per una durata prolungata (2-120 ore a seconda del modello). L'incremento di ROS e degli altri mediatori infiammatori si ottiene in breve tempo (3-5 settimane nel topo) e gli effetti dello stress ossidativo sui singoli organi sono così ben individuabili (34).

- **Disfunzione endoteliale:** nel ratto esposto a CIH la risposta vasodilatatoria, che è un indice funzionale dell'integrità endoteliale, si riduce a causa di una minore biodisponibilità di NO. Il meccanismo infiammatorio sottostante è confermato da: a) effetto antagonista di un analogo della superossido dismutasi (SOD); b) evidenza di una attivazione del NOX; c) produzione di ROS dipendenti dalla xantina ossidasi bloccata selettivamente dall'allopurinolo (34).
- **Aterosclerosi:** la disfunzione endoteliale è la premessa dello sviluppo dell'aterosclerosi che

i modelli animali supportano nei meccanismi già descritti. In particolare l'infiammazione della parete vasale e la perossidazione lipidica favoriscono la formazione e l'accrescimento della placca. L'adesione leucocitaria, l'iperaggregabilità piastrinica, la liberazione di ROS e l'avvio della cascata infiammatoria promossa dal NF- κ B con liberazione di IL-6, TNF- α e PCR trova puntuale conferma (34). È molto interessante il modello sperimentale descritto nella figura 4 in cui il ruolo della compresenza di altri fattori di rischio (dieta ricca in lipidi) funge da acceleratore e promotore della formazione della placca aterosclerotica (35).

- **Ipertensione arteriosa:** il ruolo chiave del chemocettore era stato dimostrato (e per verità sostanzialmente ignorato dalla comunità scientifica) dagli studi di Rick Fletcher all'inizio degli anni '90 che dimostrò come la denervazione dei corpi carotidei era in grado di prevenire la risposta ipertensiva alla CIH (36) e che la cascata infiammatoria era innescata dal sistema renina-angiotensina (37). Il ruolo preferenziale dell'ipossia intermittente è confermato da un modello sperimentale sul cane che dimostra come la sola frammentazione del sonno comporta un aumento della pressione arteriosa transiente durante la notte, ma senza conseguenze di rilievo sui valori diurni; viceversa la CIH oltre alle oscillazioni pressorie notturne produce una ipertensione stabile diurna (38) che pare quindi supportare i risultati sopra descritti dell'ESADA (16). L'ipossia intermittente ha un suo specifico fattore denominato HIF-1 α che incrementa la trascrizione per il NOX2, sbilanciando così l'equilibrio ossido-riduttivo con un aumento della produzione di ROS da un lato e una riduzione della clearance dall'altro. Ne risulta così un incremento di ROS nei glomi

carotidei che attiva l'efferenza ortosimpatica. I topi NOX knock out (cioè privi del gene che codifica per NOX e che quindi non possono produrre specie reattive dell'O₂ generate dalla NADPH ossidasi) non presentano la risposta ipertensiva alla CIH (34). Inoltre l'endotelina-1 risulta up-regolata nel glomo carotideo, mentre è down-regolata la sintesi di NO: il prodotto netto è quindi una ridotta azione vasodilatatoria che potenzia la risposta ipertensiva (34).

- **Insufficienza cardiaca:** il rimodellamento dei miociti e la fibrosi interstiziale che sovvertono l'architettura del tessuto miocardico e portano alla disfunzione ventricolare hanno nello stress ossidativo, nella perossidazione lipidica e probabilmente anche in un danno diretto sul DNA le cause dell'apoptosi cellulare, della necrosi e dell'insorgenza di processi riparativi anomali (34). Anche in questo caso i topi NOX knock-out sono indenni da questo tipo di lesione se esposti a CIH e l'allopurinolo ha un effetto protettivo.

Conclusioni

I dati clinici e sperimentali paiono quindi supportare il ruolo fondamentale dell'ipossia intermittente nella genesi dell'infiammazione e di molti dei meccanismi che causano la grave comorbidità cardiovascolare e metabolica che si accompagna alle apnee ostruttive nel sonno. Nuove evidenze ampliano il novero delle patologie associate, spaziando per esempio nel campo dell'oncologia. Probabilmente una individuazione più precisa dei sottogruppi a maggiore suscettibilità consentirà di mirare in modo più accurato anche la pervicacia con cui perseguire una risoluzione dell'ipossia intermittente con una terapia dell'OSA soppesata in proporzione al rischio specifico per il singolo paziente.

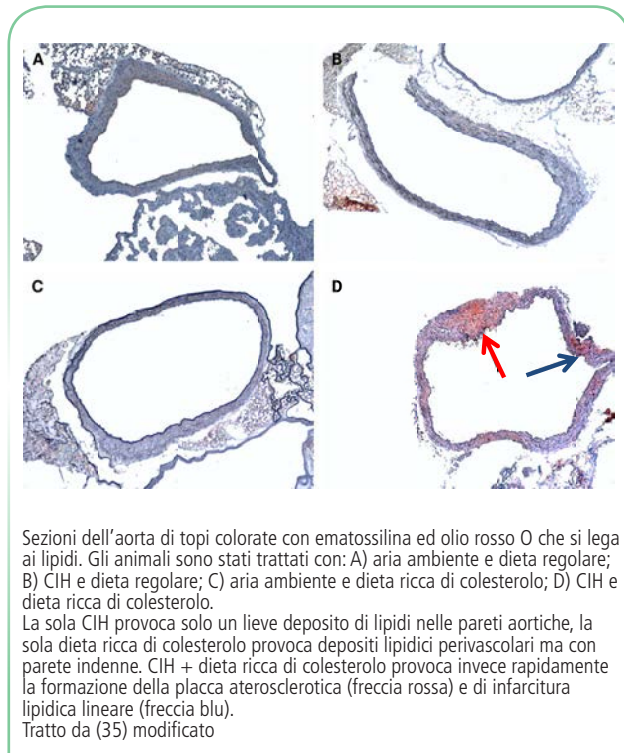


Figura 4. Effetto dell'ipossia intermittente cronica (CIH) e di una dieta ricca di colesterolo nel topo.

Bibliografia

- Peppard PE et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.
- Marin JM, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
- Young T et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008;31:1071-8.
- Dewan NA et al. Intermittent hypoxemia and OSA. Implications for comorbidities. *Chest* 2015;147:266-74.
- Ryan S et al. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660-7.
- Dempsey JA, Smith CA. Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur Respir J* 2014; 44:495-512.
- Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – Revisited – The bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 2015;20:27-45.
- May A, Mehra R. Obstructive sleep apnea: role of intermittent hypoxia and inflammation. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:531-44.
- Insalaco G, et al. Raccomandazioni per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno. Edizioni AIPO Ricerche. Milano, 2011.
- Sayin VI et al. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Sci Transl Med* 2014;6:221.
- Beguín PC et al. Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia. *J Appl Physiol* 2005;99:1064-9.
- Jackman KA et al. Dichotomous effects of chronic intermittent hypoxia on focal cerebral ischemic injury. *Stroke* 2014;45:1460-7.
- Iturriaga R et al. Inflammation and oxidative stress during intermittent hypoxia: the impact on chemoreception. *Exp Physiol* 2015;100:149-55.
- O'Connor GT et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1159-1164.
- Peppard PE et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
- Tkacova R et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J* 2014;44:931-941.
- Pepin JL et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:954-60.
- Yuan X et al. Chronic intermittent hypoxia-induced neuronal apoptosis in the hippocampus is attenuated by telmisartan through suppression of iNOS/NO and inhibition of lipid peroxidation and inflammatory responses. *Brain Res* 2015;1596:48-57.
- Martinez-Garcia MA, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407-2415.
- Drager LF et al. Obstructive sleep apnea an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011;140:534-42.
- Stanke-Labesque F et al. Leukotrienes as a molecular link between obstructive sleep apnoea and atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2014;101:187-93.
- Steiner S. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion. *Chest* 2010;137:516-20.
- Gottlieb DJ et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. The Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010;122:352-60.
- Mehra R et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-6.
- Mehra R et al. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. *Arch Intern Med* 2009;169:1147-55.
- Garrigue S et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007;115:1703-9.
- Defaye P et al. A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnea: The DREAM European study. *Heart Rhythm* 2014;11:842-8.
- Aimé E et al. Long term screening for sleep apnoea in paced patients: preliminary assessment of a novel patient management flowchart by using automatic pacemaker indexes and sleep lab polygraphy. *Heart Lung Circ* 2014;23:943-50.
- Rossi VA et al. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J* 2013;41:1439-51.
- Lin YK et al. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:121-32.
- Almendros I et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012;39:215-7.
- Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* 2009;106:1538-44.
- Kent BD et al. Sleep apnoea severity independently predicts glycaemic health in nondiabetic subjects. *Eur Respir J* 2014;44:130-9.
- Dumitrascu R et al. Obstructive sleep apnea, oxidative stress and cardiovascular disease: lessons from animal studies. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:234631.
- Savransky V et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1290-7.
- Fletcher EC et al. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 1992;20:612-9.
- Fletcher EC et al. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. *J Appl Physiol* 2002;92:627-33.
- Brooks D et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.

Review

Apnee Ostruttive nel Sonno (OSA): algoritmo decisionale

DR. GIUSEPPE INSALACO
DR.SSA ADRIANA SALVAGGIO

*Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare
Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR)
Palermo*

La veglia assicura uno stimolo dei centri nervosi tale da mantenere una ventilazione regolata sulle esigenze metaboliche e allo svolgimento delle normali attività di vita. Noi trascorriamo dormendo circa un terzo della nostra vita, e il sonno determina una generale riduzione dell'attività della muscolatura scheletrica, con conseguente aumento delle resistenze delle vie aeree e variazioni delle pressioni parziali dei gas ematici. Ciò comporta che vi sono pazienti che peggiorano il loro quadro funzionale durante il sonno, come ad esempio quelli affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o da patologie della gabbia toracica, e pazienti che hanno disturbi respiratori solo durante il sonno, come quelli affetti da "apnee ostruttive nel sonno" (OSA).

L'OSA è una condizione caratterizzata da episodi ripetuti di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, associati alla riduzione della saturazione ossiemoglobinica, disturbi del sonno, russamento intermittente spesso molto intenso ed eccessiva sonnolenza diurna in circa 1/3 dei casi (1,2), a cui possono seguire sequele cardiovascolari, metaboliche e neurocomportamentali (3,4). L'OSA può colpire qualsiasi fascia di età. Le stime di prevalenza nella popolazione generale dipendono dai criteri utilizzati per identificare la malattia. Uno tra i principali studi epidemiologici riporta un tasso di prevalenza pari al 24% negli uomini e 9% nelle donne, utilizzando come criterio un indice di apnea-ipopnea (AHI) ≥ 5 per ora (5). Si calcola che in Italia circa il 10% della popolazione adulta sia affetta da questa patologia e che almeno 1.600.000 soggetti siano affetti da OSA associata ad eccessiva sonnolenza diurna (6). Il rischio di OSA aumenta con l'aumento del peso corporeo e della circonferenza del collo. Si stima che un aumento del 10% in peso è associato ad un aumento di sei volte nel rischio di sviluppare un AHI >15 (7).

Particolarmente rilevante è il numero di pazienti affetti da OSA che non hanno una diagnosi e quindi rimangono senza trattamento. Aumentare la consapevolezza dell'OSA tra la popolazione così come della comprensione delle sue conseguenze per la salute è un dovere per la classe medica, vista la dimensione del problema e le ripercussioni sociali e sulla salute che determina.

L'OSA ha una genesi multifattoriale, che riconosce cause morfologiche (obesità, conformazione delle prime vie aeree), e funzionali (efficienza funzionale dei muscoli, pressione critica di chiusura delle vie aeree superiori, soglia di *arousal*, *loop-gain*). Non è quindi possibile predirne la presenza con certezza se non effettuando una valutazione strumentale durante il sonno. I segni, i sintomi e le conseguenze dell'OSA sono il risultato diretto delle alterazioni causate dal collasso ripetuto delle vie aeree superiori (Figura 1).

Si tratta di soggetti con sonno frammentato, ipossiemia notturna, presenza di marcate fluttuazioni della pressione intratoracica accompagnate da andamento simile della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e da aumento dell'attività nervosa simpatica (4,8).

Numerosi studi hanno mostrato correlazioni tra prevalenza dell'OSA e obesità. Tuttavia, è sempre più evidente come i soggetti affetti da OSA siano in maggioranza non obesi (9), sottolineando la rilevanza di fattori predisponenti, come le alterazioni delle vie aeree superiori che determinano una riduzione del calibro faringeo (ipertrofia di adenoidi, tonsille, ugola e palato molle, macroglossia), anomalie dello scheletro facciale (micro-retrognazia), alcune endocrinopatie come l'ipotiroidismo (che può favorirne l'insorgenza associandosi ad imbibiti-

zione mixedematosa dei tessuti molli delle vie aeree superiori, ad ipotonia muscolare e diminuzione della reattività dei centri respiratori) o l'acromegalia che ne favorisce l'insorgenza associandosi a macroglossia, disordini del controllo ventilatorio, oltre a fattori funzionali propri di ogni singolo soggetto. In conclusione la fisiopatologia dell'OSA è complessa ed è causata dalla rottura dell'equilibrio delle forze che tendono a far collabire le vie aeree superiori durante la fase inspiratoria (carichi meccanici) e l'attività dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori, che risulta inadeguata in questi pazienti (4).

Il russamento e la sonnolenza diurna sono i due sintomi che più frequentemente portano il paziente a consultare il Medico di Medicina Generale ed in seguito lo specialista. Le donne riportano con minore frequenza i classici sintomi del respiro ostruito durante il sonno e della sonnolenza diurna, ma più spesso possono rife-

rire altri sintomi come insonnia, cardiopalmo ed edemi declivi (10,11).

L'OSA si instaura in soggetti che sono stati a lungo russatori. In alcuni di essi, con il passare degli anni o con l'aumentare del peso corporeo, si assiste ad un aumento dell'intensità del russamento e quindi alla comparsa sempre più frequente di apnee ostruttive. Il russamento acquista allora un carattere intermittente: un alternarsi ciclico di silenzi dovuti alle apnee e di intenso russamento a seguito della risoluzione delle apnee. Al russamento va quindi posta particolare attenzione se viene riferito come russamento abituale (tutte le notti) e persistente (da almeno 6 mesi) con pause respiratorie nel sonno riferite dal partner (4,12).

Altro sintomo su cui porre grande attenzione è l'eccessiva sonnolenza diurna. Essa origina, almeno in parte, dalla frammentazione del sonno

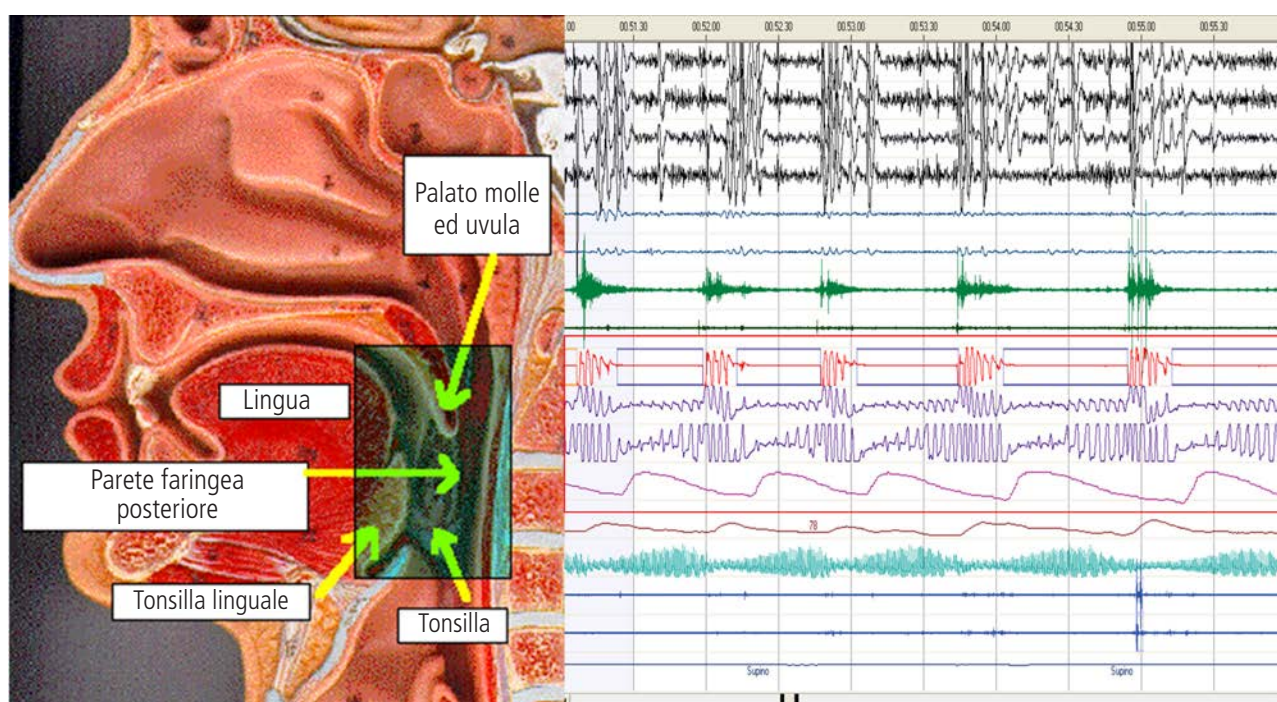


Figura 1. Sede dell'ostruzione con tracciato polisonnografico.

causata dai frequenti *arousal*. La sonnolenza è valutabile con semplici questionari tra i quali il più utilizzato è l'Epworth Sleepiness Scale (ESS) o con metodi oggettivi quali il Multiple Sleep Latency Test (MSLT) che valuta la propensione all'addormentamento o il Maintenance of Wakefulness Test (MWT) che valuta la capacità a mantenere la veglia, che necessitano di specifici strumenti di registrazione.

Frequente è la nicturia dovuta al rilascio del peptide natriuretico atriale da parte del miocardio, mediato dalla stimolazione dei recettori dell'atrio destro, esposti ad elevate oscillazioni dalla pressione intratoracica che accompagnano il restringimento e l'ostruzione delle prime vie respiratorie; occasionalmente la nicturia è così severa da causare enuresi, particolarmente nei più giovani.

Altro sintomo spesso sottovalutato o non riferito dal paziente è la disfunzione erettile e la riduzione della libido (4). I sintomi più frequenti sono riportati nella Tabella 1. È stato ampiamente dimostrato con studi prospettici e retrospettivi che l'OSA si accompagna ad un maggior numero di incidenti stradali, domestici ed in ambito lavorativo (13-16) e, non meno importante, ad uno scadimento delle funzioni psicosociali con ripercussioni sulla qualità di vita compresa quella coniugale, con tangibile miglioramento dopo idonea terapia (17-19).

Gli effetti dell'OSA sul sistema cardiovascolare sono riportati nella Tabella 2. Le apnee nel sonno comportano conseguenze cardiovascolari acute come fluttuazioni ripetute della pressione arteriosa sistemica e polmonare, della frequenza cardiaca, alterazioni del flusso cerebrale e coronarico. La presenza di ipertensione arteriosa sistemica, e ancor più quando farmaco-resistente, dovrebbe aumentare il sospetto clinico di OSA, soprattutto in presenza di altri fattori

di rischio. Inoltre, vi sono sempre più evidenze che suggeriscono come l'OSA sia un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di diabete di tipo 2. Conseguenze cardiovascolari croniche dell'OSA sono l'ipertensione arteriosa, la fibrillazione atriale, l'insufficienza cardiaca cronica, l'aterosclerosi, la coronaropatia, l'ictus (4,20-24). Dall'OSA non è esente l'età evolutiva. La prevalenza dei disturbi respiratori nel sonno oscilla, in età pediatrica, dallo 0,5 al 3% per l'OSA e dal 3,5 al 27% per il russamento non associato ad apnee; se trascurato o senza un efficace trattamento, il disturbo nel sonno tende a persistere per lunghi periodi, interferendo con i processi di apprendimento e/o con le modalità comportamentali del bambino. I fattori di rischio principali dell'OSA in età evolutiva sono l'ipertrofia adeno-tonsillare, le malformazioni cranio-facciali, le malattie neuromuscolari, oltre all'incremento ponderale.

Il quadro clinico comprende sintomi diurni sotto forma di disturbi del comportamento, iperattività, deficit di apprendimento e di concentrazione, cefalea e sintomi notturni rappresentati da russamento, difficoltà respiratoria nel

Tabella 1. Sintomi più comuni riferiti al Medico dai pazienti con OSA

Sintomi notturni	Sintomi diurni
Russamento Pause respiratorie	Alterazioni psichiche superiori (deficit attentivi, mnesici e difficoltà di concentrazione)
Sonno frammentato con frequenti risvegli o movimenti del corpo	Eccessiva sonnolenza diurna Fatica Cefalea al risveglio
Risvegli con senso di soffocamento, boccheggiamento	Disfunzioni sessuali (riduzione della libido e deficit erettile)
Risvegli con sensazione di bocca asciutta	Disturbi dell'umore (irascibilità/aggressività)
Nicturia, Sudorazione	Ridotta abilità manuale

Tabella 2. Effetti fisiopatologici dell'OSA sul sistema cardiovascolare

Effetti acuti	Effetti cronici
• Ipossia intermittente correlata alle apnee • Microrisvegli dal sonno • Iper tono intermittente del sistema nervoso simpatico • Aumento della pressione negativa intratoracica • Aumento della richiesta di ossigeno da parte del cuore • Ridotto apporto di ossigeno al miocardio • Diminuzione della gittata cardiaca durante l'apnea • Aumento del post carico del ventricolo sinistro • Incremento della pressione arteriosa	• Alterazione del bilancio autonomico - Iper tono simpatico - Ridotta variabilità della frequenza cardiaca - Iper tensione arteriosa sistemica - Aritmie • Effetti sul miocardio - Iper trofia ventricolare sinistra - Rimodellamento - Disfunzione e scompenso ventricolare sinistro • Aumento dell'aggregabilità piastrinica e della coagulazione - Maggiore probabilità di eventi trombotici ed embolici cardiaci e cerebrovascolari

sonno, eccessiva attività motoria durante il sonno, enuresi e sudorazione. Si sottolinea quindi l'importanza di una precoce individuazione del disturbo respiratorio nel sonno in età evolutiva e di un precoce trattamento, al fine di evitare conseguenze sullo sviluppo fisico e neuro-comportamentale del bambino.

Diagnosi

Il primo passo nella diagnosi di OSA è rappresentato da una raccolta anamnestica dettagliata dei sintomi lamentati dal soggetto. La sola clinica, tuttavia, non consente di fare diagnosi di OSA; pertanto è indispensabile confermare il sospetto diagnostico sottoponendo i pazienti ad esami strumentali durante il sonno. L'esame di riferimento per la diagnosi del paziente con sospetto di OSA è la polisonnografia (Figura 2).

Un approccio più semplice alla patologia è rappresentato da sistemi di monitoraggio cardiorespiratorio (Figura 3), che possono essere eseguiti anche a domicilio del paziente ed in cui, rispetto alla polisonnografia, non si effettua la registrazione di segnali per la stadiazione del sonno e non si ottengono pertanto informa-

zioni sulla quantità e la qualità del sonno del paziente. Tali esami strumentali consentono un'adeguata diagnosi di OSA.

L'esame strumentale permette di definire le caratteristiche dei disturbi notturni e di quantificarli ottenendo indici sui quali si basa la diagnosi e la determinazione del grado di severità dei disturbi respiratori durante il sonno. Tali indici, in associazione con il quadro clinico e l'eventuale presenza di comorbidità, consentono di orientare la scelta terapeutica, la valutazione dell'efficacia del trattamento ed il follow-up. L'indice di apnea ed ipopnea (AHI), originariamente derivato dalla polisonnografia, esprime il numero di eventi per ora di sonno. Pur in assenza dei segnali elettrofisiologici (EEG, EOG, EMG) necessari per la stadiazione del sonno, l'AHI è calcolato anche con monitoraggio cardiorespiratorio, avendo come denominatore parametri quali le ore di registrazione o di sonno presunto, non potendo ovviamente disporre del tempo di sonno totale oggettivamente registrato (4,25).

Per la stadiazione del sonno si fa riferimento alla suddivisione in epoche di 30 secondi men-

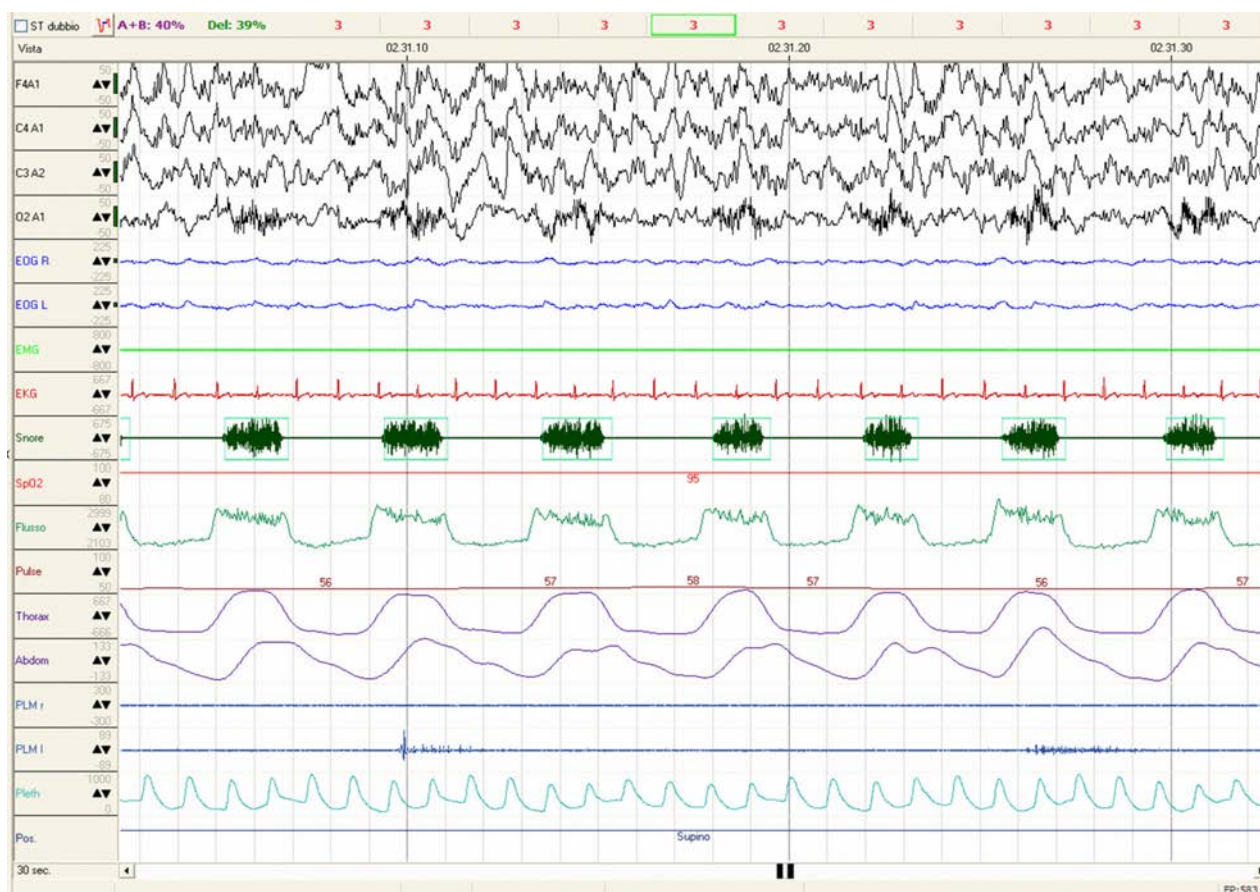


Figura 2. Tracciato polisonnografico.

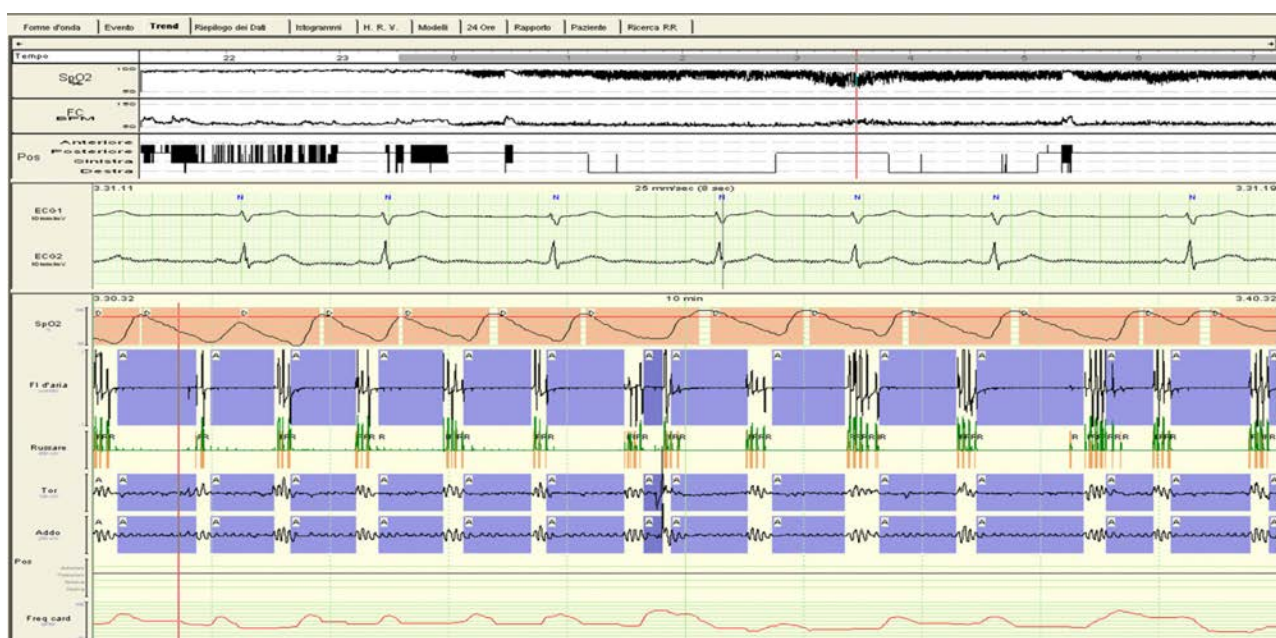


Figura 3. Monitoraggio cardiorespiratorio.

tre per gli eventi respiratori l'analisi deriva dai segnali di flusso aereo, dai movimenti toraco-addominali, e dalla saturazione in ossigeno dell'emoglobina.

Una interpretazione non corretta del monitoraggio cardiorespiratorio comporta una possibile sottostima del numero di eventi respiratori nel sonno e di conseguenza l'AHI può orientare erroneamente le scelte diagnostico-terapeutiche con mancata diagnosi e mancato trattamento.

Oltre ad un attento esame fisico, la valutazione del paziente con OSA va integrata con altre indagini eseguite in veglia come la spirometria per identificare eventuali deficit respiratori associati, o un accurato esame obiettivo ORL, ed eventuali approfondimenti specialistici.

Criteri diagnostici

Per porre diagnosi di OSA devono essere soddisfatti i seguenti criteri (A e B) o C (4).

A. La presenza di uno o più dei seguenti:

1. Il paziente lamenta eccessiva sonnolenza diurna, sonno non ristoratore, stanchezza, o insonnia.
2. Il paziente si sveglia ansimante, o con sensazione di soffocamento.
3. Il compagno di letto o altri osservano russamento abituale, interruzioni della respirazione, o entrambi durante il sonno del paziente.
4. Il paziente è affetto da ipertensione arteriosa, un disturbo dell'umore, disfunzioni cognitive, malattia coronarica, ictus, insufficienza cardiaca congestizia, fibrillazione atriale, o diabete mellito di tipo 2.

B. La polisonnografia (PSG) o il monitoraggio cardio-respiratorio (MCR) dimostrano:

- Almeno 5 eventi respiratori prevalentemente ostruttivi (apnee ostruttive e mi-

ste, ipopnee, o sforzi respiratori crescenti associati ad *arousal*).

C. PSG o MCR dimostrano:

- Almeno 15 eventi respiratori prevalentemente ostruttivi (apnee ostruttive e miste, ipopnee, o sforzi respiratori crescenti associati ad *arousal*).

Si ricorda come comunemente l'MCR sottostima il numero di eventi respiratori ostruttivi per ora rispetto alla PSG, in quanto mancano i segnali per la oggettiva identificazione del tempo di sonno.

Terapia

Una volta posta la diagnosi di OSA bisogna avviare un percorso terapeutico che si può avvalere di diverse alternative, da impiegare singolarmente o associate tra di loro, che vanno dalla applicazione non invasiva di pressione positiva continua (CPAP), alla chirurgia delle vie aeree superiori, all'applicazione di protrusori mandibolari e di altre tipologie di trattamento, che sempre più vengono messe a punto per specifici quadri morfologici e fisiopatologici e che si dimostrano efficaci nel migliorare la qualità di vita dei pazienti oltre che ridurre in modo significativo i costi diretti e indiretti che l'OSA determina (6).

L'obiettivo principale dell'intervento terapeutico è la risoluzione degli eventi respiratori durante il sonno e di tutto ciò che ne consegue. A causa della molteplicità degli elementi fisiopatologici che intervengono nell'OSA e delle correlazioni con patologie di altri organi ed apparati (malattie cardiovascolari, respiratorie, endocrine, ecc.), il percorso terapeutico può essere complesso, prevedendo un approccio multidisciplinare.

Le terapie più comunemente applicate sono la terapia conservativa, che consiste nella rimo-

zione delle condizioni favorevoli le anomalie funzionali delle vie aeree superiori durante il sonno, e la terapia chirurgica, con lo scopo di ampliare lo spazio oro ed ipofaringeo e/o ridurre l'ostruzione nasale. In relazione alla complessità fisiopatologica e clinica della patologia a volte può essere necessario ricorrere a più strumenti, integrando ad esempio la somministrazione di pressione continua (CPAP) con soluzioni chirurgiche, e la riduzione ponderale (27,28).

Trattamenti conservativi

Norme preventive: controllo ponderale, evitare alcolici, farmaci che deprimono il tono dei muscoli delle vie aeree superiori se non necessari, pasti abbondanti alla sera prima di coricarsi.

Il calo ponderale deve rappresentare uno dei primi e principali obiettivi. Gli strumenti che abbiamo a disposizione sono molteplici: dalla dieta con supporto psico-comportamentale, all'eventuale utilizzo di protesi meccaniche, al trattamento chirurgico bariatrico.

La terapia posizionale può essere suggerita per quei casi di OSA in cui gli eventi respiratori si presentano esclusivamente o quasi in posizione supina. In questi casi si possono consigliare sistemi che impediscono la posizione supina.

La terapia farmacologica nell'OSA ha l'obiettivo di ridurre i fattori di rischio (congestione nasale, fumo, obesità), correggere quando presenti i disordini del metabolismo o endocrini (ipotiroidismo, acromegalia) che contribuiscono all'insorgere delle apnee. Terapie farmacologiche per prevenire la comparsa degli eventi respiratori aumentando la pervietà delle vie aeree superiori sono in corso di studio.

Nasal Strip o cerotti nasali vengono comunemente usati in quanto determinano un discreto beneficio soggettivo derivante dalla dilatazione delle narici che, soprattutto nel caso di pazienti

con ostruzione nasale, può essere significativa, pur non determinando riduzioni degli eventi respiratori patologici notturni e dei sintomi diurni. Possono essere consigliati in associazione alle norme preventive e/o alla ventilazione con CPAP.

La pressione positiva durante il sonno è frequentemente utilizzata nell'OSA. L'applicazione per via nasale di una pressione positiva nelle vie aeree per il trattamento delle apnee ostruttive nel sonno negli adulti è stata descritta per la prima volta nel 1981 da Colin Sullivan (26). Da allora la CPAP (**Continuous Positive Airway Pressure**) rappresenta la terapia di elezione per le apnee ed ipopnee nel sonno. Attraverso un aumento della pressione all'interno del lume faringeo al di sopra della pressione critica, stabilizza le vie aeree superiori che rimangono pervie. Alla CPAP si sono affiancati dispositivi con algoritmi utili per soddisfare quadri di diversa complessità come le CPAP automatiche, le Bi-level, le Bi-level automatiche.

I protrusori mandibolari sono indicati per le forme lievi/moderate in pazienti non obesi e in pazienti non aderenti alla CPAP. La loro efficacia è ben supportata da una estesa letteratura. È sempre necessario verificarne l'efficacia e modulare individualmente la protrusione.

La terapia chirurgica

Numerose condizioni anatomico-strutturali e fisiopatologiche delle vie aeree superiori possono determinare o favorire (in associazione o meno alla obesità) disturbi respiratori durante il sonno: patologie nasali (deviazione del setto nasale, ipertrofia dei turbinati, poliposi nasali, ecc) che determinano alterazioni funzionali di tipo ostruttivo; alterazioni maxillo-facciali, congenite o acquisite (micro-retrognazia, alterazioni traumatiche ecc), ipertrofia dell'ugola, dimen-

sioni della lingua, delle tonsille, ecc.

La terapia chirurgica ha l'obiettivo di rimuovere queste cause realizzando un ampliamento dell'area faringea ed eliminando e/o riducendo l'ostruzione attraverso diverse tecniche sempre più personalizzate anche grazie alle informazioni fornite da esami complementari come la *sleep endoscopy*. Le maggiori indicazioni sono per i soggetti giovani, russatori o con OSA lieve/moderata, con BMI <30 e con sede della ostruzione o del collabimento ben identificabile. La chirurgia maggiore come la osteotomia e l'avanzamento maxillo-mandibolare hanno dimostrato una buona efficacia in pazienti selezionati.

Vi è comunque una forte domanda per nuove terapie. In atto sono stati evidenziati fattori fisiopatologici per la fenotipizzazione del soggetto OSA, così da consentire di individuare il trattamento più appropriato. Nuovi metodi per prevenire le apnee sono in fase di sviluppo. Di seguito alcuni cenni sulle più promettenti (29).

La *stimolazione del nervo ipoglosso* è progettato per attivare i muscoli delle vie aeree superiori. I dati disponibili evidenziano come possa essere efficace un trattamento in soggetti accuratamente selezionati.

Il *dispositivo Winx* (ApniCure, Redwood City, CA) funziona tramite l'applicazione di una pressione negativa nel cavo orale così da tirare l'ugola e il palato molle in avanti e stabilizzare la posizione della lingua. Il dispositivo attuale funziona in circa il 40% dei pazienti ed i primi dati suggeriscono una buona aderenza al trattamento.

Il *dispositivo Provent* (Theravent, San Jose, CA) è disponibile da diversi anni negli USA. Si tratta di una valvola monouso che si applica alle narici creando una resistenza espiratoria. Diversi studi suggeriscono che questo dispositivo può

trattare con successo l'OSA in circa il 35-50% dei pazienti. Sembra comunque che l'aderenza alla terapia non sia ottimale.

Follow-up

I pazienti affetti da sindrome delle apnee nel sonno (OSA) necessitano di una gestione della malattia a lungo termine, come tutte le patologie ad andamento cronico tipo BPCO, asma, diabete.

In particolare quando viene prescritta una terapia che andrà necessariamente continuata negli anni, come la pressione positiva continua (CPAP) o la terapia con dispositivi di protrusione mandibolare, dovrebbero essere programmati regolari follow-up per monitorare l'aderenza alla terapia stessa, gli eventuali effetti collaterali, il potenziale sviluppo di complicanze mediche correlate alla malattia specie se non correttamente controllata.

Il follow-up è un passaggio fondamentale anche nei casi in cui l'OSA si sia risolta con il calo ponderale o l'intervento chirurgico, per la frequente ricomparsa nel tempo della condizione patologica; diventa pertanto, oltre che un passaggio obbligato, anche un momento di verifica del lavoro svolto a cui il team che ha in cura il paziente non deve sottrarsi, per l'alto rischio di disperdere l'impegno profuso nella diagnosi e avvio alla terapia del paziente.

Il controllo dei pazienti dovrebbe prevedere (4):

- una parte clinica che comprenda la raccolta dei dati anamnestici e strumentali (peso corporeo, pressione arteriosa, spirometria, emogasanalisi arteriosa in presenza di insufficienza respiratoria o *overlap syndrome*), la valutazione della comparsa di eventuali nuove condizioni morbose, il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e la valutazione dei deficit cognitivi;

- la raccolta di informazioni dal bed partner;
- una parte dedicata ad attenzionare ed eventualmente approcciare problemi strettamente correlati alla terapia, come ad esempio per i pazienti in CPAP, l'efficacia del trattamento,

gli effetti collaterali e l'aderenza oggettiva alla terapia.

Il ricorso ad un esame notturno è necessario solo in caso di particolari condizioni come ad esempio variazione di almeno il 10% del peso

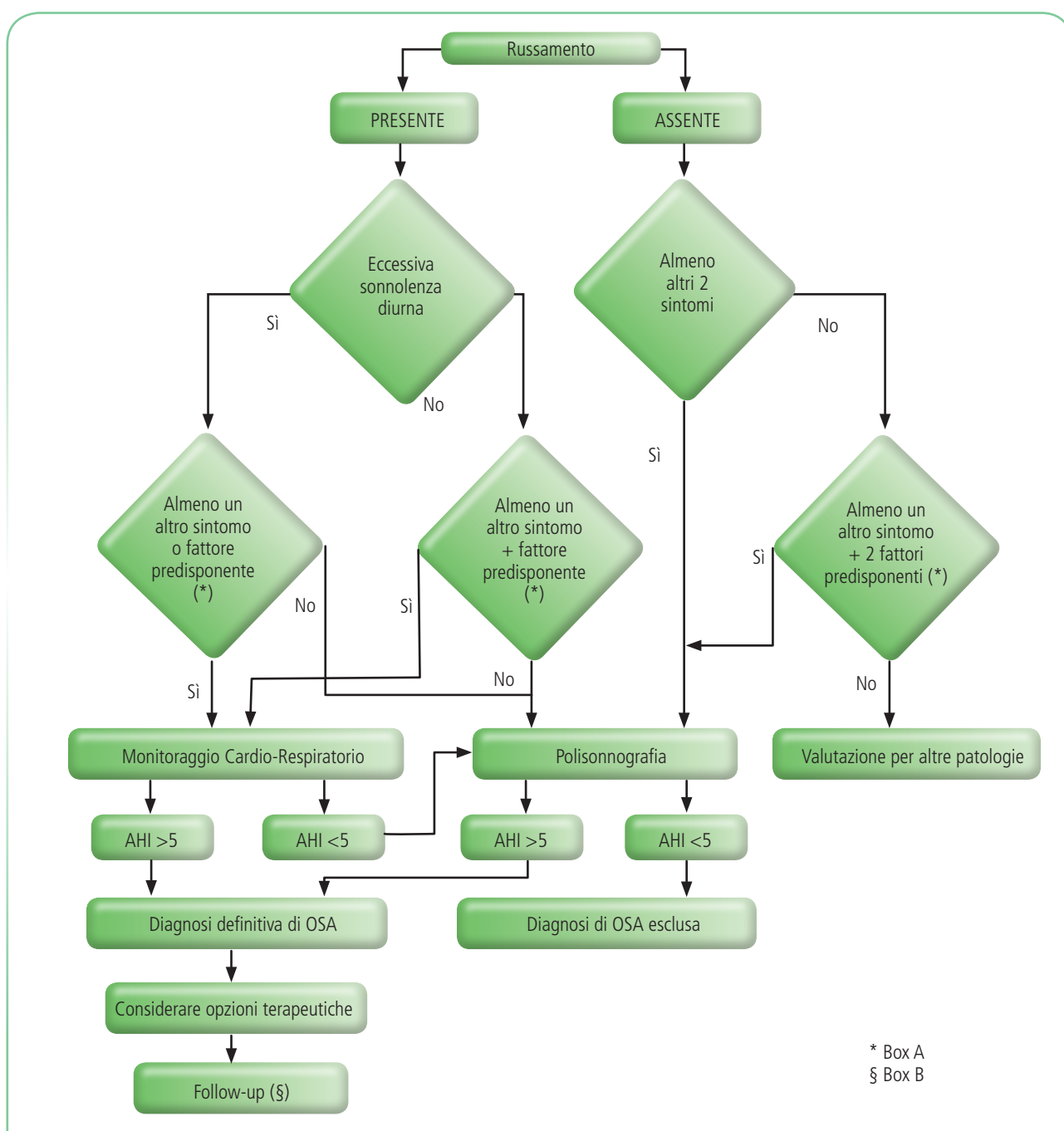


Figura 4. Algoritmo OSA.

corporeo piuttosto che la presenza di sintomi non risolti.

La visita di follow-up nei pazienti trattati con CPAP è pertanto un momento cruciale in cui si devono mettere in atto tutti gli interventi per mi-

gliorare l'aderenza terapeutica con azioni mirate, che si devono basare sulla riduzione degli effetti collaterali, sull'approccio comportamentale e su quello tecnologico quando necessario (4). In conclusione un algoritmo riassuntivo (Figura 4).

Box A

FATTORI PREDISPONENTI	• Ipertrofia tessuti molli vie aeree superiori
	• Alterazioni cranio-facciali
	• BMI >25
SINTOMI	• Russamento
	• Apnee osservate
	• Eccessiva Sonnolenza Diurna (ESS >10)
	• Soffocamento/Boccheggiamento
	• Nicturia
	• Depressione
	• Irritabilità
	• Cefalea al risveglio
	• Difficoltà di concentrazione
	• Riduzione della memoria
	• Disfunzione erettile
	• Riduzione della libido
	• Reflusso gastro-esofageo

Box B

OUTCOME AL FOLLOW-UP	• Aderenza alla terapia
	• Sonno adeguato
	• Risoluzione sonnolenza
	• Miglioramento della qualità di vita
	• Soddisfazione del paziente
	• Soddisfazione della coppia
	• Riduzione di fattori che peggiorano la patologia

Bibliografia

- Pereira EJ, et al. Comparing a Combination of Validated Questionnaires and Level III Portable Monitor with Polysomnography to Diagnose and Exclude Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2013; 9:1259-1266.
- Ruehland WR, et al. The New AASM Criteria for Scoring Hypopneas: Impact on the Apnea Hypopnea Index. *Sleep* 2009; 32:150-157.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM). International classification of Sleep disorders, III Edition. AASM, 2014.
- Insalaco G, Fanfulla F, Benassi F, Dal Farra F, De Michelis C, Patruno V, Sacco C, Sanna A, Braghiroli A. Raccomandazioni per la diagnosi e cura dei disturbi respiratori nel sonno. Edizioni AIPO Ricerche; 2011.
- Young T, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New Engl J Med* 1993; 328:1230-1235.
- Croce D, et al. Il costo delle malattie: valutazione dell'impatto della sindrome da apnea ostruttiva nel sonno sull'economia italiana. *Economia e Management* 2006; 26-43.
- Peppard PE, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284:3015-3021.
- Sands SA, et al. Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of overweight/obese individuals without sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:930-937.
- Peppard PE, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177:1006-1014.
- Stradling JR, et al. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004; 59:73-78.
- Shepertycky MR, et al. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005; 28:309-314.
- Linee Guida di procedura diagnostica nella Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno nell'Adulto. Commissione paritetica AIPO-AIMS. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2001;16:278-280.
- Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem/Committee on Sleep Medicine and Research, Board on Health Sciences Policy; Colten HR, Altevogt BM, eds. Washington DC: Institute of Medicine /National Academies Press; 2006:20-32.
- Sassani A, et al. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004; 27:453-458.
- Lindberg E, et al. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2031-2035.
- Melamed S, Oksenberg A. Excessive daytime sleepiness and risk of occupational injuries in non-shift daytime workers. *Sleep* 2002; 25:315-322.
- Kim HC, et al. Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1813-1819.
- Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:S750-756.
- McFayden et al. Controlled, prospective trial of psychosocial function before and after continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J* 2001;18:996-1002.
- Somers VK, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118:1080-1111.
- Marin JM, et al. Long term cardiovascular outcomes in man with obstructive sleep apnoea/hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046-1053.
- Arzt M, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447-1451.
- Logan AG, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-77.
- D'Ambrosio C, et al. Quality of Life in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 1999; 115:123-129.
- American Academy Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorder in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22:667-689.
- Sullivan C, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1 (8225):862-865.
- Randerath WJ, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011; 37:1000-1028.
- Epstein LJ, et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5:263-276.
- White DP. New Therapies for Obstructive Sleep Apnea. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:621-628.