

# OSAS e malattie cardiovascolari: peculiarità cliniche e substrato fisiopatologico a confronto

La sindrome delle apnee ostruttive notturne è una sindrome multifattoriale e pertanto dovrà essere gestita nell'iter diagnostico-terapeutico da un team multidisciplinare composto da Internista, Broncopneumologo, Cardiologo, Diabetologo, Neurologo, Otorinolaringoiatra. Sarebbe auspicabile una gestione con integrazione tra servizi ospedalieri e la rete dei servizi territoriale

a cura di: **Pasquale De Luca**<sup>1</sup>

con la collaborazione di: **Angelo Benvenuto**<sup>1</sup>, **Paride Morlino**<sup>2</sup>, **Vito Sollazzo**<sup>3</sup>, **Antonio De Luca**<sup>3</sup>

## ► Introduzione

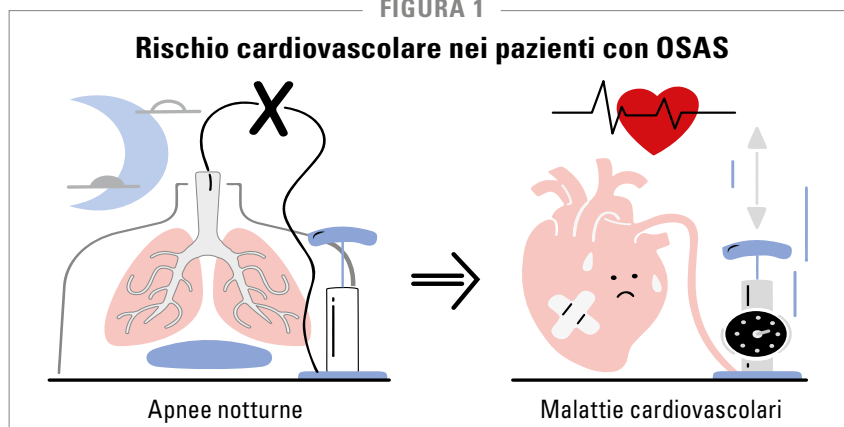
Si definisce con il termine OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) la sindrome delle apnee ostruttive notturne. Si tratta di un disordine notturno caratterizzato da episodi di ostruzione del flusso aereo (apnea o ipopnea) durante il sonno e da un'eccessiva sonnolenza diurna. L'alternarsi ripetuto di episodi di apnea e di ipopnea comporta la frammentazione del sonno. Ciò può indurre sonnolenza diurna, compromissione dello stato di veglia, alterazioni delle relazioni interpersonali e delle capacità cognitive, con notevole impatto sulla qualità della vita dei pazienti. Oltre la sonnolenza diurna, i pazienti con OSAS possono lamentare enuresi, nicturia, cefalea al risveglio, irritabilità, perdita della libido e stanchezza

cronica. Un altro sintomo tipico è il forte russamento (roncopatia) spesso riferito dal loro partner. L'evidente aumentato rischio cardiovascolare (figura 1) dei pazienti con OSAS è in parte riconducibile alla coesistenza di altre patologie quali il diabete mellito, l'obesità e la sindrome metabolica cardiovascolare. Infatti, la prevalenza di OSAS raggiunge il 50% tra i soggetti obesi e il 60% tra quelli affetti da sindrome metabolica, con percentuali ancora superiori tra i diabetici. Nel 1998 Wilcox ha formulato l'espressione "Sindrome Z" per indicare il quadro clinico caratterizzato dalla

presenza simultanea di OSAS e sindrome metabolica cardiovascolare.

È importante per il clinico prestare attenzione, in corso di anamnesi, alla presenza di tali sintomi così da poter identificare anomalie della fisiologia del sonno ed indirizzare il paziente verso ulteriori accertamenti, quale la polisonnografia notturna, che rappresenta attualmente il gold standard diagnostico per l'OSAS. La polisonnografia è un'indagine strumentale che consente la registrazione notturna della pressione arteriosa, del tracciato elettrocardiografico, elettroencefalografico, elettro-oculo-

FIGURA 1



<sup>1</sup> S.C. Medicina Interna, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG

<sup>2</sup> S.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Ospedale "T. Masselli-Mascia" San Severo ASL Foggia

<sup>3</sup> S.C. Cardiologia Clinica e Interventistica, Ospedale "T. Masselli-Mascia" S. Severo ASL FG



ipopnea, apnea.

*RERA* (respiratory effort-related arousals) identifica atti respiratori con aumento progressivo dello sforzo inspiratorio che termina con un arousal (risveglio) con riduzione del flusso aereo <30%, non desaturazione di  $O_2$ , di durata uguale o superiore a 10 sec.

*Ipopnea* identifica una ostruzione parziale del flusso respiratorio, con riduzione di almeno il 50% del flusso respiratorio senza significativa desaturazione.

*Apnea* identifica una ostruzione completa con cessazione intermittente del flusso respiratorio durante il sonno, non inferiore a 10 sec con desaturazione ossiemoglobinica con persistenza dei movimenti respiratori toraco-addominali.

*L'indice apnea + ipopnea (AHI)* indica il numero di eventi respiratori ipopnoici o apnoici per ora di sonno, identificandone il grado di severità.

Il valore inferiore a 5 non è significativo, tra 5 e 10 identifica una forma borderline, tra 10 e 20 OSAS di grado lieve/moderata, tra 20 e 30 di grado medio con indicazione a CPAP, superiore a 30 di grado severo con indicazione assoluta a CPAP.

Le apnee si definiscono *centrali* quando l'interruzione del flusso aereo è associata alla assenza di movimenti toraco-addominali, *ostruttive* se nonostante la assenza di flusso persistono i movimenti toraco-addominali, *miste* quelle ad esordio simile alle centrali con successive caratteristiche di tipo ostruttivo. Le apnee ostruttive rappresentano l'85% di tutte le manifestazioni e riconoscono una causa periferica. Le centrali nei 2/3% sono correlate a danni dei centri nervosi. Le forme miste sono circa il 13%.

La diagnosi si effettua mediante polisonnografi cardiorespiratori. Vi sono in commercio sistemi diagnostici semplificati per uso domiciliare con rilevazione del flusso oro nasale, dei movimenti toraco-addominali, della  $SaO_2$ , della frequenza cardiaca, del russamento e della rilevazione della posizione del corpo.

Apparecchiature più complesse di uso ospedaliero includono anche la registrazione EEG, EOG, EMG, ECG, movimenti delle gambe e pressione CPAP.

L'OSAS deve essere sempre considerata una malattia sistemica. Quale è la sua incidenza nelle malattie cardiovascolari? Per l'ipertensione farmaco-resistente 80%, il 60% per lo stroke, 50% per le aritmie e l'insufficienza cardiaca, 30% per la patologia coronarica. L'obesità sappiamo essere presente nell'80% dei pazienti affetti da OSAS, il diabete nel 50%. L'OSAS è la causa primaria di ipertensione e nel 30% dei casi trattasi di ipertensione resistente, ma essa stessa è fattore di rischio indipendente di ipertensione. Il paziente iperteso con OSAS è in genere un non dipper notturno all'holter pressorio. Numerose sono quindi le patologie correlate alla sindrome delle apnee notturne: patologie cerebro-vascolari quali stroke, patologie cardiache quali angina, infarti, morte improvvisa, aritmie notturne quali bradicardie, blocchi atrioventricolari, fibrillazione atriale, ipertensione arteriosa, ipertensione del circolo polmonare, insufficienza ventricolare sinistra ed insufficienza ventricolare destra.

Una flow chart diagnostica dell'OSAS prevederà dunque: 1) analisi del sonno; 2) valutazione dell'apparato cardiovascolare; 3) valutazione dell'apparato respiratorio; 4) valutazione del sistema neurologico.

### ► Approccio terapeutico

La principale terapia medica dell'OSAS è rappresentata dalla ventilazione continua a pressione positiva (CPAP). Tale metodica prevede l'applicazione di una maschera nasale od oro-nasale che invia aria ambiente a pressione costante nelle vie aeree superiori. Questo ne impedisce il collasso e ne induce la pervietà durante l'espiazione e l'inspirazione contrastando, in termini di durata e di frequenza, gli episodi di apnea/ipopnea che si verificano durante

il sonno. Tenendo conto dei processi fisiopatologici e del fatto che essi sono principalmente determinati dalla presenza intermittente di ipossia e di ri-ossigenazione, è ipotizzabile che la terapia con CPAP possa essere utile anche nella prevenzione cardio-vascolare dei pazienti OSAS. Infatti, è stato dimostrato che l'uso della CPAP è in grado di migliorare la ridotta saturazione d'ossigeno e ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare. Inoltre, è stato anche osservato che tra i pazienti con scompenso cardiaco trattati con CPAP si osserva un miglioramento dei sintomi e della frazione d'eiezione. È controverso se la CPAP sia in grado di migliorare la resistenza insulinica e di prevenire l'aumento del peso corporeo. Alcuni studi hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa e dello stress ossidativo dopo CPAP senza alcun miglioramento della resistenza insulinica. Al contrario, una meta-analisi di trials clinici randomizzati ha messo in evidenza un'azione favorevole della CPAP sulla resistenza insulinica in pazienti OSAS non diabetici. Il trattamento con la CPAP può contribuire al controllo dell'ipertensione arteriosa, in particolare nei pazienti con ipertensione severa. Ad oggi non ci sono dati attendibili a favore di una possibile azione favorevole della CPAP sulla dislipidemia. Al contrario, vi sono forti evidenze che la CPAP possa controllare lo stress ossidativo. Infatti, in uno studio, la CPAP per sei mesi era in grado di diminuire i livelli urinari di 8-isoprostani e migliorare la funzione endoteliale valutata con la dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (Flow-Mediated Dilation, FMD). Inoltre, la CPAP era in grado di ridurre la perossidazione lipidica in soggetti ipertesi con OSAS severa. La CPAP sembra anche in grado di migliorare i markers d'infiammazione. Infatti, in uno studio d'intervento della durata di un mese, la somministrazione di CPAP

determinava una riduzione significativa dei livelli di PCR e IL-6 nei pazienti con OSAS da lieve a moderata mentre in altre ricerche si osservavano aumento dei livelli sierici di adiponectina e riduzione dei valori di leptina.

L'OSAS è in definitiva una condizione molto frequente caratterizzata da una forte associazione con le malattie cardiovascolari e altre alterazioni cliniche e metaboliche ad esse associate. Pertanto, in tutte queste condizioni, è sempre molto importante indagare precocemente la presenza di eventuali apnee durante il sonno, molto probabili, soprattutto in presenza di russamento. Tuttavia, molti pazienti non vengono diagnosticati e il riconoscimento dell'OSAS è frequentemente omesso anche nei pazienti obesi e in quelli con ipertensione. Spesso, infatti, i pazienti ipertesi che non rispondono alla terapia farmacologica presentano un quadro di apnea ostruttiva misconosciuta. L'associazione con la sindrome metabolica è molto forte ed è possibile che abbia un andamento bidirezionale. La presenza contemporanea di OSAS e di sindrome metabolica concorre alla realizzazione di una condizione di elevato rischio cardiovascolare. Pertanto, riconoscere e trattare in maniera adeguata l'OSAS è molto importante al fine di prevenire futuri eventi cardiovascolari. Il raggiungimento di un significativo calo ponderale deve costituire l'obiettivo primario della terapia poiché consente un miglioramento generale del quadro clinico ed incide positivamente sul versante respiratorio, metabolico e pressorio. Il trattamento può avvalersi della CPAP, particolarmente indicata nelle forme più severe. Essa è molto importante per correggere la desaturazione di ossigeno e, conseguentemente, controllare le alterazioni clinico-metaboliche e ridurre il rischio cardiovascolare. Tuttavia la CPAP, pur molto efficace per la cura dell'OSAS, presenta notevoli problemi di aderenza. Pochi pa-

zienti la praticano con regolarità e la maggioranza la segue per brevi periodi o si rifiuta di effettuarla. Pertanto, il calo ponderale rimane la principale raccomandazione per tutti i pazienti con OSAS in sovrappeso od obesi.

### ► Conclusioni

Sempre più ricerche confermano che esiste una stretta correlazione tra le apnee notturne e le malattie cardiovascolari. Le apnee ostruttive del sonno, nel corso del tempo, possono avere conseguenze anche gravi per la salute ed aumentano il rischio di malattie cardiovascolari. Dormire poco o male comporta un aumento di patologie quali ipertensione, diabete, obesità, infarto e ictus. La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è una condizione molto frequente caratterizzata dal ripetuto alternarsi di episodi di apnea e ipopnea durante il periodo notturno, forte russamento, frammentazione del sonno ed aumentata sonnolenza diurna. I pazienti presentano episodi ricorrenti di interruzione del respiro che espongono il sistema cardiocircolatorio a cicli di ipossia ed eccessiva pressione toracica negativa. La diagnosi dell'OSAS ha importanti implicazioni cliniche e sociali, in considerazione dell'impatto sulla qualità della vita, del rischio di incidenti stradali e della forte associazione con le malattie cardiovascolari. Nell'OSAS vi sono frequentemente condizioni di elevato rischio cardiovascolare quali ipertensione arteriosa, disfunzione endoteliale, infiammazione cronica, stress ossidativo, dislipidemia ed insulino-resistenza. Il rischio cardiovascolare è ancora più elevato quando l'OSAS si associa alla sindrome metabolica. Nelle forme più lievi, l'obiettivo terapeutico principale è la riduzione del peso corporeo, che è in grado di migliorare tutte le componenti del quadro clinico generale. Nelle forme più severe, è indicata la ventilazione a

pressione positiva (CPAP) con la quale è possibile correggere la desaturazione di ossigeno e, conseguentemente, controllare le alterazioni clinico-metaboliche e ridurre il rischio cardiovascolare. I maggiori problemi derivano dall'elevato numero di OSAS non diagnosticati e dalla bassa aderenza alla terapia a lungo termine con la CPAP.

Lo sforzo della comunità scientifica attuale è di proseguire mediante la realizzazione di ampi studi randomizzati l'osservazione di questa popolazione con patologie intersecanti. Infatti l'osservazione che alcune patologie cardio-vascolari possano beneficiare dal concomitante trattamento dell'OSAS ha implicazioni cliniche. Non si hanno al momento dati per raccomandare un trattamento a tappeto per tutti i pazienti affetti da OSAS, ma i dati clinici attualmente disponibili confortano sul trattamento dei pazienti sintomatici con maggiore rischio cardiovascolare. L'accettazione della diagnosi da parte del paziente, il suo coinvolgimento nel trattamento terapeutico con l'ausilio di nuove tecnologie respiratorie, le evidenze attese dai numerosi trial in corso modificheranno certamente l'approccio a tale patologia.

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Angelico F, Del Ben M et al. Obstructive sleep apnoea syndrome and the metabolic syndrome in an internal medicine setting. *Eur J Intern Med.* 2010; 21: 191-5.
- Covassin N, Somers VK. From resistant airway to resistant hypertension: sleep apnea and disparities in cardiovascular disease. *Circulation* 2019; 139: 1285-8.
- Del Ben M, Loffredo L et al. Strong interplay between metabolic syndrome, obstructive sleep apnoea, oxidative stress and arterial dysfunction. *Sleep Breath.* 2014; 18: 223-4.
- De Luca P. *Essentials di Medicina Interna. Principi e Pratica Clinica*. SEU (Roma) 2021; 119-120.
- Iftikhar IH, Khan MF et al. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10: 115-20.
- McArdle N, Hillman D et al. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 190-5.
- Peppard PE, Young T et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177: 1006-14.
- Steinhilber AP, Gonçalves SC et al. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension. *Sleep Breath.* 2014; 18: 397-401.