



Università degli Studi di Milano

Corso di Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Cardiovascolare

STUDIO SULLA REGOLAZIONE NEURO-UMORALE
DEL RITMO CIRCADIANO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA
IN PAZIENTI CON SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE
DEL SONNO

Tesi di dottorato di Ricerca di: Anna Gritti

Matricola R07264

Relatore: Professor Alberto Morganti

Anno accademico 2009/2010

Grazie ai miei Uomini.

A Matteo che sarà sempre il mio migliore progetto di ricerca

Ad Andrea che lo ha reso possibile.

Grazie al Professor Morganti che della ricerca ha fatto il suo principio ispiratore di vita.

INDICE

1) INTRODUZIONE

1.1 Definizione e criteri classificativi clinici

1.2 Fisiopatologia dell'OSAS

1.3 Epidemiologia dell'OSAS

1.4 Fattori di rischio dell'OSAS

2) OSAS e MALATTIA CARDIOVASCOLARE

2.1 OSAS e malattia coronarica

2.2 OSAS e scompenso cardiaco

2.3 OSAS ed aritmie cardiache

2.4 OSAS e malattia cerebrovascolare

3) OSAS e IPERTENSIONE ARTERIOSA

3.1 Aspetti clinico-epidemiologici

3.2 Fisiopatologia dell'ipertensione nell'OSAS

3.3 Il ritmo circadiano della pressione arteriosa nei soggetti con OSAS

3.4 L'ipertensione arteriosa resistente e l'OSAS

3.5 Altre caratteristiche dell'ipertensione nei soggetti con OSAS: pressione diastolica ed ipertrofia ventricolare sinistra

4) OSAS e PARAMETRI NEURO-UMORALI

4.1 OSAS, sistema renina-angiotensina-aldosterone ed endotelina

4.2 OSAS, fattore natriuretico atriale ed equilibrio idroelettrolitico

4.3 OSAS e catecolamine

4.4 Altri parametri ormonali nell'OSAS

5) EFFETTO DELLA TERAPIA CON CPAP SULL' IPERTENSIONE ARTERIOSA
NELL'OSAS

5.1 Meccanismo d'azione della CPAP

5.2 CPAP ed ipertensione arteriosa

5.3 CPAP ed ipertensione arteriosa resistente

5.4 CPAP ed ipertrofia ventricolare sinistra

5.5 Alternative alla CPAP

6) STUDIO SULLA REGOLAZIONE NEURO-UMORALE DEL RITMO
CIRCADIANO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA IN PAZIENTI CON
SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO

6.1 SCOPI DELLO STUDIO

6.2 METODI

6.3 RISULTATI

6.4 DISCUSSIONE

6.5 CONCLUSIONI

7) BIBLIOGRAFIA

1) INTRODUZIONE

1.1 Definizione e criteri classificativi clinici

Descritta per la prima volta nel 1965, la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS, Obstructive Sleep Apnea Syndrome) è stata oggetto di interesse crescente negli ultimi anni e numerosi studi clinici hanno dimostrato l'esistenza di un'importante correlazione fra tale disturbo e patologie cardiovascolari, dismetaboliche ed alterazioni neuro ormonali.

L'OSAS è definita dalla presenza di almeno 5 episodi di apnea/ipopnea di natura ostruttiva per ora di sonno associati ad eccessiva sonnolenza diurna e deficit di concentrazione ed attenzione; quando manca il corteo sintomatologico diurno si parla di "Apnea ostruttiva del sonno" (OSA, Obstructive Sleep Apnea).

L'apnea (1) è una interruzione completa al flusso d'aria attraverso le vie aeree superiori della durata di almeno 10 secondi; è di natura ostruttiva quando si accompagna ad un aumento del lavoro respiratorio. L'ipopnea può essere definita alternativamente come una riduzione del flusso inspiratorio di almeno il 50% rispetto al valore normale per un determinato soggetto oppure una riduzione del 30% dell'escursione toraco-addominale, entrambi della durata di almeno dieci secondi e condizionanti una riduzione della saturazione di ossigeno superiore al 3%. La riduzione della ventilazione alveolare comporta una riduzione della pressione parziale di ossigeno e l'aumento della pressione parziale di CO₂ che stimolano i chemorecettori ed inducono attivazione del sistema nervoso simpatico; si ritiene che sia questo stimolo a determinare il passaggio verso una fase del sonno più superficiale fino al risveglio vero e proprio.

La sindrome delle apnee ostruttive è classificata in tre gradi di severità in base all'indice apnea/ipopnea (AHI, apnea-hypopnea index), corrispondente al numero di episodi di apnea e/o ipopnea per ora di sonno. L'OSA è lieve se l'AHI è compreso fra 5 e 15; moderata se l'AHI è fra 15 e 30, severa se l'AHI è superiore a 30 eventi per ora.

La sintomatologia che i soggetti affetti da OSAS più frequentemente riportano (2) comprende: eccessiva sonnolenza diurna, ridotta capacità di attenzione e concentrazione, minor performance cognitiva, tendenza ad assopirsi in circostanze socio-lavorative sconvenienti e durante lo svolgimento di azioni avvertite come monotone o ripetitive o scarse in stimoli, quali la guida di un'automobile lungo un percorso che non richieda l'allerta del soggetto. Sono riportate anche nicturia e riduzione della libido.

Soggetti con un basso valore di AHI possono manifestare una sonnolenza eccessiva solo in condizioni notevolmente soporifere (guardare la televisione, leggere un libro) e non riconoscerla come anomala. Altri dichiarano di soffrire di insonnia (sintomo complesso caratterizzato da difficoltà all'addormentamento, frequenti risvegli notturni, precoce risveglio mattutino con incapacità a riprendere sonno). I risvegli completi di questi pazienti possono accompagnarsi ad una sensazione di soffocamento o di mancanza d'aria ed il timore di soffrire di tali eventi può aumentare la difficoltà di addormentarsi e nel complesso risultare in un ridotto tempo di sonno, peraltro meno riposante.

Il sintomo di un'eccessiva sonnolenza diurna deve far nascere il sospetto, nel medico, di un disturbo che comprometta la qualità del sonno, in modo particolare se vengono anche riferiti russamento indipendentemente dal decubito ed episodi di apnea. Un metodo semplice ed economico di screening è rappresentato dall'uso di questionari: l'Epworth sleepiness scale (ESS) (3), per esempio, ha dimostrato una adeguata capacità di identificare i soggetti affetti da un disturbo del sonno rispetto a quelli solo russatori o normali.

L'ESS esemplifica otto situazioni, alcune considerate estremamente soporifere, nei confronti delle quali il soggetto è chiamato ad esprimere la probabilità che ritiene di avere di addormentarsi qualora vi si trovasse, attraverso un punteggio da 0 (nessuna probabilità di addormentarsi) a 3 (elevata probabilità di addormentarsi); un punteggio superiore a 14 si riscontra in soggetti con diagnosi di OSAS moderata/severa, narcolessia o ipersonnia idopatica. Il risultato nei casi di OSAS severa è significativamente maggiore rispetto ai casi di OSAS moderata e per ogni livello di gravità di malattia, l'esito correla sia con l'AHI che con la saturazione minima di ossigeno (*ALLEGATO 1*).

Controversa è l'utilità di sottoporre il paziente alla saturimetria notturna per un ulteriore screening. La polisonnografia notturna rappresenta lo strumento di diagnosi definitiva.

La scarsa attenzione prestata agli unici segni e sintomi di OSAS (roncopatia ed eccessiva sonnolenza) da parte del paziente e del medico, spiega l'elevata percentuale di mancate diagnosi e la sottostima delle ripercussioni che tale patologia comporta. E' necessario tenere presente, invece, che un soggetto affetto da OSAS è esposto ad un maggior rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare oltre al rischio di incidenti stradali legato allo stato di ipersonnolenza e scarsa concentrazione. La mancata diagnosi preclude al paziente possibilità terapeutiche utili a ridurre i rischi sopracitati.

1.2 Fisiopatologia dell'OSAS

Nell'uomo la pervietà delle vie aeree superiori è mantenuta principalmente dall'attività di una ventina di muscoli ad azione dilatatoria della faringe (fra cui il principale è il muscolo genioglosso) e dall'aumento del volume polmonare che esercita una trazione longitudinale nei confronti di faringe e laringe (4) (*Figura 1*). Una pressione negativa all'interno delle vie aeree, quale si riscontra durante l'inspirazione, e/o un'eccessiva pressione positiva esercitata dai tessuti molli estrinseci (depositi di tessuto adiposo) o dalle adiacenti strutture ossee (mandibola) promuovono il collasso delle vie aeree superiori.

A livello midollare, il nucleo dell'ipoglosso costituisce il centro di coordinamento degli stimoli afferenti ed efferenti coinvolti nella modulazione della pervietà delle vie aeree: tale nucleo riceve impulsi di origine corticale (influenzati dallo stato di coscienza), dai centri del respiro, dai chemorecettori periferici e centrali (sensibili alle variazioni di pressione parziale di ossigeno ed anidride carbonica) e da meccanorecettori intrinseci alle prime vie aeree. Quest'ultimi sono in grado di determinare un aumento del tono della muscolatura dilatatrice faringea anche attraverso un circuito locale. La pressione negativa all'interno delle vie aeree rappresenta il principale stimolo all'attivazione dei muscoli dilatatori della faringe.

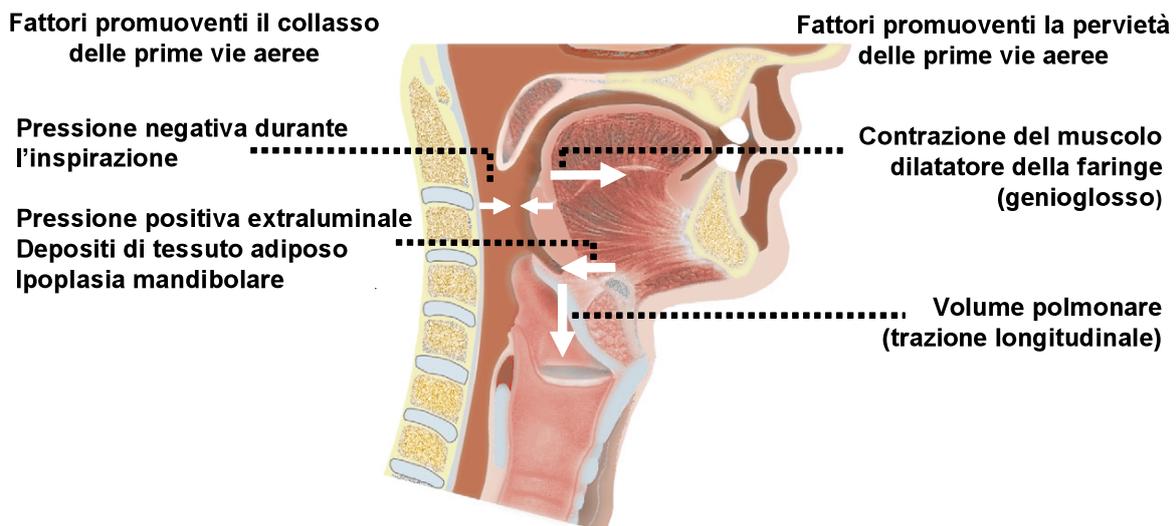


Figura 1 La pressione inspiratoria negativa e la pressione positiva extraluminale promuovono il collasso della faringe. I muscoli ad azione dilatatrice delle vie aeree superiori e l'aumento del volume polmonare mantengono pervia la faringe. (Malhotra A et al. *Lancet* 2002; 360: 237-245).

Il fenomeno delle apnee ostruttive si verifica più frequentemente in soggetti che presentano alcune tipiche alterazioni anatomiche quali ipertrofia tonsillare, retrognazia, variazioni craniofaciali; in caso di maggior deposito di tessuto adiposo e/o edema della sottomucosa a livello delle pareti laterali della faringe, come negli obesi (con aumento della circonferenza del collo e accumulo di massa adiposa perifaringea), negli acromegalici ed in presenza di alterazioni strutturali della parete laterale della faringe e della lingua che, peraltro, tendono a riproporsi nel contesto di una medesima famiglia e potrebbero esprimere il substrato ereditabile predisponente alle apnee notturne (4).

Le condizioni sopraccitate comportano, in varia misura, una riduzione del calibro faringeo e/o una maggior collabilità delle prime vie aeree durante lo stato di veglia rispetto agli individui sani, come sembra evincersi dagli studi TAC e RMN. In coloro che presentino tali anomalie, l'attività della muscolatura faringe appare incrementata, anche nella componente basale, verosimilmente per fronteggiare l'alterazione anatomica sottostante e permettere una adeguata funzione ventilatoria durante la veglia, tanto che, anche in soggetti con OSA severa, il pattern respiratorio diurno non appare alterato. Pertanto il fenomeno ostruttivo alla base delle apnee/ipopnee è legato allo stato di sonno, quando anche nei soggetti sani si osserva una riduzione dei riflessi neuromuscolari; poiché in chi ha un substrato anatomico anomalo l'azione muscolare ha un'importanza imprescindibile, il suo venir meno durante il sonno provoca il periodico collabimento delle vie aeree superiori ed il susseguente incremento della resistenza al flusso aereo, fino al suo totale impedimento.

E' plausibile che la ricorrente chiusura della via aerea possa nel tempo alterare le strutture neuro muscolari o esaurirle, contribuendo così a perpetuare la disfunzione ventilatoria notturna.

Infatti, il solo aspetto anatomo-meccanico potrebbe non essere sufficiente a spiegare il collabimento della via aerea e sembra ragionevole ritenere che questo derivi dalla compartecipazione di anomalie strutturali e funzionali.

È stata ipotizzata una incoordinazione della muscolatura coinvolta in ogni atto respiratorio. Normalmente, la contrazione dei muscoli dilatatori della faringe precede quella del diaframma, così che l'instaurarsi di una pressione negativa nell'albero respiratorio trova le vie aeree superiori già adeguatamente dilatate per accogliere il volume inspiratorio; una deregolazione di tale sincronismo potrebbe favorirne il collabimento.

Altro aspetto tipico dell'OSAS è il respiro periodico: durante l'episodio ipo/apneico l'aumento della pressione parziale di anidride carbonica nel sangue arterioso ($PaCO_2$) e la riduzione di quella di ossigeno (PaO_2) determinano, a livello centrale, un aumento brusco

della risposta ventilatoria che si accompagna al risveglio; ciò comporta una riduzione considerevole della PaCO₂ e la successiva soppressione del centro respiratorio quando il soggetto si riaddormenta; infatti la condizione di sonno è normalmente associata ad un aumento della soglia ipercapnica. Questa instabilità del controllo ventilatorio appare essere più marcata nei soggetti con OSAS più grave.

Riepilogando: alcuni soggetti appaiono predisposti allo sviluppo di episodi notturni di ostruzione al flusso aereo inspiratorio e sperimentano apnee o ipopnee. Durante questi eventi, si nota un aumento del tono della muscolatura dilatatrice al persistere dell'ostruzione, insufficiente a ripristinare la pervietà al flusso stesso; per questo il soggetto si sveglia o passa verso una fase del sonno più superficiale (microrisveglio), come conseguenza di un aumento del lavoro respiratorio associato all'ipossia ed ipercapnia che si instaurano. Con il ripristino dello stato di coscienza, si ottiene una più efficace contrazione dei muscoli dilatatori della vie aeree superiori ed il ristabilimento del flusso inspiratorio.

Il ripetersi di tali risvegli comporta frammentazione del sonno e può ripercuotersi in modo più o meno significativo sulle performance neuro-cognitive dell'individuo durante lo stato di veglia (eccessiva sonnolenza, calo dell'attenzione, prolungamento dei tempi di reazione).

Un normale periodo di sonno è caratterizzato dal ripetersi di quattro fasi (stadi da 1 a 4, detti non-REM) contrassegnate da una progressiva diminuzione degli impulsi nervosi diretti verso la muscolatura, una riduzione della frequenza e gittata cardiaca e delle resistenze vascolari in parallelo con l'approfondirsi del sonno (5). Si interpongo a queste, fasi di sonno REM (rapid eye movement) caratterizzato da livelli variabili di attivazione simpatica, ma nell'insieme superiori, simili allo stato di veglia.

Nei soggetti con OSAS, la normale relazione fra fasi del sonno e regolazione simpatica appare alterata, con un impatto importante dei fenomeni apneici e dei successivi (micro)risvegli sul versante cardiovascolare. Di questi effetti, sia acuti che cronici, si dirà dettagliatamente più oltre.

1.3 Epidemiologia dell'OSA

E' difficile avere una stima attendibile della prevalenza dell'OSAS a causa dei diversi criteri utilizzati per la diagnosi e per le relativamente scarse numerosità dei pazienti esaminati in molti degli studi disponibili in letteratura.

Uno studio trasversale, punto di riferimento di larga parte della letteratura successiva sull'argomento, condotto nel 1993 da Young e coll. (6) nel contesto del Wisconsin Sleep Cohort Study, ha indagato alcuni aspetti epidemiologici dell'OSAS in una popolazione di impiegati statali di età compresa fra i 30 ed i 60 anni, valutando le caratteristiche e le abitudini legate al sonno in base alla tendenza al russamento notturno. In questo studio sono state selezionate due coorti: la prima comprendeva il 100% degli impiegati ritenuti russatori abituali mentre la seconda era composta dal 25% di coloro che risultarono non russatori. Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a polisonnografia. Lo studio ha evidenziato che episodi di apnea e ipopnea si verificano frequentemente anche in soggetti per altro sani cui non veniva successivamente posta la diagnosi di OSA: infatti il 76% di russatori ed il 64% dei non-russatori avevano un'indice apnea/ipopnea superiore a zero. Nei russatori, sia uomini che donne si riscontra con maggior frequenza un AHI ≥ 15 . Nella popolazione generale la prevalenza dell'OSAS si può stimare del 4% nel genere maschile e del 2% nel genere femminile. La frequenza di OSA, cioè in assenza di eccessiva sonnolenza diurna, si attesta mediamente attorno al 24% negli uomini e al 9% nelle donne. Gli uomini di età compresa fra i 40 ed i 49 anni, mostrano una prevalenza di diversi livelli di OSA significativamente superiore rispetto alla fascia di età 30-39 anni (rispettivamente del 25% c. 17% per AHI compreso fra 5 e 10, del 18% c. 12% per AHI fra 10 e 15 e dell'11% c. 6% per AHI superiore a 15). Per quanto riguarda la prevalenza nel sesso femminile distribuita nelle diverse fasce di età, una percentuale significativamente superiore di donne con AHI pari o maggiore a 5 fu identificata solo nel range di età 50-60 anni rispetto a quelle di età compresa fra i 30 ed i 39 anni (del 16% c. 6.5% per AHI > 5 , del 6% c. 5% per AHI > 10 , del 4% c. 4.4%). Complessivamente la prevalenza di tale disturbo del sonno è più alta negli uomini rispetto alle donne, in tutte le fasce di età e per ogni cut-off di AHI, con un maggior rischio relativo per il sesso maschile calcolato fra 2 e 3.7.

Un'altra review di Young e coll. (7) ha confermato i dati di prevalenza sopraccitati.

La stessa review sottolinea come pochi siano i dati relativi all'epidemiologia in etnie diverse da quella caucasica e come questi siano difficilmente interpretabili e confrontabili, tenendo conto delle differenze ambientali, sociali, nutrizionali e negli stili di vita che possono

notevolmente influenzare l'eventuale espressione di peculiari genotipi comuni ad una razza. In generale, sembrerebbe che la prevalenza di OSA sia maggiore negli afroamericani rispetto ai caucasici dopo correzione per l'indice di massa corporea (IMC) ed altri fattori potenzialmente confondenti.

Di notevole interesse è la diversa prevalenza dell'OSA nei diversi gruppi di età: studi basati sulla sola misurazione strumentale degli episodi di apnea-ipopnea evidenziano un incremento lineare della prevalenza di un AHI ≥ 20 all'aumentare dell'età (8).

Bixler e coll. (8), invece, in uno studio di popolazione condotto su 741 soggetti maschi di età ≥ 20 anni, hanno evidenziato una differente tendenza del fenomeno associando ai criteri polisonnografici quelli clinici. Definendo l'OSAS come un AHI ≥ 10 in presenza di sintomi di eccessiva sonnolenza diurna o ipertensione o altre complicanze cardiovascolari, hanno osservato una prevalenza nel loro campione del 3.3%.

La prevalenza di OSA aumenta dall'1.2% negli uomini fra i 20 ed i 44 anni, al 4.7 in quelli di età compresa fra i 45 ed i 64 anni (rischio relativo pari a 4) e torna poi a ridursi negli uomini di età ≥ 65 anni, dove la prevalenza è dell'1.7%; nelle medesime fasce di età, un AHI ≥ 5 si riscontra rispettivamente nel 7.9%, 19.7% e 30.5%.

La relazione età-prevalenza di OSAS subisce un incremento lineare solo fra i 20 ed i 59 anni, mostrando un picco verso i 55 anni. Dopo i 45 anni di età si osserva un aumento progressivo degli episodi di apnea notturna legati a problematiche neurologiche (central sleep apneas): tale fenomeno potrebbe spiegare l'aumentare della prevalenza di eventi apneici/ipopneici totale riscontrato in quei lavori che non prendevano in considerazione altri aspetti clinici dei pazienti esaminati.

La severità dell'OSAS, valutata in base al livello di desaturazione massima di ossigeno e di AHI, tende a ridursi nel tempo: i soggetti giovani affetti da OSAS mostrano i livelli minimi di saturazione di ossigeno ed il più alto valore di AHI; tali valori non peggiorano in modo significativo all'aumentare dell'età, contrariamente a quanto si verifica nei controlli sani che, invecchiando, sviluppano un peggioramento della saturazione notturna di ossigeno. Questi dati non sono influenzati da variazioni di IMC, che peraltro aumenta negli anni in soggetti OSAS.

Nelle conclusioni Bixler e coll. suggeriscono come questo pattern di distribuzione di malattia possa avvalorare l'ipotesi di un substrato genetico nella sindrome delle apnee notturne, poiché, generalmente, disturbi dotati di un forte determinismo genetico si esprimono nella loro maggior gravità proprio nei soggetti più giovani.

Pochi lavori hanno invece valutato l'incidenza di OSA: Tishler e coll. (9) hanno riportato una incidenza di disturbi del sonno a cinque anni, definiti come un AHI ≥ 10 (lieve-moderato) e \geq

15 (moderato) , del 16% e del 7.5% rispettivamente; tali valori appaiono essere influenzati indipendentemente da età, sesso, IMC, indice vita/anche e dalla concentrazione totale di colesterolo sierico; con l'aumentare dell'età, la differenza di incidenza nei due sessi si riduce fino a raggiungere un tasso di incidenza simile verso l'età di 50 anni; ugualmente, l'importanza relativa dell'IMC diminuisce con l'età ed appare trascurabile superati i 60 anni. Gli autori non specificano però la natura ostruttiva o centrale degli eventi.

La prevalenza di OSAS raggiunge livelli significativamente più elevati in determinati sottogruppi: il 40% dei soggetti obesi (10) soddisfa i criteri diagnostici di OSA ed il 70% degli individui con OSA sono obesi. Nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa essenziale, la prevalenza di OSA è compresa fra il 22% ed il 60% ed i soggetti con OSA hanno una prevalenza di ipertensione arteriosa del 50-60%. La frequenza di OSA/OSAS appare più alta nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari: Mohsenin e coll. (11) hanno riscontrato una prevalenza di $AHI \geq 20$ pari all'80% in pazienti precedentemente colpiti da ictus emisferico; Dyken e coll. osservarono che il 77% di uomini ed il 64% delle donne con diagnosi di recente ictus presentava un $AHI \geq 10$; risultati simili sono stati riportati da altri autori.

In due studi caso-controllo, in cui i casi erano affetti da malattia coronarica (CAD), Moee e coll. (12, 13) hanno osservato una prevalenza di $AHI \geq 5$ del 54% nelle donne e del 61% negli uomini; la prevalenza scendeva rispettivamente al 18% e 24% prendendo come cut off un $AHI \geq 15$. In entrambi i sessi, la presenza di OSA si rivela un fattore di rischio indipendente di malattia coronarica dopo aver corretto i risultati per possibili fattori confondenti, quali età, ipertensione arteriosa, diabete mellito, abitudine al fumo ed IMC.

1.4 Fattori di rischio dell'OSA

I riscontri epidemiologici hanno permesso di individuare alcuni fattori presumibilmente associati allo sviluppo dell'OSAS o, più genericamente, ad un' aumentata frequenza di episodi apneici durante il sonno. Sono, però, ancora scarsi e dibattuti i dati a favore di un loro ruolo eziologico o sicuramente aggravante l'OSAS (7, 3).

Sesso

Il sesso maschile rappresenta un fattore di rischio largamente riconosciuto e legato a variabili anatomiche e/o ormonali e/o di controllo della ventilazione ancora piuttosto vaghe.

La maggior parte degli studi di popolazione concorda sulla più alta prevalenza dell'OSAS nei soggetti di sesso maschile, ma delle numerose ipotesi proposte per spiegare tale discrepanza, nessuna appare esaustiva: la mancata riduzione dell'AHI negli uomini dopo la somministrazione di estrogeni e progesterone, sembra indebolire l'ipotesi ormonale (7). Altri autori hanno suggerito che un ruolo protettivo per la donna sia esercitato da un insieme più articolato e complesso di fattori, comprendenti caratteristiche fisiche (distribuzione del grasso corporeo, conformazione delle vie aeree superiori e del muscolo genioglosso), occupazionali, ambientali e comportamentali. La gravidanza è un periodo di aumentato rischio di sviluppare episodi di apnea/ipopnea notturni: in particolare il secondo e terzo trimestre di gestazione si associa ad un incremento significativo della percentuale di donne che riferisce di russare durante la notte, rispetto ai controlli non gravide (14% e 4% rispettivamente). Tale modificazione delle caratteristiche del sonno sembra risolversi entro alcuni mesi dopo il parto. Ugualmente poco chiara appare la relazione fra OSAS e menopausa ed il potenziale beneficio che la terapia ormonale sostitutiva possa apportare a tale disturbo del sonno. Si tenga presente che il pattern ormonale varia notevolmente e progressivamente a partire dal climaterio, fino alla menopausa, nei primi anni di questa e in quelli successivi e si associa a variazioni del peso corporeo oltre all'aumento dell'età, due elementi quest'ultimi che di per sé correlano con un aumentato rischio di sviluppare OSA. Il ruolo della terapia ormonale sostitutiva (TOS), ventilato come protettivo, è a sua volta da approfondirsi adeguatamente: in generale, vi ricorrono donne che entrano in menopausa in età più giovane e, complessivamente, in migliori condizioni di salute; ciò potrebbe essere responsabile di una sovrastima del ruolo protettivo della TOS.

Obesità

L'associazione più evidente è quella fra OSA ed obesità (3). La prevalenza di OSA marcatamente più elevata nei soggetti obesi si presta, da un lato, ad una serie di considerazioni fisiopatologiche, dall'altro richiama l'importanza di intraprendere misure efficaci per ridurre quello che attualmente rappresenta l'unico fattore di rischio sicuramente modificabile. Inoltre, la riduzione del peso si può tradurre in un guadagno in termini di morbilità e mortalità complessiva di cui beneficia il paziente quando raggiunge e mantiene il calo ponderale.

I meccanismi sottesi all'associazione OSAS/obesità non sono del tutto chiari: alterazioni di tipo meccanico e/o funzionale delle vie aeree superiori, riduzione della capacità vitale residua (che comporta un aumento della pressione negativa all'interno delle vie respiratorie), incremento del consumo di ossigeno totale ed aumento del lavoro respiratorio sono stati ipotizzati. Scarso consenso si riscontra circa i parametri che hanno il maggior potere predittivo di OSA: la circonferenza del collo e la sua morfologia, l'IMC o la distribuzione della massa adiposa (centrale piuttosto che generale), il rapporto fra circonferenza vita e fianchi.

Alcuni lavori hanno valutato l'effetto delle variazioni di IMC sulla patologia respiratoria con il riscontro che l'incremento ponderale si accompagna ad una maggiore incidenza o ad un peggioramento dell'OSA. Una regressione lineare aggiustata per età, sesso e numero di sigarette fumate in soggetti con diagnosi di OSA, ha rivelato un incremento o decremento nell'AHI di circa il 3% per ogni variazione nella stessa direzione dell'1% di IMC.

Stili di vita

L'assunzione di alcool ed il fumo di sigaretta sono sospettati di esercitare un ruolo causale più o meno rilevante nei confronti dell'OSA. Gli studi clinici che hanno indagato la loro relazione con le apnee ostruttive notturne non sono ancora in grado di stabilire una sicura relazione eziologica ed in molti casi la loro chiamata in causa si basa più su ipotesi fisiopatologiche che non su riscontri oggettivi.

E' noto, ad esempio, che l'alcol determina un incremento delle resistenze nel naso ed orofaringe, potendo quindi determinare alterazioni del pattern respiratorio di un soggetto durante il sonno. I fumatori sembrano avere un rischio di OSA tre volte superiore rispetto ai non fumatori, ma non tutti i dati sono concordi e appaiono in ogni caso insufficienti per trarre conclusioni definitive.

Patologie associate

Poiché la respirazione attraverso il naso assume un ruolo fondamentale durante il sonno, è stato suggerito che l'ostruzione nasale determinata dalla rinite allergica possa rappresentare un fattore favorente l'insorgenza di OSA, suscettibile di trattamento; in realtà i dati sono maggiormente a sostegno di una relazione con l'abitudine di russare, più frequente nei soggetti con rinite.

Genetica

Fra i fattori di rischio, alcuni autori hanno esplorato quello ereditario (14), essendo maggiore la prevalenza di OSAS nei familiari di soggetti affetti da disturbi del sonno o da OSAS medesima: la base genetica di tale predisposizione non è comunque nota, si ritiene multifattoriale e non è ancora chiaro quali siano le caratteristiche fenotipiche da considerare (alterazioni craniofaciali, obesità e controllo delle vie aeree superiori); si ritiene che l'interazione con l'ambiente ed altri fattori di rischio sia significativa.

2) OSAS e MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Negli ultimi decenni sono emerse consistenti evidenze a sostegno di una associazione fra OSA/OSAS ed alcune patologie cardiovascolari: numerosi studi clinici hanno tentato di identificare i meccanismi fisiopatologici sottostanti a tale relazione ed analizzato gli eventuali benefici che la terapia del disturbo respiratorio possa apportare alla morbilità cardiovascolare (5).

Le associazioni più significative riguardano la malattia coronarica e l'ischemia miocardica, lo scompenso cardiaco, le aritmie cardiache e la patologia cerebrovascolare.

Numerose ipotesi di carattere fisiopatologico sono state proposte per spiegare questa associazione, ma i dati a loro conferma sono, spesso, ancora insufficienti; studi condotti su pochi pazienti e criteri di selezione molto eterogenei rendono difficoltoso il confronto dei dati ed il trarre conclusioni certe.

E' ragionevole supporre che siano molteplici le anomalie che concorrono all'insorgenza ed alla progressione del danno vascolare e cardiaco: sistemi neuronali, ormonali, vascolari, infiammatorio e della coagulazione appaiono alterati nell' OSAS, sia acutamente che cronicamente. Lo stato di iperattivazione simpatica, il ripetersi di fasi di desaturazione di ossigeno e la deprivazione di sonno sono i principali meccanismi chiamati in causa per spiegare le anomalie suddette (*Figura 2*).

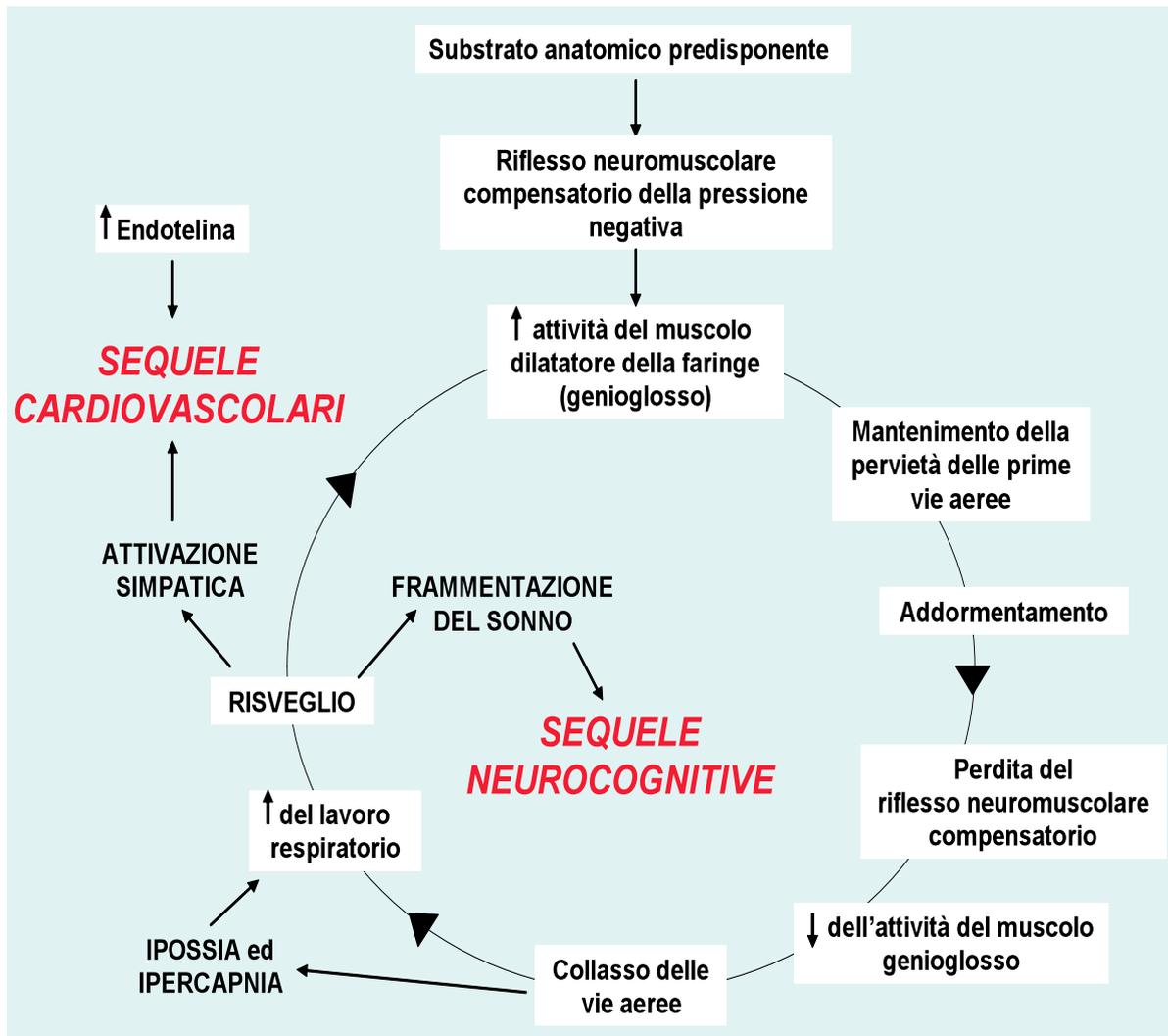


Figura 2 Meccanismi alla base delle sequele cardiovascolari e neuro cognitive (Malhotra A et al. Lancet 2002; 360: 237-45).

Iperattivazione simpatica

L'ipertono simpatico è una caratteristica dei soggetti che sperimentano ripetuti episodi di apnea ed ipopnea nel sonno (5) e si mantiene anche durante lo stato di veglia. Tale condizione si accompagna ad un incremento della frequenza cardiaca con riduzione della sua variabilità e ad un aumento dei valori di pressione arteriosa con una accentuazione della variabilità pressoria: elementi questi, già riconosciuti come fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivo, particolarmente in sottogruppi di soggetti (ad esempio, nello scompenso cardiaco). L'iperattività simpatica si instaura in conseguenza del ripetersi di episodi ipossiemicici, delle eccessive variazioni di pressione intratoracica e dei risvegli notturni (15). E' importante

sottolineare che i pazienti obesi non affetti da OSAS, non sembrano presentare ipertono simpatico legato all'iperattivazione ipossiémica dei chemorecettori come gli obesi affetti da OSAS.

Eccessiva negativizzazione della pressione intratoracica

L'inspirazione forzata a fronte di una via aerea occlusa o fortemente resistente (manovra di Mueller) comporta una eccessiva negativizzazione della pressione intratoracica, fino a valori di -80 cmH₂O, che si ripercuote sull'intera emodinamica intratoracica. La performance cardiaca sembra particolarmente ostacolata da questo fenomeno: ne deriva, infatti, un incremento del ritorno venoso all'atrio e ventricolo destro con successivo sovraccarico volumetrico; ciò determina uno sbandamento del setto interatriale ed interventricolare verso le camere cardiache di sinistra, il cui riempimento risulta, di conseguenza, ostacolato. A queste anomalie meccaniche si aggiungono le alterazioni morfofunzionali legate agli incrementi pressori; nel tempo, ne risulta una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, un decremento del volume eiettivo e quindi della gittata cardiaca, in presenza di un precarico (legato all'aumentato ritorno venoso) e postcarico (aumento delle resistenze periferiche per l'efflusso simpatico) potenziati. Le ripercussioni strutturali e funzionali a livello cardiaco, nell' OSAS, correlano con il grado di AHI.

Ipossia e specie reattive dell'ossigeno

Gli episodi di ipo/apnea comportano un arresto della ventilazione alveolare, la riduzione dei livelli di ossigenazione dell'emoglobina e l'instaurarsi di una condizione di ipossia tissutale. Con il risveglio del paziente si verifica il ripristino del flusso inspiratorio e l'aumento della pressione parziale di ossigeno a livello plasmatico. La riossigenazione conseguente esita in un incremento nella produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto che configurano il quadro di "stress ossidativo" di cui è oramai largamente riconosciuto il ruolo cruciale nella promozione dell'aterosclerosi. Inoltre, la bassa tensione di ossigeno promuove l'attivazione di leucociti polimorfonucleati che aderiscono all'endotelio e producono, a loro volta, ROS. Critica è la reazione che avviene fra l'ossido di azoto (NO) e lo ione superossido con formazione di perossinitrito e la riduzione della biodisponibilità e bioattività di NO, principale artefice della vasodilatazione endotelio-dipendente e molecola protettiva nei confronti di flogosi, aggregazione piastrinica ed aterosclerosi.

Mediatori dell'inflammazione

Lo stato ipossiemico e la deprivazione di sonno che coesistono nei pazienti con OSAS sono responsabili dell'insorgenza di alterazioni metaboliche e di una accentuata produzione di citochine pro infiammatorie: a proposito di quest'ultime, si osserva un incremento dei livelli circolanti di interleuchina 6 (IL-6), di IL-18, del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF alfa), della molecola di adesione intercellulare tipo 1 (ICAM-1), della molecola di adesione delle cellule vascolari (VCAM), di metalloproteinasi e della proteina C reattiva (PCR), questa nota per inibire la sintesi di ossido nitrico e favorire l'espressione di molecole di adesione. E' accertato che alcune molecole infiammatorie promuovano la progressione del danno cardiovascolare, con particolare riferimento alla cardiopatia ischemica e allo scompenso cardiaco: il TNF-alfa e la PCR si sono rivelati fattori predittivi di eventi coronarici in studi prospettici condotti su uomini e donne peraltro sani (16, 17); livelli elevati di PCR, per di più, incrementano di due volte il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari nei soggetti affetti da apnee ostruttive rispetto ai controlli sani, indipendentemente dall'età e dall'indice di massa corporea (18).

Leptina e metabolismo glucidico

Rispetto ai soggetti obesi che non soffrono di disturbi del sonno, i pazienti con OSA mostrano livelli maggiori di leptina, a testimonianza di una ancor più marcata resistenza a questo ormone. La leptina è prodotta dagli adipociti ed agisce a livello del sistema nervoso centrale inducendo una sensazione di sazietà e riducendo l'appetito; l'insensibilità nei suoi confronti promuove l'incremento ponderale e l'aggregazione piastrinica. Livelli aumentati di leptina vengono oggi considerati come marker di rischio cardiovascolare indipendente.

A parità di peso corporeo, nell'OSA si sono evidenziati livelli di glicemia a digiuno, di insulina e di emoglobina glicata più elevati, a delineare un quadro di insulino-resistenza che correla con la gravità della patologia ostruttiva: la deprivazione di sonno e l'ipossia inducono attivazione simpatica, resistenza alla leptina e deregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisurrene che, sommate allo stress ossidativo ed infiammatorio sopracitati, contribuiscono allo sviluppo di alterazioni funzionali delle cellule beta pancreatiche e della sensibilità periferica all'insulina. L'OSA severa si accompagna ad un rischio 5 volte maggiore di sviluppare un diabete mellito conclamato.

Ipercoagulabilità ed aumentata aggregabilità piastrinica

Altro reperto nei pazienti con OSA/OSAS è quello di uno stato di ipercoagulabilità e di accentuata aggregabilità piastrinica: diversi elementi possono contribuirvi, fra cui il sopracitato aumento dello stato ossidativo e pro infiammatorio, i ridotti livelli di NO e l'aumentata concentrazione di catecolamine; oltre a questi, sono chiamati in causa i maggiori valori di ematocrito, di viscosità plasmatica (che correla positivamente con la severità dell'OSA), di fibrinogenemia (19) e dei fattori della coagulazione (5). Nell'insieme, queste alterazioni delle caratteristiche reologiche del sangue, predispongono allo sviluppo di trombi e promuovono i processi aterosclerotici; poiché appaiono indipendenti dalla presenza di altri fattori di rischio, avvalorano l'ipotesi di un ruolo diretto dell'OSA nel potenziare il livello di rischio cardiovascolare.

Funzione endoteliale

Indipendentemente dalla coesistenza di comorbilità cardiaca o vascolare, i soggetti affetti da OSAS presentano un certo grado di disfunzione endoteliale: l'ipossiemia sembra lo stimolo responsabile degli elevati livelli di endotelina prodotti dagli endotelioцитi ed, in associazione allo stato pro infiammatorio ed allo stress ossidativo, è responsabile del loro anomalo funzionamento. A testimonianza di quanto affermato, si è evidenziato che il grado di alterazione funzionale dell'endotelio è maggiore negli individui che desaturano durante la notte rispetto a quelli che mantengono adeguati livelli di PaO₂ e che il picco di risposta vasodilatatoria dopo somministrazione di acetilcolina e sodio nitroprussiato è inversamente correlato sia all'AHI che alla frequenza di desaturazione (20). Si ritiene che la ridotta risposta vasodilatatoria sia all'acetilcolina (endotelio dipendente) che al sodio nitroprussiato (endotelio indipendente) possa essere il risultato dell'aumentato consumo di NO (sia di origine endogena che esogena, quest'ultimo fornito dal sodio nitroprussiato). Sei settimane di terapia con CPAP (ventilazione a pressione positiva continua) migliorano la risposta vasodilatatoria, endotelio dipendente ed indipendente, nei pazienti con OSAS.

Oltre alla ridotta sintesi e liberazione di molecole ad azione vasodilatatoria, nell'OSAS si sono riscontrati elevati livelli di angiotensina II e di ADMA (dimetilarginina asimmetrica), un antagonista endogeno dell'ossido di azoto.

Aterosclerosi

Le modificazioni sistemiche finora descritte, reiterandosi nel tempo, contribuiscono in varia misura allo sviluppo di un'ulteriore complicanza dell'OSA: l'aterosclerosi, elemento cardine nelle patologie cardio e cerebrovascolari. Gli stati pro flogistico ed ossidativo, attivando le cellule infiammatorie, si rendono artefici degli stadi precoci di danno alla parete arteriosa e, successivamente, promuovono l'instabilità e la rottura di una eventuale placca. L'ipertensione arteriosa, che, come si vedrà, rappresenta un'altra caratteristica dominante il quadro clinico dell'OSA/OSAS, aumenta lo stress tangenziale sul vaso ed aggrava il rimodellamento delle pareti vascolari. Un buon parametro nella valutazione precoce dell'aterosclerosi è la misurazione dello spessore delle tonache intima-media (ITM, intima-media thickness), generalmente ottenuta attraverso metodica ecografica a livello dei vasi carotidei.

Minoguchi e coll. (21) hanno esaminato una coorte di 36 uomini con nuova diagnosi di OSAS e 16 controlli obesi le cui caratteristiche basali non differivano in modo significativo da quelle dai casi, fatta eccezione per i parametri relativi al disturbo del sonno (AHI,% di tempo di sonno con saturazione di ossigeno < 90%, numeri di risvegli su ora di sonno). Tutti i soggetti arruolati erano privi di comorbidità (compresi ipertensione arteriosa, diabete ed iperlipidemia), così da rendere più univoca l'interpretazione dei risultati. L'IMT è risultato marcatamente più elevato negli OSAS (1.07 c. 0.71, $p < 0.001$) e maggiore nei casi di malattia moderata e severa (da questi autori definita come un AHI ≥ 20) rispetto alle forme lievi. La prevalenza di placche nei soggetti OSAS era del 30.4% (c. il 12% dei controlli) e più alta se l'AHI era superiore a 20. Lo studio ha anche evidenziato che i livelli di PCR, IL-6 ed IL-18, più elevati nei casi rispetto ai controlli, correlavano positivamente con lo spessore intima-media, così come pure l'età, l'AHI e la percentuale di tempo trascorso a livelli di saturazione di ossigeno < al 90%. E', quindi, lecito supporre che il processo di aterosclerosi è marcato ed accelerato nei pazienti con OSA indipendentemente da altri fattori di rischio coesistenti e che il danno vascolare risulta tanto più importante quanto più severa è la patologia respiratoria notturna.

Sebbene quanto fin qui detto appaia fortemente suggestivo di un meccanismo diretto di danno cardiovascolare da parte dell'OSA/OSAS, sono ancora carenti i dati provanti il nesso patogenetico. I risultati maggiormente affidabili derivano da pochi studi longitudinali riguardanti l'incidenza di patologia cardiovascolare in individui con OSA/OSAS o gli effetti di un miglioramento del disturbo respiratorio legato all'uso della CPAP (vedi oltre), (*Figura 3*).

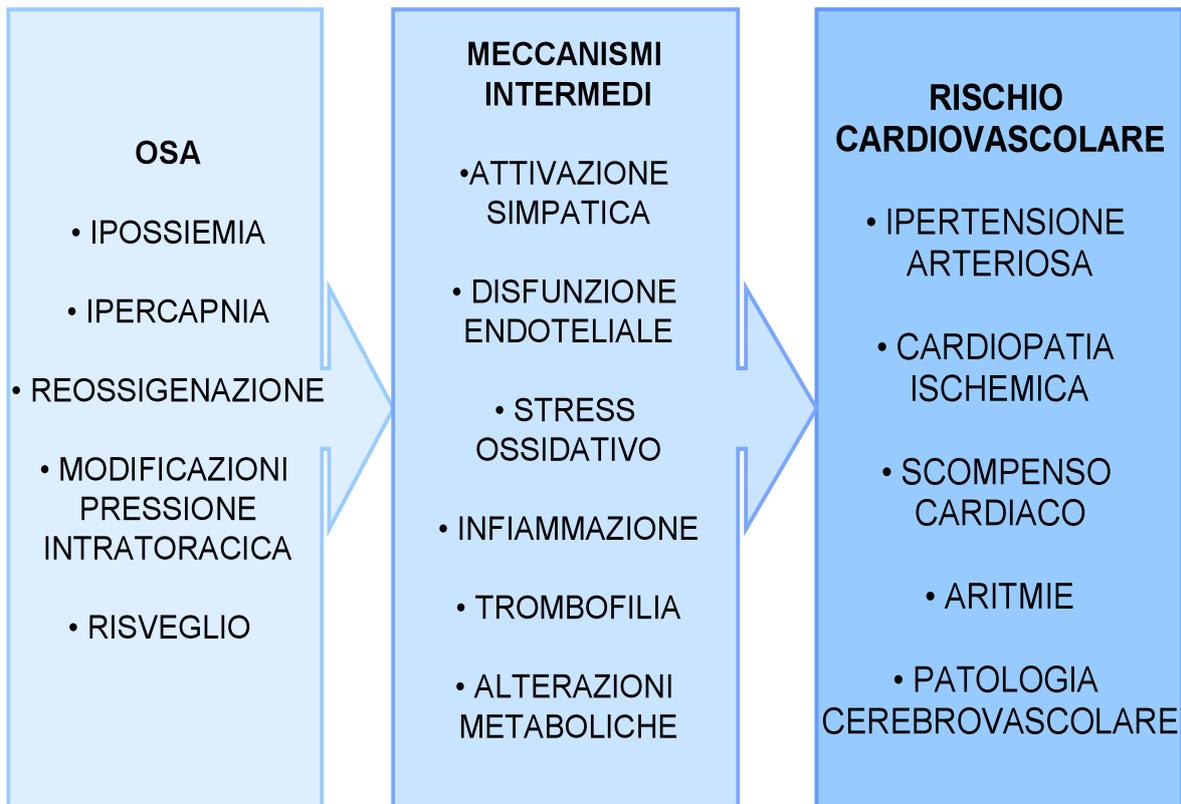


Figura 3 Meccanismi intermedi, associati alle apnee ostruttive notturne, che potenzialmente contribuiscono allo sviluppo del rischio cardiovascolare (Shamsuzzaman ASM et al. JAMA 2003; 290:1906-1914).

2.1 OSAS e malattia coronarica

Numerosi studi trasversali hanno evidenziato una maggior prevalenza di OSA/OSAS in soggetti affetti da malattia coronarica (CAD, coronary artery disease) o con pregresso infarto del miocardio, rispetto alla popolazione generale ed un suo effetto negativo, in termini prognostici, sulla patologia cardiaca di base (22, 23).

I dati relativi all'incidenza di cardiopatia ischemica nei soggetti con diagnosi primitiva di OSA/OSAS, invece, sono pochi. Peker e coll. (23), hanno valutato l'insorgenza di CAD in 308 soggetti (età compresa fra i 30 e 69 anni) russatori o con diagnosi di OSAS, senza patologia cardiaca al basale, seguiti per un periodo di 7 anni. Durante il follow-up hanno

riportato la comparsa di CAD nel 16.2% dei soggetti con diagnosi accertata di OSAS rispetto al 5.4% nei soli russatori ($p = 0.003$), con una maggior mortalità legata all'evento coronarico negli OSA ($p < 0.001$). L'analisi multivariata ha mostrato che i parametri che correlano significativamente con lo sviluppo di CAD sono la diagnosi di OSA al basale, la pressione arteriosa sistolica, l'età, il tempo dalla diagnosi di OSA e la minima saturazione notturna di ossigeno. Indipendentemente dal ricorso ad eventuali presidi terapeutici per la patologia respiratoria notturna durante il follow-up, i pazienti con OSA avevano un rischio relativo di 4.6 di sviluppo di CAD. Il trattamento efficace del disturbo del sonno produceva una riduzione del rischio di coronaropatia dopo correzione per fattori confondenti. Lo studio prevedeva solo la saturimetria notturna, con conseguente sottostima dei fenomeni ipopneici e la diagnosi di OSA veniva posta in presenza di più di 30 eventi apneici, verosimilmente sottostimando la prevalenza del disturbo del sonno.

In soggetti con apnee ostruttive del sonno, sebbene non affetti da malattia coronarica (test da sforzo negativo), Hanly e coll. (24) hanno osservato durante la notte alterazioni del tratto ST suggestivi di ischemia miocardica. La comparsa di depressioni dell'ST all'elettrocardiogramma era più frequente nei soggetti con patologia respiratoria notturna più severa e correlava con il grado di desaturazione di ossigeno. Nei pazienti affetti da OSAS si osserva un'alterazione della normale variabilità circadiana di frequenza cardiaca e pressione arteriosa, più marcata durante il sonno quando, nell'individuo normale, questi parametri si riducono: la mancata riduzione del lavoro cardiaco di notte ed il maggior stress che perdura di giorno, espongono ulteriormente il paziente OSA al rischio di CAD. Sorajja D e coll. (25) hanno riscontrato una associazione indipendente fra l'indice apnee-ipopnee ed il grado di calcificazione coronarica in soggetti senza segni clinici di coronaropatia.

2.2 OSAS e scompenso cardiaco

Vi sono cospicue evidenze a sostegno di un alterato comportamento respiratorio nei soggetti affetti da scompenso cardiaco; sebbene nella maggior parte dei casi si tratti di alterazioni di tipo centrale nella modulazione della risposta ventilatoria, anche i disturbi di natura ostruttiva hanno una maggior prevalenza in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia e disfunzione diastolica rispetto alla popolazione generale. E' noto che la coesistenza di apnee

del sonno di tipo centrale, aggrava la prognosi del paziente con scompenso cardiaco. Sarebbe utile poter stabilire se le anomalie neuro ormonali e strutturali promosse dall'OSA/OSAS fungano da fattore causale diretto nello sviluppo dello scompenso cardiaco o se, viceversa, sia lo scompenso cardiaco a promuovere l'alterazione ostruttiva respiratoria.

Durante l'episodio apneico, il sovraccarico pressorio e le eventuali aritmie (particolarmente la fibrillazione atriale, vedi oltre) aumentano il lavoro cardiaco ed il fabbisogno energetico; lo stato ipossiémico (cui si associa la ridotta riserva coronarica spesso concomitante) non permette, però, l'adeguato rifornimento di ossigeno; ne risulta una riduzione della contrattilità miocardica.

Il ripetersi di alterazioni della meccanica cardiaca durante gli eventi ostruttivi, l'alterato profilo pressorio notturno e l'ipertensione diurna, l'incremento dei livelli di catecolamine circolanti e l'ipossia, creano i presupposti per un accelerato sviluppo di cardiopatia ipertensiva ed il progressivo instaurarsi di uno scompenso cardiaco sistolico o diastolico conclamato. La funzione sistolica è particolarmente danneggiata dall'eccesso di fattori pro infiammatori circolanti che compromettono la capacità contrattile del miocardio, già sottoposto ad un aumento del post carico ed ostacolato dalle estreme variazioni di pressione intratoracica: durante le apnee ostruttive, infatti, i miocardiociti possono raggiungere un accorciamento minore rispetto al normale e generare, di conseguenza, una minor forza propulsiva sul volume intraventricolare (26). La compliance diastolica si riduce per effetto del rimaneggiamento strutturale promosso dal sovraccarico pressorio e degli effetti trofici di catecolamine ed endotelina; alcuni autori hanno evidenziato la presenza di disfunzione diastolica anche in soggetti normotesi affetti da OSAS (27). A sua volta, la funzionalità ventricolare destra può essere compromessa in ragione delle aumentate resistenze nel circolo polmonare (acutamente durante le apnee; nel cronico, qualora sia insorta ipertensione polmonare); nei soggetti con diagnosi di OSA si sono evidenziati ipocontrattilità e una ridotta frazione d'eiezione del ventricolo destro (28). Un certo miglioramento della funzione sistolica e della classe funzionale di scompenso è stato ottenuto in coloro che abbiano ridotto o risolto il problema respiratorio attraverso la terapia con ventilazione continua a pressione positiva (CPAP) (29).

2.3 OSAS ed aritmie cardiache

Anche l'associazione con le aritmie cardiache appare rilevante, con una prevalenza di OSA in questa popolazione superiore a quella generale, ma gli studi a proposito sono pochi, condotti in pochi pazienti e fra loro scarsamente confrontabili. Non bisogna trascurare, inoltre, la presenza di fattori confondenti difficilmente controllabili: ipertensione arteriosa, obesità e sindrome metabolica si intrecciano frequentemente in varia misura in un medesimo paziente, rendendo difficile qualsiasi estrapolazione causale e la stima del peso relativo di ciascuno di questi fattori di rischio sulla morbilità e mortalità globale.

Coloro che soffrono di disturbi ostruttivi del sonno mostrano un picco di incidenza di morte improvvisa, per causa cardiaca, durante le ore notturne a differenza dei soggetti senza OSA e della popolazione generale, che presentano un maggior numero di tali eventi durante il giorno. Bradicardia sinusale severa e blocchi atrioventricolari sono i disturbi del ritmo più frequentemente descritti nei pazienti con OSA/OSAS; a questi si aggiungono la fibrillazione atriale ed i battiti ectopici ventricolari.

Si è visto che la bradicardia sinusale si manifesta ugualmente in soggetti esenti da sottostanti anomalie del sistema di conduzione cardiaco e spesso regredisce a seguito di una efficace terapia con CPAP; è stata sottolineata l'importanza di escludere che un'aritmia sia l'espressione di un sottostante disturbo del sonno in pazienti ad alto rischio candidati all'impianto di un pace-maker permanente, i quali potrebbero giovare di terapie meno invasive.

Si ipotizza che fattori predisponenti l'insorgenza di disturbi del ritmo, particolarmente la fibrillazione atriale (FA), siano, ancora una volta, l'ipossiemia, l'attivazione adrenergica, l'incremento pressorio acuto e le distorsioni strutturali cui è sottoposto il miocardio in conseguenza degli anomali gradienti pressori trans murali; la disfunzione diastolica e, in acuto, lo stiramento della parete atriale durante la manovra di Mueller, comportano un incremento delle dimensioni dell'atrio sinistro, elemento noto per favorire l'insorgenza di FA. L'ipossia sembra il principale trigger di aritmie ventricolari, mentre i disturbi sopraventricolari sono maggiormente influenzati dal tono simpatico. In pazienti sottoposti a cardioversione per FA, l'essere anche affetti da OSA predisponeva ad una probabilità doppia di recidiva entro i successivi 12 mesi, se confrontati con i soggetti che venivano anche trattati con CPAP (30). In uno studio di popolazione, Gami e coll. (31) hanno evidenziato, in soggetti con diagnosi di fibrillazione atriale, una prevalenza di OSA pari a circa il 50% indipendentemente da altri fattori di rischio. Gli stessi autori hanno successivamente indagato

l'incidenza di FA in soggetti con OSA (ed un IMC medio pari a 33) durante un follow-up medio di 4.7 anni. L'incidenza di FA è risultata del 4.3% nei casi con OSA contro il 2.1% nei non OSA; il grado di desaturazione notturna di ossigeno è un fattore predittivo indipendente l'incidenza di FA. Tuttavia, i dati ottenuti confermavano l'obesità come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di fibrillazione atriale nei soggetti di età inferiore ai 65 anni.

2.4 OSAS e malattia cerebrovascolare

Diversi studi hanno riportato che la roncopia correla con un aumentato rischio di ictus, indipendentemente da altri fattori confondenti. Le alterazioni emodinamiche, vascolari, infiammatorie e pro trombotiche riscontrate in corso di OSA potrebbero fornire la spiegazione anche del danno cerebrovascolare, ma non è ancora assodata l'esistenza di una relazione causale fra il disturbo apneico ostruttivo e la patologia ischemica cerebrale. Ogni considerazione è complicata dal fatto che le popolazioni di pazienti con OSA e quelle con ictus ischemico, sono caratterizzate da un pool di fattori di rischio e comorbidità largamente sovrapponibile; l'ipertensione arteriosa e la fibrillazione atriale, frequentemente associate ad OSA, rappresentano fattori di rischio importanti di cerebropatia ischemica.

Lo sforzo inspiratorio contro una via aerea collabita si accompagna ad una importante riduzione del flusso plasmatico cerebrale; gli effetti dell'ipoperfusione sono aggravati dallo stato di ipossiemia e dalle preesistenti alterazioni a carico della riserva vasodilatatoria cerebrale e della capacità di autoregolazione. Yaggi e coll. (32), studiando prospetticamente una coorte di soggetti di età superiore ai 50 anni dopo la diagnosi di OSA e senza precedenti di ischemia/infarto cerebrale o di infarto del miocardio, riportano una maggior incidenza di ictus e di morte per qualsiasi causa nei soggetti con AHI > 5 rispetto ai controlli sani (3.48 eventi ischemici ± morte per 100 persone/anno c. 1.60 per 100 persone/anno); la maggior incidenza si conferma anche dopo correzione per diversi parametri confondenti, quali età, sesso, razza, abitudine al fumo, all'alcool, IMC, diabete mellito, iperlipidemia, fibrillazione atriale ed anche ipertensione arteriosa; l'incremento del rischio di ictus o di morte in generale correlava con la severità di malattia respiratoria notturna. L'aggiunta del parametro "ipertensione" all'analisi statistica, non determinava una riduzione significativa del rischio di ictus/morte per qualsiasi evento: ciò suggerisce che concorrano altri meccanismi patogenetici

oltre all'ipertensione arteriosa (ischemia cerebrale legata all'ipossiemia, embolia paradossa, alterazioni emodinamiche, aterosclerosi,..) nel favorire gli episodi di ischemia cerebrale. Infine, è stato prospettato che la maggior prevalenza di OSA in individui con pregresso ictus, testimonia un rapporto di causalità tra il danno cerebrale e il disturbo respiratorio notturno.

3) OSAS e IPERTENSIONE ARTERIOSA

3.1 Aspetti clinico-epidemiologici

Un numero sempre crescente di studi epidemiologici ha mostrato la frequente associazione fra disturbi apneici del sonno di tipo ostruttivo e l'ipertensione arteriosa (IA).

La Joint National Committee, nella settima relazione pubblicata su JAMA nel 2003 (33), nel ribadire l'importanza del ricercare eventuali cause di ipertensione arteriosa, indica, fra le possibili eziologie, il disturbo delle apnee notturne (OSA) al primo posto, a testimonianza dell'oramai riconosciuta influenza che la patologia respiratoria ostruttiva esercita nei confronti dell'omeostasi pressoria sistemica. Le ultime linee guida per la gestione dell'ipertensione arteriosa elaborate dalle European Society of Hypertension (ESH) e European Society of Cardiology (ESC) e pubblicate nel 2007 (34), includono il disturbo delle apnee ostruttive del sonno fra le cause di ipertensione resistente. In modo particolare, si evidenzia la necessità di ricercare i segni ed i sintomi suggestivi di OSA nei pazienti ipertesi obesi e con ipertensione resistente alla terapia convenzionale e/o in coloro in cui venga riscontrata un'alterazione del ritmo circadiano della pressione arteriosa, con una riduzione dei valori di PA sistolica e/o diastolica notturna inferiore al 10% rispetto alla diurna (profilo non dipper). Gli autori riconoscono che l'OSA/OSAS potrebbe essere responsabile dell'aumento della pressione arteriosa in un'ampia fascia di soggetti ipertesi e che il calo ponderale (provvedimento che andrebbe sempre raccomandato in prima istanza) o la terapia notturna con ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) potrebbero aiutare a migliorare il controllo pressorio e/o ridurre il carico farmacologico nel singolo paziente.

La valutazione della prevalenza di OSA/OSAS in soggetti primitivamente giunti all'osservazione perché ipertesi è stata attuata da un numero di studi clinici limitato rispetto a quelli che hanno indagato la prevalenza di ipertensione arteriosa in pazienti studiati in prima istanza per il disturbo del sonno. Uno studio di popolazione condotto da Sjöström C e coll. (35) nel 2002, nel quale l'ipertensione arteriosa era, però, definita da valori di pressione superiori a 160/90 mmHg, ha evidenziato che i soggetti ipertesi mostrano maggiori valori medi di AHI e di indice di desaturazione di ossigeno notturno ed una saturazione minima dell'emoglobina inferiore rispetto ai controlli sani. Un AHI > 10 si riscontra nel 37% dei soggetti ipertesi (c. il 24% dei non ipertesi) mentre un AHI > 30 si osserva nel 12% degli

ipertesi rispetto al 2% dei controlli. Il livello più basso di desaturazione di ossigeno correlava con l'IA in modo significativo solo in individui di età inferiore ai 60 anni.

I dati più significativi riguardo l'IA nei soggetti con disturbo delle apnee ostruttive del sonno derivano da due importanti lavori, entrambi valorizzati da un adeguato studio polisonnografico utilizzato per la diagnosi di OSA.

Peppard e colleghi (36), hanno prodotto uno studio prospettico condotto su 709 soggetti facenti parte della Wisconsin Sleep Cohort Study (popolazione ancora in follow-up), rivalutati dopo 4 anni dal basale: rispetto ai soggetti che non presentano alcun episodio di apnea o ipopnea durante il sonno, coloro che hanno un AHI compreso fra 0.1 e 4.9 hanno un rischio di sviluppare ipertensione pari ad 1.42; tale valore aumenta a 2.03 in presenza di un OSA di tipo lieve ($AHI > 5$) e 2.89 quando l'AHI è superiore a 15 (disturbo ostruttivo del sonno di tipo moderato-severo). E', pertanto, emersa una relazione dose-risposta fra AHI e IA. Gli unici parametri per la cui correzione si osservava una significativa riduzione del rischio per IA sono l'IMC, la circonferenza del collo e la circonferenza vita. Età, sesso, consumo di alcol, tabagismo e perfino la diagnosi di ipertensione arteriosa già presente al basale non sembrano rappresentare fattori confondenti l'analisi statistica. La caratteristica di longitudinalità di tale studio supporta l'ipotesi di un ruolo causale dell'OSA nei confronti dell'IA e mostra come il disturbo ostruttivo del sonno possa fungere da fattore accelerante la progressione dell'IA in soggetti di mezza età.

Nieto FJ e coll. (37), in uno studio trasversale condotto su 6132 individui di età superiore ai 40 anni, arruolati nello Sleep Heart Health Study hanno riportato una relazione lineare fra l'AHI ed i valori di pressione arteriosa, dopo aver escluso i soggetti già in terapia perché ipertesi. Sebbene tale relazione fosse in parte spiegata dall'IMC, la significatività statistica permaneva dopo aver corretto per questa variabile. Anche il numero di risvegli per ora di sonno correla positivamente con i valori pressori. Il rischio di sviluppare IA nei soggetti con AHI superiore a 30 rispetto a quelli con AHI minore di 1.5 risultava più del doppio. Una associazione ugualmente forte è rilevata fra IA e tempo di sonno trascorso ad una saturazione di ossigeno inferiore al 90%, sebbene resti significativa dopo correzione per l'IMC solo nei casi di AHI più elevato. Tale riscontro, confermato in numerosi altri studi, fa immaginare che la presenza di un disturbo del sonno di tipo ostruttivo, peraltro spesso non diagnosticato, rappresenti l'anello di coniugazione fra l'obesità e l'ipertensione arteriosa in questi soggetti.

Per quanto riguarda le donne, l'associazione fra AHI ed IA è marcatamente inferiore dopo la correzione statistica per i diversi fattori confondenti (IMC, circonferenza del collo e rapporto fra circonferenza vita e fianchi). In ogni caso, una certa correlazione fra il disturbo del sonno

e l'IA è reperibile in entrambi i sessi e in tutti i gruppi etnici. La relazione fra AHI ed IA appare più marcata nei soggetti di età inferiore ai 65 anni.

Un'analisi successiva condotta sulla medesima popolazione di soggetti (38) ha indagato la relazione fra età e presenza di una ipertensione sistolica isolata (ISI, forma prevalente nella popolazione generale anziana) o IA sisto-diastolica (maggiormente riscontrata nei soggetti di età media). Si è visto che nella fascia di età 40-59 anni, il rischio di una IA sisto-diastolica aumenta significativamente con l'incrementare dell'AHI e del tempo di sonno trascorso in condizioni di ipossia; in soggetti di età > 60 anni, invece, ad una maggiore severità del disturbo respiratorio, non corrisponde un aumento del rischio né di ISI né di IA sisto-diastolica; al contrario, in questa sottopopolazione, all'aumentare del tempo trascorso in condizioni di ipossiemia, si riduce il rischio di ISI. Ad una analisi dicotomizzata ad un'età di 65 anni, gli autori hanno riscontrato una riduzione dell'associazione fra l'AHI ed il rischio di IA sisto-diastolica. Alla luce di questi ed altri dati (8), sorge il sospetto che l'OSA abbia un minor impatto cardiovascolare nei pazienti di età superiore ai 60 anni, nonostante la prevalenza delle apnee notturne aumenti con l'età.

Si pensa che ciò sia la conseguenza di diversi fattori. L'aumentare dell'età vede il modificarsi della natura del disturbo respiratorio che, nei pazienti più giovani, è legato prevalentemente all'obesità mentre è più spesso di natura centrale nei casi di età più avanzata. Infine, è possibile che insorga una diversa risposta all'ipossia intermittente con l'età.

Sempre nella Sleep Heart Health Study (39) è stato evidenziato che un elevato grado di sonnolenza percepita dal soggetto in presenza di OSA, correla con la probabilità di avere anche ipertensione arteriosa; la eccessiva sonnolenza era quantificata in base alle risposte date nel questionario ESS o alla singola domanda "Quanto spesso si sente eccessivamente assennato durante la giornata?".

I pazienti con AHI > 30, rispetto a coloro che presentano un AHI < 1.5, avevano un rischio di sviluppare IA pari a 2.8 se dichiaravano di avvertire frequentemente la sensazione di sonnolenza e di 1.2 in caso contrario.

La presenza di sonnolenza diurna rafforza l'associazione esistente fra OSA ed ipertensione arteriosa e permette di delineare un sottogruppo di pazienti a maggior rischio e che potrebbe giovare ancora di più della terapia con ventilazione notturna a pressione positiva, in termini di beneficio cardiovascolare.

Il riscontro di una scarsa associazione fra IA e l'abitudine al russamento riportata dal paziente, può fornire una spiegazione della minor attendibilità di studi condotti basandosi solo sul reperto anamnestico del russare come surrogato per OSA.

Così come è oramai accertato che l'OSA sia una patologia frequentemente misconosciuta, con un numero di pazienti diagnosticati pari solo al 10% del totale, si è anche osservato che, nei pazienti affetti da disturbo delle apnee ostruttive, il mancato riconoscimento di una eventuale ipertensione avviene nel 39% dei casi.

3.2 Fisiopatologia dell'ipertensione nell'OSAS

Il ruolo causale dell'OSA/OSAS nei confronti dell'ipertensione arteriosa sistemica, suggerito dagli studi di popolazione sopracitati così come da larga parte della letteratura sull'argomento, è fortemente supportato anche da studi sugli animali, che, sottoposti a condizioni sperimentali simili a quelle provocate dall'OSA (ostruzione delle vie aeree superiori e/o cicliche desaturazioni di ossigeno), sviluppano IA (40).

Come già osservato, la sindrome delle apnee notturne è caratterizzata da un ipertono simpatico che perdura durante il giorno. L'origine di tale fenomeno è verosimilmente da ricercarsi nei ricorrenti episodi di ipossia sperimentati dai soggetti.

L'efflusso simpatico è influenzato dagli stimoli provenienti dai baro/chemio/metabo-recettori periferici e centrali. I dati attualmente disponibili sono a favore di un'aumentata responsività dei chemorecettori nei pazienti con OSA, fenomeno definito da alcuni autori come "acclimatazione ipossica": in effetti, la rimozione del glomo carotideo ai topi sottoposti ad ipossia ciclica, previene l'insorgenza di IA; inoltre, la somministrazione di ossigeno al 100%, determina una riduzione dei valori di pressione arteriosa sistemica in individui con OSA, ma non in controlli sani. L'endotelina (ET) è stata proposta fra gli effettore di tale sovra regolazione, agendo attraverso uno dei due suoi recettori, quello di tipo A (ETA, endothelin A). L'ET si ritrova sia a livello delle cellule dell'endotelio vascolare sia nelle cellule dei glomi carotidei; la riduzione della pressione parziale di ossigeno nel sangue determina un aumento dell'espressione dei recettori di tipo A e della sintesi di pro-endotelina a livello dei corpi carotidei. L'angiotensina seconda (AII), a sua volta, sembra essere un mediatore della stimolazione dei chemorecettori e, a livello dei corpi carotidei, vi sarebbe un sistema locale di generazione di tale ormone; in vitro, l'AII provoca un incremento dell'attività del nervo del seno carotideo.

L'espressione del recettore per l'AII a livello dei glomi carotidei è aumentata dall'ipossia.

Non ultimo, l'ossido nitrico (NO), nella forma prodotta a livello neuronale dalla nNO sintasi, collabora alla modulazione della risposta chemocetrica; in modelli animali di esposizione ad ipossia intermittente ciclica, l'nNOS è espressa in minor quantità.

L'AII e l'nNOS appaiono coinvolti anche nella modulazione dell'attività simpatica a livello centrale, particolarmente in sede ipotalamica (nucleo paraventricolare, PVN): da qui, come da numerose altre strutture del sistema nervoso centrale (a livello pontino, bulbare, midollare) si dipartono le afferenze ai neuroni post-gangliari simpatici diretti ai reni. Un ipertono simpatico, a livello del PVN, è mantenuto dalla ridotta espressione di nNOS (ad azione simpatico-inibitoria) così come da una aumentata esposizione di recettori tipo 1 per l'AII (ad attività simpatoeccitatoria).

L'incremento di attività simpatica in pazienti con disturbo delle apnee ostruttive è testimoniato dall'aumentata attività nervosa simpatica a livello muscolare (MSNA, muscle sympathetic nerve activity) e dai maggiori livelli plasmatici e/o urinari di catecolamine (41).

La MSNA appare amplificata non solo di notte, eventuale diretta espressione di ipossia ed ipercapnia indotte dagli episodi di ipo/apnea, bensì anche durante lo stato di veglia, in condizioni di normale pressione parziale di ossigeno (42). L'inspirazione prolungata di ossigeno puro al 100% determina una riduzione significativa di MSNA, della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca in soggetti normotesi, normossici affetti da OSA, ma non nei controlli obesi senza disturbo delle apnee ostruttive notturne; anche la ventilazione notturna con nCPAP a lungo termine si è rivelata efficace nel ridurre la MSNA (43) nei pazienti con OSA, ma non nei controlli sani: ciò ad ulteriore conferma dell'ipotesi secondo cui l'ipertono simpatico registrato negli OSA sia almeno in parte dovuto ad un'attivazione tonica dei chemocettori.

Somers e colleghi (43) hanno osservato che durante un episodio di apnea la pressione arteriosa sistemica aumenta gradualmente all'aumentare dell'attività simpatica; quando, terminata l'apnea, l'efflusso simpatico si interrompe bruscamente e la PA aumenta fino a valori di 240/130 mmHg in alcuni individui, si riscontra un incremento del tono muscolare e segni di breve risveglio all'elettroencefalogramma. L'attività simpatica media dell'intera notte nei soggetti con OSA, incrementa fino al 125% dei livelli rinvenuti durante lo stato di veglia, pur essendo già questi più elevati rispetto alla norma; in alcuni stadi del sonno (fase II) sono raggiunti picchi di aumento di attività simpatica pari al 299% nella fase finale di ciascun evento apneico. Nei controlli sani, il sonno ad onde lente (non-REM) si accompagna ad un decremento della PA, della frequenza cardiaca, dello stimolo simpatico e della sua ampiezza

rispetto ai valori ottenuti durante il giorno. Anche in questo caso, gli autori escludono che il fattore obesità possa rappresentare il legame fra OSA ed IA: i soggetti obesi non-OSA valutati mostravano livelli di attività simpatica diurna inferiore rispetto ai casi con OSA.

Meno intuitiva è la ragione per cui tale aumento nell'attività nervosa simpatica si mantenga oltre gli episodi apneici e durante lo stato di veglia, pur in presenza di una normale pressione parziale di ossigeno. Si è visto che il sottoporre volontari sani a periodiche fasi di ipossia ed ipercapnia determina un aumento progressivo di MSNA, il quale perdura al termine della prova. Tale fenomeno, confermato in altre sedi e negli animali, è stato interpretato come il risultato di una facilitazione a livello dei centri del sistema nervoso centrale con conseguente incremento dell'efflusso simpatico.

Altri autori, hanno riportato una minor sensibilità del riflesso barocettivo (BRS) nei confronti di stimoli normalmente ipotensivizzanti (44): nella popolazione da loro studiata, il BRS diminuiva all'aumentare della severità dell'OSA e i pazienti con ipertensione confermata al monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore dimostravano un BRS significativamente inferiore rispetto ai non ipertesi. Questo contribuirebbe all'aumento del tono simpatico e delle resistenze periferiche basali nei pazienti con OSA.

Riassumendo: gli stimoli ipossico ed ipercapnico, mediante l'attivazione dei chemocettori centrali e periferici, promuovono un aumento del tono simpatico diretto alla tonaca media dei vasi sanguigni del distretto muscolare scheletrico e, verosimilmente, splacnico e renale. Questo spiega il mantenimento della pressione arteriosa sistemica nonostante il ridursi della gittata sistolica che si riscontra durante la manovra di Mueller (episodio apneico). Alla ripresa della funzione respiratoria normale, aumentano il ritorno venoso al cuore e la frequenza cardiaca. Il conseguente incremento di gittata cardiaca si scontra con l'aumento delle resistenze periferiche (per la vasocostrizione avvenuta durante l'apnea) e spiega il rialzo pressorio.

Si ritiene, comunque, che alla base dell'incremento della pressione arteriosa vi siano diversi fattori interagenti, alcuni dei quali verosimilmente coinvolti nel mantenimento a lungo termine del rialzo pressorio. Oltre allo stress ossidativo ed infiammatorio, alla disfunzione endoteliale e l'accelerato sviluppo di aterosclerosi già discussi, alcune modificazioni neuro-ormonali potrebbero favorire specificamente il fenomeno ipertensivo.

Gli aumentati livelli di noradrenalina ed AII sarebbero responsabili del rimodellamento della parete dei piccoli vasi di resistenza, producendo l'aumento del tono vascolare basale (41). I

medesimi ormoni producono le caratteristiche modificazioni riscontrabili a livello del miocardio.

In soggetti con OSA, sia ipertesi che normotesi, attraverso metodica pletismografica, è stata riscontrata una ridotta vasodilatazione in risposta all'infusione di acetilcolina (sostanza ad azione vasodilatatrice dipendente dall'ossido nitrico) rispetto ai controlli sani; inoltre, i casi ipertesi mostravano una minor dilatazione anche dopo somministrazione di sodio nitroprussiato (ad azione indipendente dall'ossido nitrico), suggestivo di ulteriori alterazioni strutturali in questi pazienti.

I soggetti con OSA reagivano con una vasocostrizione più marcata alla somministrazione di AII, mentre sembra ridotta la reattività alla noradrenalina: si ipotizza una aumentata sensibilità della parete vasale all'AII associata alle modificazioni strutturali indotte della stessa ed una ridotta espressione dei recettori catecolaminergici, in conseguenza dell'eccessiva stimolazione simpatica cronica.

La midollo-surrenalectomia bilaterale associata o meno all'ablazione bilaterale delle afferenze simpatiche all'arteria renale provocano il ripristino di normali valori pressori diurni: sembra lecito dedurre che siano queste strutture a mediare il rialzo pressorio cronico conseguente ad un fenomeno ipossico intermittente e confinato al periodo notturno. L'adrenalina agisce, da una parte, facilitando il rilascio di noradrenalina e la vasocostrizione neurogenica, dall'altra stimolando il rilascio di renina a livello renale. L'inibitore del recettore di tipo 1 dell'AII losartan era in grado di prevenire l'insorgenza di ipertensione arteriosa dopo esposizione ad ipossia intermittente.

3.3 Il ritmo circadiano della pressione arteriosa nei soggetti con OSAS

Una caratteristica peculiare dell'ipertensione arteriosa riscontrata nei soggetti con sindrome o disturbo delle apnee ostruttive è un profilo di tipo non-dipper.

Normalmente, i valori di pressione arteriosa (PA) sistolica e diastolica presentano variazioni circadiane caratteristiche (45,46); durante la notte si assiste ad un calo dei livelli pressori uguale o superiore al 10% rispetto a quelli diurni: tale fenomeno delinea il profilo "dipper" e si verifica in concomitanza con le ore di sonno. In una percentuale di pazienti ipertesi pari al 25%, si osserva un ridotto o mancato calo della pressione durante le ore notturne: si parla in

tal caso di profilo “non-dipper”. Vi sono poi individui che manifestano una eccessiva riduzione notturna della pressione arteriosa, superiore al 20% (extreme dippers) ed altri che sperimentano addirittura un incremento di valori pressori notturni rispetto a quelli diurni (reverse dippers). Il discostarsi dal fisiologico variare dei parametri pressori nell’arco della giornata è stato sospettato di predisporre ad una maggior morbilità e ciò è stato maggiormente indagato per quanto riguarda il profilo non-dipper: si ipotizza che l’esposizione costante ad un sovraccarico pressorio durante le 24 ore, possa comportare un maggior danno degli organi bersaglio e, quindi, una prognosi peggiore rispetto ai soggetti dippers. I minimi valori di PA si osservano, di norma, durante le prime ore di riposo notturno, quando prevale lo stadio 4 del sonno: è stato evidenziato che i soggetti non-dippers presentano un sonno di qualità peggiore (con meno stadi 4 e fasi REM e più frequenti microrisvegli).

In soggetti con diagnosi di sindrome delle apnee ostruttive, Suzuki e coll. (47) hanno riscontrato una prevalenza di profilo pressorio “non-dipper” pari al 48%: altri autori avevano riscontrato frequenze fino al 68%. Da questo studio è emerso, inoltre, che l’alterazione del profilo notturno della PA è indipendente dallo stato ipertensivo piuttosto che normotensivo del paziente; osservando i soggetti con profilo non-dipper nei valori di PA sistolica e/o diastolica, emerge una associazione statisticamente significativa con un indice apnea/ipopnea più alto. I pazienti ipertesi non-dippers mostrano un incremento della pressione sistolica all’aumentare dell’AHI.

3.4 L’ipertensione arteriosa resistente e l’OSAS

Altro aspetto indagato (48) è la relazione fra OSA ed ipertensione arteriosa resistente (IAR): quest’ultima è definita come il permanere di valori di pressione arteriosa superiori a 140 mmHg per la sistolica e/o 90 mmHg per la diastolica nonostante un’terapia con almeno tre farmaci di cui un diuretico (se non controindicato per condizioni specifiche), alla massima dose raccomandata oppure più di tre farmaci antipertensivi indipendentemente dai valori pressori. I soggetti con ipertensione resistente presentano un maggior rischio di sviluppare danno d’organo ed eventi cardiovascolari rispetto ai controlli con ipertensione ben controllata: mostrano, infatti, una maggior incidenza di ictus, di cardiopatia ischemica e di insufficienza renale. Ruttanaumpawan e coll.(48), hanno riportato una maggior prevalenza di OSA in soggetti con IAR rispetto ai controlli con pressione controllata (81% rispetto a 55%), con una

tendenza non significativa ad avere anche un AHI ed un numero di risvegli per ora di sonno più alti. I pazienti con IAR dimostrano, inoltre, una peggior qualità e durata del sonno, specialmente degli stadi REM. Dopo aver condotto una analisi di regressione logistica, questo studio ha dimostrato che i pazienti con OSA hanno un rischio quasi 4 volte maggiore di sviluppare IAR rispetto ai soggetti senza OSA, indipendentemente dall'età, il sesso e, soprattutto, dall'indice di massa corporea, spesso ipotizzato quale possibile elemento responsabile del legame fra OSA ed IA; inoltre, minor qualità del sonno e durata di sonno REM appaiono associati ad un maggior rischio di avere IAR. Gli autori concludono ipotizzando che la riduzione del tempo di sonno REM e l'OSA interagiscano nel produrre l'incremento pressorio.

3.5 Altre caratteristiche dell'ipertensione arteriosa nei soggetti con OSAS: pressione diastolica ed ipertrofia ventricolare sinistra

In una popolazione di soggetti con nuovo riscontro di OSA e anamnesi negativa per la diagnosi di ipertensione arteriosa (44), l'80% era di fatto iperteso; il 76% dei pazienti presentava una IA notturna, il 58% diurna. Un minor numero di soggetti presentavano IA sistolica isolata (9% notturna, 5% diurna). La forma più tipica di IA era quella diastolica isolata presente di giorno nel 44% dei casi, di notte nel 73%. La frequenza di casi di IA diastolica isolata era maggiore in presenza di AHI > 50 (58%) rispetto ad un AHI inferiore o uguale a 30. Da questo lavoro emerge una notevole tendenza a trascurare la ricerca di ipertensione arteriosa proprio in una popolazione di pazienti nota per essere esposta al maggior rischio di svilupparla, specie nella forma diastolica isolata. Da non sottovalutare in questi pazienti, l'importanza di ricorrere al monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM), in grado di riscontrare circa il doppio dei soggetti ipertesi (76% rispetto al 42% emersi in base alla sola misurazione clinica). L'evidenza di valori di pressione diastolica preferibilmente elevati in pazienti con OSA è ben inquadrabile come conseguenza dell'incremento del tono simpatico e delle resistenze vascolari periferiche dimostrati in questi soggetti.

Alla luce di quanto riportato in letteratura, non stupisce il riscontro di una maggior prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IC.) nei pazienti con OSA. Definendo l'IC. come la presenza di una massa indicizzata del ventricolo di sinistra superiore a 110 g/mq nelle donne e oltre i 134 g/mq negli uomini (49), sono stati riportati valori di prevalenza del 46% in pazienti con un lieve disturbo del sonno (AHI compreso fra 5 e 15) fino a raggiungere il 78% per un AHI > 15, rispetto ad una frequenza del 23% in soggetti senza OSA. L'OSA risulta un fattore predittivo indipendente di IC. anche dopo aver corretto per la presenza di IA, con un rischio relativo di 3.6.

L'IC. è universalmente accettata quale fattore predittivo indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare, come già ipotizzato a partire dallo studio di Framingham.

Concludendo: sebbene il meccanismo fisiopatologico alla base dell'associazione fra OSA ed IA non sia del tutto elucidato, l'effetto causale del disturbo ostruttivo del sonno nella genesi dell'IA sembra compatibile anche alla luce dei risultati positivi sulla pressione arteriosa ottenuti a seguito del trattamento con CPAP (37). È lecito ritenere l'OSAS quale fattore di rischio indipendente di ipertensione arteriosa e data la sua non trascurabile prevalenza, appare ancora più forte l'importanza di ricercarla nei soggetti ipertesi; allo stesso modo bisogna identificare una eventuale IA in coloro che hanno il disturbo respiratorio. Entrambe le patologie contribuiscono in modo significativo al rischio cardiovascolare del singolo individuo e possono essere adeguatamente trattate per ridurre morbilità/mortalità cardiovascolare (36).

4) OSAS e PARAMETRI NEURO-UMORALI

Per quanto ampiamente indagati, i meccanismi eziopatogenici sottesi allo sviluppo dell'ipertensione arteriosa (e delle altre complicanze cardiovascolari) nei soggetti che sperimentano ripetuti episodi apneici ostruttivi durante il sonno sono lungi dalla completa comprensione: ciò vale particolarmente per quanto riguarda il mantenersi di valori di pressione elevati durante lo stato di veglia, quando lo stimolo ipossico e le alterazioni meccaniche intratoraciche cessano di avvenire.

Alcuni ricercatori hanno focalizzato la loro attenzione su quegli elementi che, per loro natura, possono rendere ragione di modificazioni a medio-lungo termine e, quindi, del perpetuarsi di effetti intermittenti: gli ormoni ed altre molecole normalmente coinvolte nel mantenimento dell'omeostasi pressoria.

4.1 OSAS, sistema renina-angiotensina-aldosterone ed endotelina

Il coinvolgimento del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) nel mediare l'effetto ipertensivo nei pazienti con OSA non è solo suggerito dal loro essere attori fondamentali nella regolazione della pressione arteriosa, nel mantenimento dell'equilibrio idro-salino e quali fattori trofici a livello dell'intero sistema cardiovascolare, ma anche dal fatto che uno dei principali fattori stimolanti il rilascio di renina (enzima chiave nell'iniziare la cascata che porta alla formazione di AII e quindi, alla liberazione di aldosterone) e dell'aldosterone stesso è rappresentato dall'efflusso simpatico renale, dimostrato essere iperespresso nei pazienti con OSA. Anche l'ipossiemia, a livello renale, può promuovere il rilascio di renina e sembra che l'iperinsulinemia e l'iperleptinemia (riportate nei pazienti con OSA) agiscano in questa direzione (50).

Møller e coll. (51) hanno indagato il comportamento di numerosi fattori umorali ad azione vasocostrittiva (SRAA, endotelina ed ormone antidiuretico) e vasodilatatrice (peptidi natriuretici atriale e cerebrale) in controlli sani e nei casi con OSAS e la loro relazione con il profilo pressorio in questi pazienti (tutti in wash-out farmacologico).

La concentrazione plasmatica di AII è risultata due volte maggiore nei casi rispetto ai controlli sani (13.3 pmol/l c. 7.8 pmol/l); anche l'aldosterone era più elevato nei casi (94

pmol/l c. 62.2 pmol/l). Gli altri fattori valutati non hanno, invece, mostrato differenze significative nelle due coorti, mentre, in linea con quanto atteso, i valori di pressione arteriosa, sistolica e diastolica, e di frequenza cardiaca erano più elevati nei pazienti con OSAS, sia di giorno che di notte. I valori di AII (e non quelli di aldosterone) mostravano una forte correlazione solo con i valori diurni di PAS e PAD.

La rivalutazione dei medesimi parametri dopo 14 mesi di terapia con CPAP ha evidenziato un significativo miglioramento del quadro pressorio rispetto al basale, particolarmente di notte, con riduzione della PAD sia diurna ($84 \text{ mmHg} \pm 2.4$ c. $92 \pm 3.8 \text{ mmHg}$, $p < 0.01$) che notturna ($69 \text{ mmHg} \pm 1.7$ c. $79 \pm 4.3 \text{ mmHg}$) e della PAS solo notturna (121 ± 1.7 c. 134 ± 5 , $p < 0.03$); per quanto riguarda la PAS diurna, si registrava una tendenza alla riduzione che non raggiungeva, tuttavia, la significatività statistica (143 ± 2.5 c. 149 ± 4.3 , NS). La frequenza cardiaca si riduceva di giorno da 78 bpm (battiti/minuto) a 72 bpm ($p < 0.03$), di notte da 66 bpm a 62 bpm ($p < 0.02$). Non si è osservata alcuna variazione significativa del pattern ormonale, fra stato basale e dopo 14 mesi di ventilazione notturna. Tuttavia, vi era una relazione significativa fra la riduzione della concentrazione plasmatica di renina (PRC) e della concentrazione di AII e il decremento di PAS e PAD sia diurne che notturne .

Svatikova e coll. (50), in 21 soggetti con OSA moderata-severa senza altre comorbidità né alcuna terapia farmacologica in corso, hanno trovato valori di aldosterone e attività reninica plasmatica (PRA) sovrapponibili a quelli rinvenuti nei controlli sani. Differenze fra casi e controlli non emergevano né al prelievo eseguito dopo 5 ore di sonno (in cui i casi sperimentavano gli episodi di apnea, con AHI medio pari a 52 ± 5) né a quello del mattino successivo, dopo un trattamento con CPAP di quattro ore nei pazienti con OSA. Tuttavia, in entrambe le coorti, si sono riscontrate le attese variazioni fisiologiche, consistenti in un incremento dei livelli di aldosterone e di PRA fra le ore 2 e le 6 del mattino. Lo stato di attivazione del SRA non sembrerebbe, quindi, subire modificazioni significative in acuto: d'altra parte, livelli simili fra i casi ed i controlli anche in condizioni basali pre-CPAP, fanno pensare ad uno scarso effetto dell'OSA anche nel cronico; non potendo, però, conoscere da quanto tempo questi pazienti fossero affetti dal disturbo respiratorio non è possibile nemmeno trarre questa conclusione.

Nei pazienti con ipertensione arteriosa resistente (IAR) si riporta una maggior frequenza di casi di iperaldosteronismo primitivo (valutata attorno al 20%); poiché questi soggetti hanno anche un maggior rischio di essere affetti da OSA, alcuni autori (52) hanno indagato se vi fosse una relazione fra queste due condizioni. In un gruppo di 71 soggetti (di cui il 45% afroamericani) con ipertensione resistente (sebbene tale condizione non fosse definita

necessariamente dalla presenza di un diuretico in terapia come da raccomandazioni, l'83% di questi pazienti lo assumeva) sono stati riscontrati valori di concentrazione plasmatica di aldosterone più alti rispetto ai controlli (12.4 ± 7.9 ng/dl versus 7.3 ± 3.6) a fronte di valori di concentrazione plasmatica di renina (PRC) più bassi (mediana 8 microU/ml c. 19 microU/ml). I livelli di aldosterone plasmatici correlavano positivamente con l'indice apnee/ipopnee e con l'indice di ipossiemia (percentuale di tempo di sonno trascorso a livelli di saturazione di ossigeno $< 90\%$). Nella coorte di controllo (29 pazienti con OSA, di cui solo il 33% afroamericani, normotesi o con ipertensione ben controllata, ma con età media più bassa), i livelli di aldosterone non correlavano con l'AHI né con l'indice di ipossiemia e neppure la severità del disturbo notturno con i valori di PRC. Pur nell'impossibilità di trarre da tale studio alcuna relazione causale, Pratt-Ubunama e coll. ipotizzano che sia l'iperaldosteronismo a causare il disturbo delle apnee ostruttive, attraverso l'eccessiva ritenzione idro-salina: il peptide natriuretico atriale, aumentato negli OSA, promuovendo il passaggio di fluidi dal plasma all'interstizio in soggetti già caratterizzati da una ipervolemia cronica, potrebbe accentuare l'imbibizione dei tessuti molli del collo e delle pareti delle vie respiratorie, il che instaurerebbe il fenomeno ostruttivo. Tale meccanismo non spiega, però, la prevalenza simile di OSA (85% nei casi di IAR c. 83% nei controlli) nei due gruppi a fronte di differenti livelli di aldosterone.

D'altra parte, Follenius e coll. (53), in una piccola coorte di uomini con OSA severa ($n = 7$; AHI medio pari a 91 ± 9), francamente obesi (BMI 36 ± 3) e con valori di PAS a riposo pari a 141 ± 8 mmHg e 92 ± 8 mmHg di PAD, hanno riscontrato livelli di PRA e aldosterone compresi nei limiti di norma. Attraverso un accesso venoso mantenuto tutta la notte dal paziente, hanno prelevato campioni di sangue ad intervalli di 10 minuti così da valutare la variazione nel tempo delle concentrazioni di aldosterone e della PRA: dalla rappresentazione dei dati hanno ottenuto una curva dell'andamento di questi ormoni "piatta" rispetto a quella dei soggetti di controllo.

Ad una settimana di distanza, i medesimi pazienti sono stati sottoposti a trattamento con CPAP ed i precedenti parametri sono stati rivalutati: i livelli di PRA e di aldosterone, pur rimanendo entro i range di normalità, erano significativamente più elevati rispetto alla notte senza trattamento ed il grafico rappresentante il loro andamento nel corso della notte, mostrava le normali fluttuazioni attese; si osservava anche una riduzione della quantità di urine prodotta. Le variazioni di concentrazione dell'aldosterone, durante la notte senza terapia ventilatoria, erano consensuali a quelle del cortisolo (livelli bassi all'inizio della notte e progressivamente più elevati verso la mattina), mentre si mostravano meno correlate ai valori

di PRA. Durante il trattamento con CPAP, invece, la secrezione dell'aldosterone appariva più condizionata dalla PRA (attraverso la generazione di AII) e più soggetta alle oscillazioni relative alle diverse fasi del sonno.

In condizioni normali, infatti, l'andamento della PRA varia in rapporto alle diverse fasi di sonno: aumenta durante gli stadi ad onde lente (non-REM) e diminuisce durante la fase REM. Alterazioni del normale ciclo del sonno, quali tipicamente si osservano nei soggetti con sindrome delle apnee ostruttive notturne, risulta in una minor ampiezza delle variazioni di PRA che, tuttavia, sembrano normalizzarsi durante la ventilazione con CPAP.

Si ipotizza che, in presenza di OSA, il principale stimolo modulatore la sintesi di aldosterone non sia l'AII, ma l'ACTH; d'altra parte, il peptide natriuretico atriale (ANP) pare esplicare un effetto inibitorio nei confronti del SRAA.

In un lavoro in cui non si sono evidenziate differenze rilevanti nelle concentrazioni plasmatiche di renina, AII ed aldosterone fra i casi con OSA ed i controlli sani (54), sono stati, però, riscontrati livelli notturni di endotelina-1 (ET-1) significativamente più elevati nei casi con AHI > 15: il valore medio di ET-1 notturno correlava positivamente con l'AHI ed era più elevato nei soggetti con OSA ipertesi rispetto ai controlli. Anche in questo caso, non veniva registrato il fisiologico calo notturno di pressione diastolica e gli autori ipotizzano che ciò sia da attribuirsi alla vasocostrizione indotta dagli aumentati livelli di ET-1. Sebbene anche nei confronti dell'endotelina-1 i dati siano pochi e discordanti, alcuni autori (ma non altri) hanno riportato una riduzione delle sue concentrazioni plasmatiche e dei valori di PA dopo cinque ore di trattamento con CPAP. Non è noto il meccanismo che induce l' aumentata secrezione di ET-1 in corso di OSA, ma sembra che l'ipossia possa esserne la causa.

4.2 OSAS, fattore natriuretico atriale ed equilibrio idroelettrolitico

Una certa attenzione è nata nei confronti dei peptidi natriuretici, in ragione della loro influenza sull'omeostasi idrosalina, sul tono vascolare e sul sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Molto interessante è il lavoro di Maillard e coll. (55) condotto su sette pazienti con OSA lieve-severa e 5 controlli sani: i valori di fattore natriuretico atriale (ANP) riscontrati durante la notte erano più elevati nei casi rispetto ai controlli (30.3 pg/ml c. 14.7 pg/ml, $p < 0.05$), in

presenza di concentrazioni plasmatiche di aldosterone significativamente inferiori nei soggetti con OSA (146 ± 94 pmol/l c. 373 ± 68 pmol/l). Nessuna differenza è stata invece rinvenuta per quanto concerne la PRA. Le concentrazioni di ANP aumentano nelle prime ore del sonno raggiungendo un picco fra le 4 e le 6 del mattino, per poi decrescere; diuresi, natriuresi e tasso di filtrazione glomerulare (GFR) erano maggiori nei pazienti con OSA, durante la parte finale della notte. Tale andamento non è stato registrato nei controlli. Curiosamente, il massimo valore di ANP mostrava una correlazione inversa rispetto all'AHI.

Altro parametro indagato è la risposta in termini di frequenza cardiaca su pressione arteriosa (pression-heart rate response, P-HRR) alla stimolazione alfa-adrenergica tramite infusione di noradrenalina: ne è emersa una reazione ridotta nei paziente con OSA rispetto ai controlli (0.9 ± 0.7 c. 2.1 ± 0.7 battiti/min/mmHg, $p < 0.05$); la P-HRR correlava negativamente con i valori di AHI e positivamente con il picco di concentrazione di ANP. In accordo con le proprietà del fattore natriuretico atriale, la volemia è risulta ridotta nei soggetti con OSA a fronte di un maggior volume del liquido extracellulare e la relazione fra i due fattori è descritta da una proporzionalità inversa; la massima concentrazione di ANP correla negativamente con il volume extracellulare diurno e positivamente con il volume plasmatico, mentre quest'ultimo è legato negativamente all'AHI. Tali dati appaiono in linea con quelli ottenuti da altri autori, salve poche eccezioni, e forniscono il sostegno ad ipotesi stimolanti.

L'ANP è conosciuto per i suoi effetti di vasodilatatore periferico e polmonare e per la sua capacità di favorire l'escrezione di acqua libera e sodio (aumentando la permeabilità per questo soluto presso i dotti collettori); riduce l'attivazione del SRAA, agendo sia a livello renale dove inibisce il rilascio di renina, sia a livello corticomidollare ove ostacola la sintesi di aldosterone. L'ANP aumenta la permeabilità al sodio anche a livello dell'endotelio vasale e causa l'extravasazione di siero dal compartimento intravascolare all'interstizio: ciò indurrebbe l'emoconcentrazione riscontrata da taluni. Ne deriva che tanto più severo è il disturbo respiratorio, tanto più è marcato risulta lo stato edematoso del paziente.

L'aumentato rilascio dell'ANP dalle cellule atriali è il risultato di tre principali fenomeni, riscontrabili nel disturbo apneico ostruttivo: la transitoria ipervolemia centrale indotta dall'aumento del ritorno venoso durante l'apnea; la distensione atriale destra in conseguenza dell'aumento delle pressioni in arteria polmonare (indotte dall'ipossiemia); la stimolazione simpatica. La minor P-HRR ottenuta nei soggetti con OSA sembra risultare da una ridotta compliance vascolare provocata dal tono simpatico costitutivamente accentuato e da un fenomeno di adattamento dei barorecettori in risposta ai ricorrenti episodi di incremento pressorio. Gli autori ipotizzano che a sviluppare ipertensione arteriosa siano quei soggetti

affetti da OSA in cui il meccanismo protettivo indotto dal peptide natriuretico atriale abbia fallito.

Tuttavia Gjørup e coll. (56), in soggetti affetti da OSA, non hanno trovato differenze nelle concentrazioni plasmatiche di ANP e BNP fra casi e controlli. Nel loro lavoro emerge, però, una minor frazione escreta (Fe) di potassio nelle urine delle 24 ore dei casi rispetto ai controlli sani (un uguale propensione si registrava per l'escrezione assoluta di potassio); seppur non in modo significativo, la Fe del sodio e l'escrezione assoluta di sodio tendevano ad essere maggiori nei casi rispetto ai controlli sani. Nei pazienti con OSA, ipertesi e non, non si registrava la progressiva riduzione di Fe di sodio con l'avanzare della notte, osservata nei controlli sani.

I pazienti con OSA affetti anche da ipertensione arteriosa, invece, mostravano una Fe di sodio e di potassio significativamente maggiore rispetto ai controlli sani, probabilmente riconducibile all'effetto del mancato calo della pressione diastolica registrata in questi pazienti (natriuresi pressoria): la Fe di sodio, registrata fra le 2.30 e le 6.30 del mattino era strettamente correlata con le variazioni di pressione diastolica ($p = 0.001$) e con i valori medi di PAD. Non è da escludere che tali riscontri siano condizionati dal differente introito di sodio e potassio con la dieta: i pazienti con OSA avevano un maggior IMC ed è ragionevole pensare che anche l'apporto di sodio fosse più elevato rispetto ai controlli; inoltre, sembra che i soggetti ipertesi con sindrome metabolica abbiano una maggior prevalenza di ipertensione sodio-correlata ed una dieta ricca di questo sale ostacola il fisiologico calo pressorio.

I casi con OSA ed IA presentavano maggiori livelli di ormone antidiuretico (ADH, responsabile di una minor clearance di acqua libera) che, anche nei soggetti normotesi, correlavano con i valori di pressione arteriosa sistolica e, tendenzialmente, con quella diastolica notturna, ma non con la severità del disturbo apneico. In letteratura sono pochi gli studi che hanno indagato il rapporto fra OSA ed ADH, così come discordanti sono i dati circa l'influenza di tale ormone nell'ipertensione arteriosa: l'associazione qui evidenziata farebbe propendere per un ruolo causale dell'ormone antidiuretico nell'IA.

4.3 OSAS e catecolamine

L'ipertensione arteriosa nei pazienti con OSA/OSAS è, in prima ipotesi, ricondotta all'ipertono simpatico dalla maggior parte degli autori che abbiano studiato il fenomeno. Sebbene talvolta si ricorra alla misurazione dell'attività simpatica a livello muscolare, il dosaggio delle catecolamine può fornire ulteriori informazioni.

In soggetti con OSAS normotesi (57) è stato riportato una escrezione urinaria di noradrenalina sia diurna che notturna di molto superiore rispetto ai controlli ($p < 0.001$): come atteso nei soggetti sani, anche nei pazienti i livelli di noradrenalina diminuiscono di notte rispetto allo stato di veglia (di 17.9 ± 4 pg/g di creatinina, $p < 0.01$) e di una entità simile a quella registrata nei controlli sani (18.1 ± 2.5 pg/g di creatinina, $p < 0.01$). Per quanto concerne l'adrenalina, il decremento notturno non ha luogo nei pazienti con OSAS, mentre avviene nei controlli (- 0.81 c. - 3.6 microg/g di creatinina rispettivamente); anche la differenza di eliminazione totale di adrenalina nelle 24 ore era significativa fra le due coorti ed era più marcata di notte rispetto al periodo diurno.

Durante la notte in cui i pazienti venivano sottoposti al trattamento con CPAP, i livelli di escrezione di adrenalina, ma non quelli di noradrenalina, si riducevano in modo significativo ($p < 0.002$).

Entrambe queste amine sono in grado di influenzare i valori pressori con effetto immediato, ma hanno origini e meccanismi d'azione specifici e fra loro differenti: la noradrenalina è sia un neurotrasmettitore rilasciato dai terminali sinaptici di neuroni postgangliari del sistema nervoso simpatico, sia un ormone prodotto dalla midollosurrene e, agendo sui recettori alfa, induce vasocostrizione generalizzata ed un aumento dei valori di pressione sistolica e diastolica. Parte di questo neurotrasmettitore, dallo spazio sinaptico entra in circolo: per tale motivo le sue concentrazioni plasmatiche sono utili indicatori dello stato di attivazione simpatica, anche se risentono dell'entità di iniezione noradrenergica dei minuti precedenti il prelievo.

L'adrenalina (58) è un ormone sintetizzato e rilasciato quasi esclusivamente dalla regione midollare delle ghiandole surrenali e, interagendo con i recettori beta-adrenergici cardiaci, esplica un effetto inotropo e cronotropo positivo (recettori beta-1) cui segue un aumento della gittata cardiaca e della pressione sistolica; i medesimi recettori, a livello renale, mediano il rilascio di renina. Entrambe nora/adrenalina sono escrete per via renale, sia metabolizzate che immoificate e pertanto il loro dosaggio nelle urine è un buon indicatore del livello di secrezione ed è meno influenzato dalle variazioni acute di rilascio.

Il rilievo di valori di noradrenalina urinaria elevata nelle 24 è suggestivo del persistente stato di iperattivazione simpatica che caratterizza i soggetti con OSA/OSAS normotesi. Anche l'adrenalina sembra risentire, già in acuto, dei fenomeni apneici, come suggerito dal ridursi della sua escrezione urinaria dopo trattamento con CPAP anche per una sola notte.

Minemura e coll. (59), non hanno riscontrato alcuna correlazione fra i parametri polisonnografici e la concentrazione urinaria e plasmatica di catecolamine. Nonostante ciò, dopo trattamento con CPAP, l'escrezione urinaria notturna e diurna di noradrenalina e la sua concentrazione plasmatica si riducevano in modo significativo; la significatività statistica della riduzione non si manteneva se venivano valutati i soli soggetti ipertesi. La CPAP permetteva di ottenere una riduzione della PAS e PAD notturne e della PAD diurna, ma le variazioni di pressione arteriosa non correlavano con i livelli di noradrenalina. L'escrezione urinaria di adrenalina notturna e diurna e la concentrazione plasmatica di questo ormone non differivano fra i pazienti che avevano ricevuto il trattamento con CPAP rispetto ai controlli.

Sebbene i risultati ottenuti nei vari lavori esaminati non siano sempre uniformi, si può ipotizzare che l'aumentata secrezione di noradrenalina sia l'espressione dell'attivazione simpatica indotta dai fenomeni ipossici conseguenti alle apnee ostruttive; l'interazione di tale neurotrasmettitore con i suoi recettori produce l'effetto ipertensivo, mentre la riduzione dei valori di noradrenalina osservata al venire meno degli episodi apneici durante la terapia con CPAP ben spiega la normalizzazione dei valori pressori indotta da questo trattamento.

Un limite di molti lavori disegnati per indagare la relazione fra catecolamine e l'OSA è di non correggere i dati per ipertensione ed obesità, spesso di per sé caratterizzate da una escrezione elevata di catecolamine e che potrebbero rappresentare il nesso causale fra i valori di questi fattori neuro-ormonali e l'OSA.

4.4 Altri parametri ormonali nell'OSAS

Come già accennato (vedi OSAS e malattia cardiovascolare), il metabolismo glucidico appare alterato in alcuni soggetti affetti da OSA e ciò sembra indipendente dall'obesità che spesso li caratterizza (60). È noto che la qualità del sonno influenza notevolmente la captazione e l'utilizzo di glucosio a livello dei tessuti cerebrale e periferici. L'ipossia, a sua volta, determina iperglicemia (verosimilmente inducendo l'attivazione simpatica) e un aumento dei

livelli plasmatici di insulina. In uno studio di popolazione condotto su soggetti ipertesi è stato ipotizzato che fosse l'OSA ad accentuare ulteriormente la predisposizione a sviluppare diabete mellito indotta dall'obesità.

I diversi parametri di severità del disturbo apneico notturno correlano con i livelli di glicemia a digiuno, di insulinemia e di emoglobina glicata (HbA1c), indipendentemente dal grado di obesità centrale ed anche in pazienti ipertesi normoglicemici. L'OSA severa, ma non un disturbo lieve-moderato, si associa ad una maggior frequenza di diabete mellito.

L'insulino-resistenza, calcolata con l'HOMA-index, correla con i parametri di severità dell'OSAS e risulta più marcata in caso di disturbo respiratorio severo rispetto ai casi sia lievi che moderati, anche dopo aver corretto per l'indice di massa corporea, ma tale riscontro non si associava ad un'aumentata prevalenza di diabete mellito conclamato (61). I livelli di adiponectina (un ormone prodotto dagli adipociti che contrasta l'effetto insulino desensibilizzante indotto dal TNF-alfa) correlano inversamente con l'insulino resistenza, con il peso corporeo e l'adiposità viscerale, ma non con i livelli di OSAS.

5) EFFETTO DELLA TERAPIA CON CPAP SULL' IPERTENSIONE ARTERIOSA NELL'OSAS

5.1 Meccanismo d'azione della CPAP

L'associazione fra la sindrome/disturbo delle apnee ostruttive ed un aumentato rischio di sviluppare patologie cardio e cerebrovascolari, potenzialmente gravi ed invalidanti e spesso croniche, ha indotto a valutare se il trattamento della patologia respiratoria potesse influire sul decorso delle comorbidità, migliorandole o risolvendole.

La ventilazione a pressione positiva durante il sonno rappresenta attualmente il trattamento di scelta per l'OSA/OSAS (10). È indicata specialmente nei casi di disturbo severo o associato a comorbidità cardiovascolari.

La CPAP è uno strumento che eroga aria pressurizzata attraverso una maschera oro-nasale o solo nasale (nCPAP). La pressione d'aria fornita può variare fra i 5 ed i 20 cmH₂O e viene regolata in base alle esigenze cliniche del singolo paziente: generalmente il soggetto trascorre una notte nel centro di riferimento allo scopo di valutare il minimo valore di pressione erogata sufficiente a mantenere pervie le vie aeree durante l'intero ciclo di sonno. La CPAP permette di migliorare il disturbo apneico ostruttivo come dimostrato dalla diminuzione della sintomatologia diurna (minor sonnolenza, migliore performance cognitiva e capacità di concentrazione e di guida) e dai parametri polisonnografici (AHI, desaturazione di ossigeno).

La CPAP sarebbe in grado di produrre un miglioramento del quadro pressorio nei pazienti ipertesi con sindrome delle apnee notturne agendo sui quei fattori che si ritengono responsabili dell'incremento pressorio stesso: la riduzione degli episodi ostruttivi e, quindi, delle apnee e delle conseguenti desaturazioni di ossigeno, diminuisce l'iperattivazione simpatica mediata dal riflesso chemocettivo nonché le alterazioni meccaniche a carico delle pareti cardiache. L'interruzione del ciclo ipossiemia-riperfusione blocca la produzione di specie altamente reattive di ossigeno e, quindi, il consumo di ossido nitrico, ripristinando la normale funzione endoteliale e l'equilibrio fra molecole vasocostrittrici e vasodilatatrici; complessivamente si arresta l'evoluzione del processo aterosclerotico e l'insorgere di tutte le diverse complicanze che i vari studi hanno attribuito all'OSA/OSAS. Il trattamento con CPAP si dimostra vantaggioso anche nei confronti delle altre complicanze dell'OSA (22). La ventilazione a pressione positiva continua, nei pazienti con OSA e scompenso cardiaco,

sembra aumentare la frazione di eiezione, diminuire la frequenza cardiaca diurna e la pressione arteriosa sistolica, il rischio di morte improvvisa e la re-ospedalizzazione; i soggetti con apnee di natura centrale, al contrario, non beneficiano della CPAP in termini di funzionalità miocardica e qualità del sonno. Il trattamento con CPAP riduce il rischio di recidiva di fibrillazione atriale dopo cardioversione elettrica così come eventuali bradiaritmie potrebbero migliorare con la risoluzione del disturbo ostruttivo a tal punto da rendere non più necessario l'impianto di pacemaker in pazienti con un sistema di conduzione cardiaco normale dal punto di vista elettrofisiologico. Infine, l'angina e la frequenza di sottoslivellamento del tratto ST notturni diminuiscono con CPAP.

5.2 CPAP ed ipertensione arteriosa

Numerosi studi hanno esaminato gli effetti dell'utilizzo notturno della CPAP nei confronti dall'ipertensione arteriosa.

Una metanalisi (62) condotta su 16 studi randomizzati e controllati, ha riportato una riduzione della PAS di 2.5 mmHg, della PAD di 1.8 mmHg e di 2.2 mmHg della PA media (PAM) nei pazienti sottoposti a trattamento con CPAP (per un periodo compreso fra le 2 e le 24 settimane), rispetto ai controlli.

Campos-Rodriguez e coll. (63), in uno studio randomizzato e controllato, hanno investigato gli effetti della ventilazione con CPAP a livelli terapeutico e sub terapeutico per 4 settimane, in una popolazione di soggetti con OSAS ed ipertensione arteriosa in trattamento antipertensivo: ad un miglioramento significativo della soggettiva sonnolenza diurna (ESS da 15 a 11) si accompagnano piccole riduzioni (1.1-1.5 mmHg) non statisticamente significative di PAM delle 24 ore, PAM diurna e notturna, PAS e PAD. In pazienti con ipertensione non ben controllata dalla terapia, si è osservata una tendenza alla riduzione dei valori di PA più marcata rispetto ai precedenti, ma ugualmente non significativa. Nel ramo di trattamento, il 34.3% dei soggetti evidenziati come non-dippers al basale risultava dippers dopo le 4 settimane di terapia con CPAP, rispetto al solo 12% del gruppo di controllo, sebbene neanche tale differenza abbia raggiunto rilevanza statistica.

Gli stessi autori, in un successivo studio (64), hanno valutato gli effetti del trattamento con CPAP a lungo termine (24 mesi) in soggetti con OSA ed ipertensione arteriosa ed ha

evidenziato un calo significativo della PAD (-2.2 mmHg, $p = 0.03$), una riduzione complessiva del numero di farmaci antipertensivi prescritti rispetto al basale ed una diminuzione della sonnolenza diurna ancor più marcata (8.2 c.13.4). Il numero di ore di utilizzo della CPAP (mediamente 5.3 ore/giorno) correlava con l'entità di decremento dei valori di PAS e PAD e tale calo risultava maggiore in quei soggetti che partivano da valori basali di PA più elevati: quindi, le ore di mantenimento della CPAP ed i valori di pressione sistolica basali si sono rivelati fattori predittivi indipendenti di riduzione della pressione arteriosa. Inoltre, il trattamento permetteva di raggiungere il target pressorio in un sottogruppo di pazienti con IA non adeguatamente controllata all'arruolamento (nonostante anche il numero di farmaci antipertensivi fosse complessivamente diminuito) e un miglioramento del quadro pressorio notturno: il 52.7% dei soggetti (c. 18.2 al basale) presentava un profilo di tipo dipper al monitoraggio dopo 24 mesi, indipendentemente dai valori pressori di partenza e dall'aderenza alla CPAP. Da sottolineare che, sia nel gruppo con compliance superiore alle 5.3 ore/di che in quello con ipertensione scarsamente controllata al basale, si ottenevano cali pressori dell'ordine di 4,2- 6,7 mmHg. Questo dato è rilevante se si pensa che una diminuzione di PAD di 5 mmHg si associa ad una riduzione del rischio di ictus del 34% e di malattia coronarica del 21%.

L'importanza di un trattamento efficace con CPAP è stato dimostrato da Becker e coll. (65), i quali hanno osservato un miglioramento significativo della PAM (riduzione di 9.9 ± 11.4 mmHg), della PAS (9.5 ± 15 mmHg) e della PAD (10.3 ± 11.4) nei casi sottoposti a livelli terapeutici di CPAP (9 ± 2 cm H₂O; durata media del follow 65 giorni); la PAM calava durante l'intero periodo di monitoraggio (circa 19 ore) ed il calo più marcato era registrato durante la notte. I controlli cimentati con una ventilazione sub-terapeutica (pressione di 3-4 cm H₂O) hanno sperimentato un lieve aumento della PAM (0.6 ± 10.8 mmHg). I parametri polisonnografici miglioravano in entrambi i gruppi, ma il beneficio ottenuto con CPAP terapeutica era notevolmente e significativamente maggiore (a fronte di una compliance sovrapponibile): l'AHI passava da 62 in basale a 3 (dopo 65 giorni), mentre nei controlli si riduceva da 65 a 33; la saturazione di ossigeno media aumentava da 90 a 95 nei casi (c. da 90 a 92 nei controlli). Ne deriva che, una riduzione di severità del disturbo apneico pari al 50% (quale ottenuto nel ramo sub-terapeutico) non è sufficiente a migliorare in modo significativo i valori pressori e che l'obiettivo debba essere di normalizzare il pattern respiratorio notturno affinché i soggetti con OSA possano beneficiare a pieno del trattamento.

Presupponendo un ruolo eziologico del tono simpatico nei confronti dell'IA nell'OSAS, è interessante riportare un lavoro di Imadojemu e coll. (66), i quali hanno dimostrato che

l'iperattivazione simpatica tipica dei soggetti con OSA, migliora dopo trattamento con CPAP (da loro rivalutato a distanza di 1-24 mesi in 11 pazienti). Nei casi OSA, la MSNA (attività nervosa simpatica a livello muscolare), la PAM e la frequenza cardiaca erano superiori al basale rispetto ai controlli sani ($p < 0.05$) e la MSNA aumentava maggiormente negli OSA ($p < 0.001$) dopo che entrambi i gruppi venivano sottoposti ad ipossia per 5 minuti; stimoli quali il freddo o il lavoro isometrico non erano in grado di elicitare differenze fra casi e controlli nell'incremento dei precedenti parametri, a testimonianza dell'aumentata sensibilità dei chemocettori nei primi. I soggetti OSA sottoposti a trattamento con CPAP (5.2 ore di utilizzo medio al giorno), al follow up mostravano una riduzione della MSNA ($p < 0.01$) a riposo e dopo stimolo ipossico di 5 minuti, in associazione ad una tendenza ($p = 0.13$) alla riduzione di PAM.

Noda e coll. (67), in una popolazione di soggetti OSAS hanno osservato, al basale, livelli di concentrazione plasmatica di NO ed indicatori di riflesso barocettoriale inferiori rispetto ai controlli sani; quest'ultimi erano inversamente correlati alla severità dell'ipossia e alla frammentazione del sonno. Dopo trattamento con CPAP per una notte, gli autori hanno riscontrato un aumento dell'NO plasmatico e, dopo 3 mesi, un incremento dei parametri barocettoriali in associazione al decremento di PAS, velocità di polso pressorio e una riduzione nell'escrezione urinaria di noradrenalina nelle 24 ore. L'alterazione basale del riflesso barocettivo è stata attribuita all'iperattivazione simpatica diurna e agli incrementi pressori ripetitivi durante il sonno, i quali comporterebbero uno spostamento verso l'alto dei valori pressori di stimolo necessari ad attivare il riflesso barocettivo. Il deficit di NO, a livello centrale, sembra contribuire all'iperefflusso simpatico e all'ipertensione arteriosa.

5.3 CPAP ed ipertensione arteriosa resistente

Logan e coll. (68) hanno dimostrato in 11 soggetti con IAR che la ventilazione notturna a pressione positiva è in grado, dopo due notti di trattamento (fase acuta), di ridurre la pressione sistolica e migliorare il riflesso barocettivo e hanno osservato un calo del picco di pressione sistolica (140 mmHg c. 155 mmHg), del picco di polso pressorio (66 mmHg c. 77 mmHg), di PAS media (126 mmHg c. 138 mmHg), di polso pressorio medio (52 mmHg c. 60 mmHg, $p < 0.05$), di frequenza cardiaca ed un aumento del riflesso barocettivo rispetto al

basale. Il proseguimento della terapia con CPAP per due mesi produce, nella stessa coorte di pazienti, una riduzione della pressione arteriosa delle 24 ore sia sistolica (di 10.5 mmHg) che diastolica (di 5.7 mmHg), della PAS sia diurna (di 9.3 mmHg) che notturna (di 14.4 mmHg) e della PAD notturna (di 7.8 mmHg). Anche dopo 24 mesi, i valori di pressione diastolica mostravano una tendenza alla diminuzione, ma non sempre statisticamente significativi. Un dato interessante è che con CPAP una riduzione della frequenza cardiaca in acuto è stata ottenuta anche nei pazienti in terapia con beta-bloccanti, farmaci che dovrebbero di per sé contrastare l'iperafflusso simpatico.

5.4 CPAP ed ipertrofia ventricolare sinistra

L'eventuale miglioramento dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) dopo trattamento con CPAP è ugualmente controverso. Un effetto positivo della ventilazione notturna è stato evidenziato da Cloward e coll. (69) in 25 pazienti francamente obesi ($BMI 38.1 \pm 10.7$) con una prevalenza di IVS del 92%. L'IVS era presente in tutti i 13 pazienti affetti da IA ed in 10 sui 12 soggetti senza diagnosi di ipertensione clinica. Lo spessore del setto si riduceva in modo significativo dopo 6 mesi (ma non dopo 1 solo mese) di trattamento con CPAP (da 13 a 12.3 mm) nell'intera coorte e, nei soggetti complianti (5.9 ore/giorno in media) alla CPAP, sia il setto interventricolare che la parete posteriore diminuivano di spessore in modo significativo. Nei 5 soggetti non complianti, nessuno dei due parametri differiva in modo statisticamente significativo rispetto al basale. I dati riportati devono essere letti con cautela, alla luce della grave obesità dei pazienti (fattore che notoriamente correla con la massa ventricolare sinistra, anche dopo correzione per la PA e l'età), del sorprendentemente elevato AHI (in media 80/ora) e del livello di ipossiemia notturna (64% del tempo di osservazione trascorso ad valori di saturazione di $O_2 < 90\%$). Ciononostante, il fatto che il trattamento con CPAP comporti un miglioramento a parità di IMC rispetto al basale, fa ritenere che l'OSA possa effettivamente contribuire allo sviluppo di IVS.

L'assunzione di farmaci antipertensivi si associa ad una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra che si manifesta già dopo 15-30 settimane e può ulteriormente progredire gradualmente fino alla completa regressione se l'IA è adeguatamente controllata. Non è oggi noto se il mantenimento a lungo termine della CPAP possa condurre al medesimo risultato,

ma i valori di miglioramento ottenuti nello studio citato sono sovrapponibili a quelli raggiunti con farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 1 e con calcio-antagonisti e superiore a quelli che ci si aspetta dai diuretici e dai beta-bloccanti.

5.5 Alternative alla CPAP

La riduzione del peso corporeo deve essere fortemente raccomandata: bisogna fornire al paziente le indicazioni dietetiche e le istruzioni per svolgere una adeguata attività fisica e suggerire quei cambiamenti nello stile di vita che lo aiutino a raggiungere e mantenere nel tempo gli obiettivi desiderati. Detto ciò, non si può negare la difficoltà di intraprendere questo percorso per il paziente e di raggiungere in un tempo relativamente breve il peso corporeo ideale: risulta, quindi, necessario ricorrere ad ulteriori presidi, senza mai, però, smettere di incoraggiare il paziente nel perseverare con le buone abitudini.

Quei soggetti che presentino cause reversibili di OSA, generalmente alterazioni anatomiche (come un'ipertrofia adeno-tonsillare) o coloro i quali non tollerino o rifiutino la CPAP, possono beneficiare di un approccio chirurgico: l'intervento indicato nei casi di disturbo ostruttivo del sonno è l'uvulopalatofaringoplastica (UPPP), che consiste nella rimozione dell'uvola e dell'eventuale tessuto ridondante a livello del palato molle. Solo il 41% dei pazienti sottoposti a tale procedura ottengono una riduzione dell'AHI al di sotto di 20. Altri metodi non sembrano produrre benefici e sono da prendersi in considerazione in sede specialistica qualora il principale disturbo sia il russamento in assenza di un disturbo ostruttivo del sonno.

Alternativi sia alla CPAP che alla chirurgia sono i presidi orali atti ad impedire il collasso della base della lingua e comprendono strumenti che antepongono la mandibola o che mantengono avanzata la lingua. Seppur la loro efficacia non sia ancora stata provata, alcuni pazienti li preferiscono alla ventilazione notturna.

Talvolta la ventilazione a pressione positiva Bilevel ed quella Autotitolante sono meglio tollerate dai pazienti, ma i loro costi più elevati e la non comprovata efficacia relegano queste metodiche ad un secondo livello.

6) STUDIO SULLA REGOLAZIONE NEURO-UMORALE DEL RITMO CIRCADIANO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA IN PAZIENTI CON SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO

6.1 SCOPI DELLO STUDIO

1. Valutare la prevalenza dell'OSAS in una popolazione di pazienti affetti da ipertensione moderata-severa e/o ipertensione resistente tramite polisonnografia
2. Esaminare l'associazione fra OSAS e profilo pressorio delle 24 ore tramite la registrazione prolungata con monitoraggio pressorio ambulatoriale delle 24 ore (ABPM), in particolare tra OSAS e profilo pressorio di tipo dipper e non.
3. Valutare l'associazione tra presenza di OSAS e parametri neuro-umorali, quali l'attività reninica plasmatica (PRA), l'aldosterone plasmatico e il dosaggio delle catecolamine urinarie.
4. Esaminare l'effetto della ventilazione continua a pressione positiva (CPAP) sul profilo pressorio delle 24 ore e sui parametri neuroumorali in studio

6.2 METODI

PAZIENTI

Sono stati arruolati pazienti affetti da ipertensione arteriosa moderata-severa ed ipertensione arteriosa refrattaria o resistente (definita come la condizione clinica in cui gli interventi non farmacologici e farmacologici, quest'ultimo basato sull'impiego di almeno 3 farmaci, di cui uno è un diuretico, non sono in grado di ridurre i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica a $\leq 140/90$ mmHg), secondo la classificazione proposta dalle linee guida europee 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa. Tutti i pazienti sono stati reclutati tra quelli afferiti consecutivamente per una prima visita o per una visita di controllo al nostro Ambulatorio di Ipertensione arteriosa dell'Ospedale San Giuseppe, a partire dal luglio 2007 sulla base del criterio clinico di russamento notturno, facile affaticabilità e/o ipersonnia diurna. Lo studio è stato condotto in collaborazione con l'U.O. di Pneumologia dell'Ospedale San Giuseppe.

I criteri di esclusione erano:

- tumori maligni
- ipertensione arteriosa secondaria
 - nefroparenchimale
 - nefrovascolare (aterosclerotica o secondaria a displasia fibromuscolare)
 - feocromocitoma
 - iperaldosteronismo primitivo
 - sindrome di Cushing
 - coartazione dell'aorta
 - ipertensione indotta da farmaci (liquerizia, contraccettivi orali, steroidi, antinfiammatori non steroidei, cocaina e anfetamine, eritropoietina, ciclosporina e tacrolimo)

PROTOCOLLO

I pazienti della popolazione in studio sono stati sottoposti alle seguenti indagini:

- Anamnesi, in particolare sono state indagate la familiarità per eventi cardiovascolari (definita come presenza di infarto miocardico, ictus cerebri, arteriopatie obliteranti, in parenti di primo grado con età < 55 anni se maschi, < 65 anni se femmine) e per diabete mellito; l'assunzione di sostanze ipertensiogene; le comorbilità cardiovascolari; il tabagismo; l'assunzione media giornaliera di alcool; il russamento notturno.

- Epworth Sleepiness Scale: questionario che indaga la facilità con cui il paziente si addormenta o si addormenterebbe in situazioni concernenti la vita quotidiana, quali mentre legge un giornale, mentre guarda la televisione, in un ambiente pubblico senza fare niente, come passeggero in automobile in un viaggio da almeno un'ora, sdraiato per riposare nel pomeriggio, seduto comodamente a parlare, seduto tranquillamente dopo il pasto, in auto bloccato nel traffico da alcuni minuti. A ciascuno di queste situazioni viene attribuito un punteggio da 0 a 3 a seconda delle facilità all'addormentamento. Un punteggio < 12 è tipico di un soggetto normale, fra 12 e 14 è probabile un OSAS lieve, > 14 è probabile un OSAS grave.

- Esame obiettivo: in particolare

l'indice di massa corporea, calcolato come rapporto fra il peso e l'altezza elevata al quadrato (Kg/m²)

la circonferenza addominale come stima dell'obesità addominale

la circonferenza collo per valutare la presenza di collo proconsolare (> 43 cm nell'uomo e 41 nella donna)

- Esami ematochimici:

funzionalità renale ed elettroliti plasmatici (creatinina, azotemia, sodio, potassio, cloro), emocromo, glicemia basale e OGTT, profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo-HDL, trigliceridi, colesterolo-LDL calcolato con la formula di Friedman), acido urico, PCR, funzione tiroidea (TSH, FT3, FT4), metabolismo marziale (sideremia, ferritina, indice di saturazione della transferrina), emogasanalisi (EGA), peptide natriuretico atriale (BNP)

- Esami specialistici ormonali:

attività reninica plasmatica (PRA) e aldosterone in clinostatismo (da eseguire prima dell'esecuzione del test di Nugent)

cortisolo plasmatico e test di soppressione rapida con desametasone (test di Nugent: valutazione del cortisolo plasmatico basale, somministrazione alle ore 23.00 di 1 mg di desametasone, rivalutazione del cortisolo plasmatico il mattino successivo. Il test viene considerato normale per valori < 5 mcg/dl dopo soppressione; nel Cushing si osservano generalmente valori > 10 mcg/dl)

- Esami urinari:

esame chimico-fisico delle urine

microalbuminuria sullo spot delle urine del mattino

dosaggio delle catecolamine urinarie delle 24 ore

- ECG, in particolare per valutare la presenza di segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra (secondo il criterio di Sokolow-Lyon, $S1 \pm R5 - 6 \geq 35$ mm) e di sovraccarico ventricolare sinistro (presenza di strain ST)

- Ecocardiocolordoppler, in particolare per indagare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (spessore del setto interventricolare e della parete posteriore in diastole) e di iniziale alterazione della funzione diastolica (E/A) e di disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FE).

- Ecografia addome, in particolare per lo studio dei reni

- Ecocolor Doppler TSA

- Monitoraggio pressorio delle 24 ore tramite apparecchio Spacelab

- Polisonnografia, condotta con un sistema digitale per l'analisi del sonno secondo il metodo internazionale di applicazione di 10-20 elettrodi per la registrazione di elettroencefalogramma, elettrooculogramma, elettromiogramma dal mento, ECG, sforzo respiratorio, ossimetria, posizione del corpo, portata d'aria, rumore del russamento, frequenza del polso e movimenti degli arti. L'esame è stato eseguito in un laboratorio del sonno sotto diretto controllo del tecnico per tutto il tempo di registrazione.

Il paziente dormiva, mentre il sistema di registrazione era collocato in una stanza attigua (per poter sorvegliare ed intervenire sul tracciato senza disturbare il paziente). La diagnosi di OSA veniva posta in presenza di un AHI ≥ 10 (70).

- Rx torace

- Rx rinofaringe

- Prove di funzionalità respiratoria

- Visita Otorinolaringoiatrica con l'esecuzione della manovra di Mueller

Lo studio polisonnografico veniva eseguito in regime di ricovero presso l'Unità Operativa di Pneumologia dell'Ospedale San Giuseppe, in collaborazione della quale è stato condotto lo studio; i pazienti entravano in reparto nel pomeriggio: si procedeva alla raccolta dell'anamnesi, all'esecuzione dell'esame obiettivo generale, al posizionamento del monitoraggio pressorio delle 24 ore, all'esecuzione dei prelievi ematici per gli esami chimico-fisico ed ormonale ed iniziavano la raccolta delle urine delle 24 ore. La sera cominciavano lo studio polisonnografico che terminava il mattino successivo (*Figura 4*). Alle ore 23.00 assumevano una compressa di Desametasone per l'esecuzione del Test di Nugent.

I pazienti che alla polisonnografia risultavano affetti da OSAS, venivano sottoposti, la notte successiva, alla ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) in concomitanza ad un nuovo studio polisonnografico, monitoraggio pressorio delle 24 ore ed alla raccolta degli idonei campioni per il dosaggio dei parametri bio-umoralì. Ulteriori rivalutazioni sono state programmate al primo mese e dopo sei mesi dall'inizio del trattamento con CPAP, con il monitoraggio pressorio delle 24 ore, PRA, Aldosterone e Catecolamine urinarie. Inoltre il protocollo prevedeva la rivalutazione solo al sesto mese di trattamento con CPAP, di ECG, ecocardiogramma, ecocolordoppler TSA ecografia addome e microalbuminuria per la stadiazione del danno d'organo.

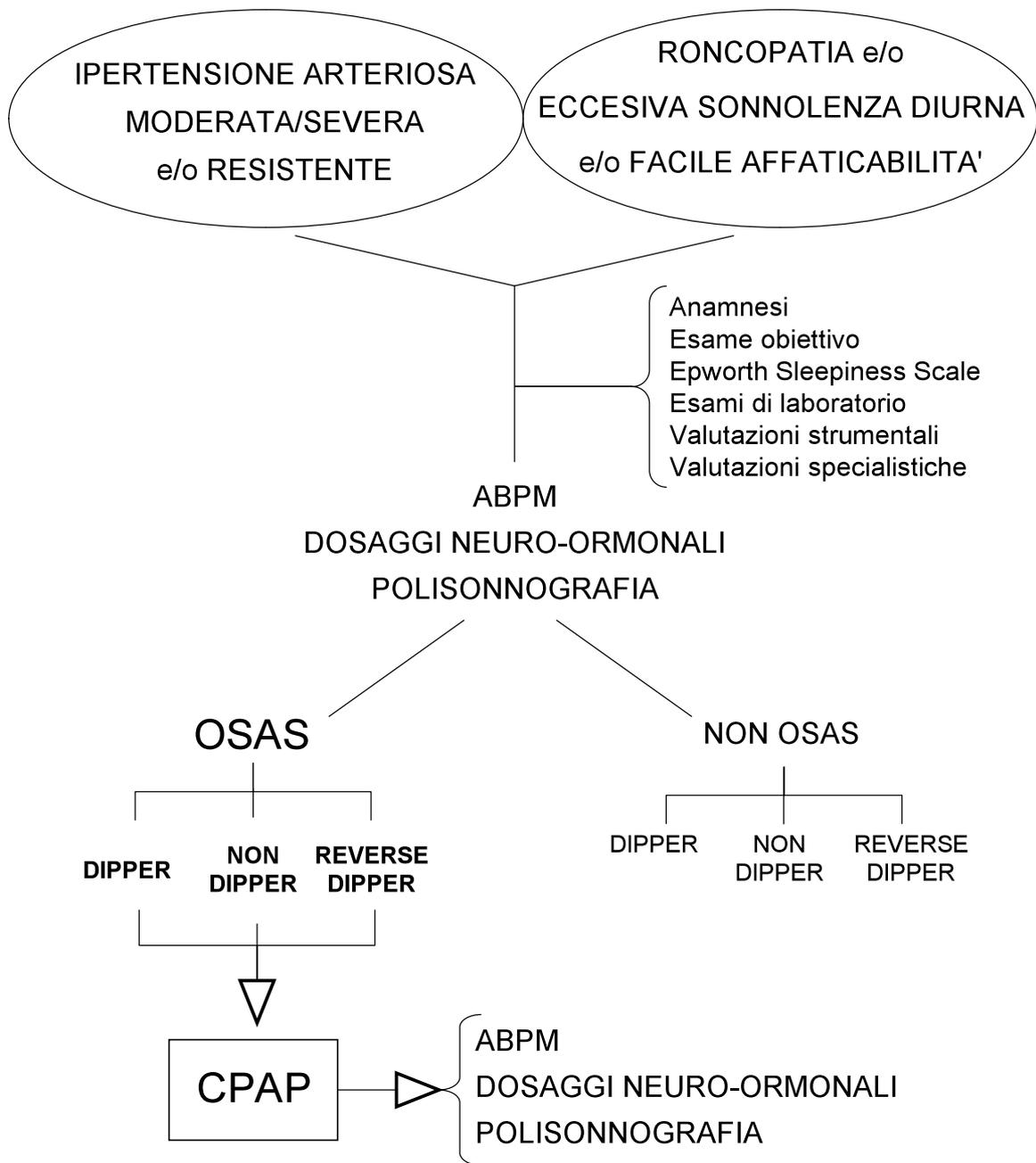


Figura 4 Disegno dello studio.

ANALISI STATISTICA

Per il confronto fra i casi ed i controlli si è applicato il test di Kruskal-Wallis, che valuta l'uguaglianza delle mediane. Un test non parametrico di posizione è stato utilizzato per la comparazione dei dati prima e dopo trattamento con ventilazione a pressione positiva. Una $p \leq 0.05$ è stata considerata indice di significatività statistica. I dati relativi a variabili continue sono riportati come media \pm deviazione standard e come range di distribuzione (minimi - massimi); le variabili categoriche sono espresse come numero di pazienti in assoluto ed in percentuale rispetto al totale della popolazione.

6.3 RISULTATI

STUDI IN CONDIZIONI BASALI

Sulla base dei criteri clinici sopra elencati, abbiamo arruolato in questo studio 17 pazienti con ipertensione arteriosa moderata - severa o resistente. Tredici di questi 17 pazienti, pari al 76%, sono stati classificati come portatori di OSAS, mentre i restanti 4 pazienti non raggiungevano i criteri stabiliti per la diagnosi, anche se alcuni di loro presentavano episodi di apnea/ipopnea durante il sonno (*Tabella 1*).

Gli elementi clinici che caratterizzavano il gruppo dei pazienti con OSAS sono risultati l'età più avanzata (65 c. 51 anni), il genere maschile (92% c. 25%) e l'IMC francamente elevato (33 c. 28), tanto da collocare 6 casi dei 13 OSAS nella fascia di obesità, cui corrispondeva anche una maggiore circonferenza del collo (45 c. 38 cm) (*Tabella 2*). Inoltre, ben 9 sui 13 pazienti con OSAS erano fumatori pregressi o attivi, contro 1 sui 4 dei non OSAS. I due sottogruppi erano, invece, simili in relazione alla familiarità per patologie cardiovascolari, al consumo alcolico e per il punteggio Epworth.

Nei pazienti con OSAS, le pressioni arteriosa sistolica e diastolica misurate con lo sfigmomanometro prima dell'indagine polisonnografica (pressione "clinica") erano,

rispettivamente, leggermente più alta e più bassa che nei pazienti senza OSAS. Anche la frequenza cardiaca era leggermente più bassa negli OSAS che nei non OSAS.

Per quanto riguarda le comorbilità, i pazienti con OSAS avevano una maggior prevalenza di dislipidemia (62% c. 25%), diabete mellito (46% c. 0%) e di cardiopatia ischemica (31% c. 0), mentre vi era un solo caso di pregressa vasculopatia cerebrale in uno dei pazienti con OSAS (*Tabella 3*).

Nella tabella 4 sono riportati i dati del monitoraggio pressorio delle 24 ore riferiti a 10 dei 13 pazienti OSAS e a 3 dei 4 senza OSAS. I risultati dei rimanenti 4 pazienti (3 casi fra gli OSAS e 1 fra i senza OSAS) non sono stati considerati attendibili in quanto le misurazioni della pressione erano inferiori all'85% di quelle programmate.

I pazienti con OSAS avevano, con questa metodica, valori di pressione sistolica e diastolica leggermente inferiori a quelli delle pressioni “cliniche”, mentre per i pazienti senza OSAS i valori erano decisamente superiori. Queste differenze fra i due gruppi di pazienti erano in ugual misura presenti sia nel periodo diurno che in quello notturno. La variabilità pressoria era invece simile nei due gruppi. Il fisiologico calo notturno ($\geq 10\%$) della pressione arteriosa sistolica e/o diastolica rispetto ai valori diurni, che delinea il profilo così detto “dipper”, si manifestava solo in 3 pazienti sui 10 con OSAS ed in nessun caso fra i pazienti senza OSAS. In particolare, fra gli OSAS vi erano 3 casi di “reverse dipper”, cioè pazienti che mostravano aumenti della pressione media notturna rispetto a quella diurna (*Tabella 5*).

Anche la frequenza cardiaca era più elevata nei non OSAS e più per effetto del periodo diurno che di quello notturno nonostante solo 7 su 13 (53%) di quelli con la sindrome assumessero farmaci beta-bloccanti adrenergici, contro 3 su 4 di quelli che non l'avevano.

I parametri neuro-umorali nei pazienti con e senza OSAS sono riportati nella tabella 6. Nei pazienti con le forme più gravi di OSAS vi era una escrezione di catecolamine urinarie nel periodo notturno (8 ore) significativamente maggiore rispetto a quelli senza OSAS e a quelli

con le forme più lievi di malattia. I pazienti con OSAS avevano anche valori di attività reninica plasmatica significativamente più alti rispetto ai pazienti senza OSAS, mentre i valori di aldosterone erano simili (*Figura 5*).

EFFETTI DELLA VENTILAZIONE NOTTURNA A PRESSIONE POSITIVA CONTINUA (CPAP)

I parametri polisonnografici prima e dopo l'applicazione notturna della ventilazione a pressione positiva (mantenuta in media per 6 ore e 30 minuti e ad una pressione media pari a 8 cmH₂O) sono riportati nella tabella 7. La CPAP ha indotto, come atteso, una marcata riduzione dell'AHI, dell'AI e del tempo di desaturazione associati ad un netto incremento del valore di saturazione minima di O₂.

Gli effetti della CPAP sulla pressione arteriosa monitorata per le 24 ore sono riportati nella tabella 8 e si riferiscono solo a 8 pazienti per l'inattendibilità tecnica delle registrazioni in 4 pazienti e la mancata esecuzione del monitoraggio pressorio da parte di un paziente non sottoposto a CPAP per ragioni cliniche. La procedura ha avuto un effetto evidente e pressoché della stessa entità (– 5 e – 4 mmHg) sulla pressione sistolica e su quella diastolica delle 24 ore, ma tale riduzione era sostenuta più da quella delle pressioni delle ore notturne che calavano rispettivamente di – 6 e – 6 mmHg rispetto al basale, piuttosto che da quelle diurne (rispettivamente – 4 e – 3 mmHg).

La variabilità pressoria era invariata dopo CPAP, così come il profilo del calo notturno delle pressioni: dei tre pazienti risultati “dipper” in basale, uno solo aveva un monitoraggio pressorio delle 24 ore dopo CPAP attendibile ed aveva mantenuto il profilo pressorio

“dipper”; dei 3 pazienti “reverse dipper”, uno solo modificava il profilo in “non dipper” dopo ventilazione notturna ed i rimanenti 4 pazienti “non dipper” al basale si sono riconfermati.

La frequenza cardiaca media era ridotta dalla ventilazione a pressione positiva nelle 24 ore (- 3 bpm) e la riduzione della frequenza cardiaca media notturna raggiungeva significatività statistica. Nei 10 casi in cui sono stati rivalutati, i parametri neuro-umorali non hanno evidenziato una chiara tendenza a modificazioni dopo CPAP, indipendentemente dalla gravità dell'OSAS, anche per effetto della notevole differenza fra pazienti (*Tabella 9*).

Tabella 1 Caratteristiche polisonnografiche basali dei pazienti arruolati nello studio.

	Pazienti con OSAS (n = 13)	Pazienti senza OSAS (n = 4)
AHI (n/h)	32 ± 15 (11 - 64)	3 ± 3 * (0 - 7)
AI (n/h)	28 ± 16 (5 - 63)	2 ± 1 * (0 - 3)
Nadir Saturazione O2 media (%)	73 ± 10 (49 - 82)	83 ± 9 (69 - 90)
Percentuale del tempo di sonno trascorso a Saturazione O2 < 90%	11 ± 13 (2 - 50)	5 ± 5 (0 - 11)

I dati sono riportati come media ± deviazione standard e come range (minimo- massimo) degli episodi di apnea e/o ipopnea (AHI e AI) per ora di sonno, del nadir di saturazione di O2 e del tempo di desaturazione. Gli asterischi si riferiscono alla significatività della differenza fra pazienti con e senza OSAS (* = p < 0.05 o più).

Tabella 2 Caratteristiche cliniche basali dei pazienti arruolati nello studio.

	Tutti i pazienti n = 17	Pazienti con OSAS n = 13	Pazienti senza OSAS n = 4
Età (anni)	61 ± 13 (27 - 78)	65 ± 11 (44 - 78)	51 ± 16 (27 - 60)
Genere maschile (%)	13 (76)	12 (92)	1 (25)
IMC (kg/m²)	32 ± 6 (20 - 48)	33 ± 6 (28 - 48)	28 ± 5 (20 - 32)
Circonferenza collo (cm)	43 ± 5 (33 - 56)	45 ± 4 (39 - 56)	38 ± 5 (33 - 44)*
Familiarità CV positiva (%)	12 (71)	10 (77)	2 (50)
Tabagismo pregresso o attivo (%)	10 (59)	9 (69)	1 (25)
Consumo di alcool (%)	15 (88)	12 (92)	3 (75)
Punteggio Epworth	8 ± 6 (2 - 19)	8 ± 6 (3 - 19)	7 ± 6 (2 - 14)
PAS clinica (mmHg)	140 ± 25 (110 - 220)	142 ± 27 (110 - 220)	134 ± 17 (110 - 150)
PAD clinica (mmHg)	86 ± 13 (70 - 110)	86 ± 12 (70 - 110)	88 ± 17 (70 - 110)
FC clinica (bpm)	75 ± 11 (58 - 94)	73 ± 11 (58 - 91)	81 ± 10 (72 - 94)
N° farmaci antipertensivi	3.5 ± 2 (1 - 9)	3.6 ± 2 (1 - 9)	3.2 ± 2 (2 - 6)

I dati sono riportati come media ± deviazione standard, come range (minimo- massimo) e, per le variabili categoriche, come numero di pazienti in assoluto ed in percentuale rispetto al totale della popolazione. Gli asterischi si riferiscono alla significatività della differenza fra pazienti con e senza OSAS (* = p < 0.05 o più).

Tabella 3 Comorbidità dei pazienti arruolati nello studio.

	Tutti i pazienti n = 17	Pazienti con OSAS n = 13	Pazienti senza OSAS n = 4
Obesità (%)	10 (59)	8 (62)	2 (50)
Dislipidemia (%)	9 (53)	8 (62)	1 (25)
Diabete mellito (%)	6 (35)	6 (46)	0 (0)
Cardiopatìa ischemica (%)	4 (24)	4 (31)	0
Vasculopatìa cerebrale	1 (6)	1 (8)	0

I dati sono riportati come numero di pazienti in assoluto ed in percentuale rispetto al totale della popolazione. Gli asterischi si riferiscono alla significatività della differenza fra pazienti con e senza OSAS (* = $p < 0.05$ o più).

Tabella 4 Valori di pressione arteriosa ottenuti con monitoraggio continuo delle 24 ore.

	Tutti i pazienti (n = 13)	Pazienti con OSAS (n = 10)	Pazienti senza OSAS (n = 3)
PAS 24 h (mmHg)	139 ± 15 (117 - 168)	137 ± 16 (117 - 168)	143 ± 5 (139 - 149)
PAD 24 h (mmHg)	84 ± 13 (63 - 107)	81 ± 12 (63 - 107)	94 ± 10 (85 - 105) *
Variabilità (mmHg)	12 ± 2 (8 - 16)	12 ± 2 (9 - 14)	13 ± 4 (8 - 16)
PAS diurna (mmHg)	140 ± 14 (121 - 169)	139 ± 15 (121 - 169)	145 ± 6 (141 - 152)
PAD diurna (mmHg)	85 ± 12 (66 - 107)	82 ± 12 (66 - 106)	95 ± 11 (86 - 107) *
PAS notte (mmHg)	135 ± 17 (109 - 163)	134 ± 19 (109 - 163)	140 ± 5 (135 - 145)
PAD notte (mmHg)	81 ± 14 (57 - 108)	78 ± 14 (57 - 108)	91 ± 10 (82 - 102) *
Fc 24 ore (bpm)	73 ± 7 (55 - 80)	72 ± 7 (55 - 80)	75 ± 2 (74 - 78)
Fc diurna (bpm)	75 ± 8 (55 - 86)	74 ± 9 (55 - 86)	79 ± 3 (76 - 81)
Fc notte (bpm)	66 ± 6 (54 - 75)	66 ± 6 (54 - 75)	67 ± 6 (60 - 71)

I dati sono riportati come media ± deviazione standard e come range (minimo - massimo). Gli asterischi si riferiscono alla significatività della differenza fra pazienti con e senza OSAS (* = p < 0.05 o più).

Tabella 5 Classificazione secondo il profilo pressorio notturno dei pazienti con OSAS e senza OSAS.

PROFILO PRESSORIO NOTTURNO	Pazienti con OSAS (n = 10)		Pazienti senza OSAS (n = 3)
	AHI < 30 (n = 4)	AHI ≥ 30 (n = 6)	
DIPPER	3	0	0
NON DIPPER	0	4	3
REVERSE DIPPER	1	2	0

I dati sono riportati come numero di pazienti in assoluto.

Tabella 6 Parametri neuro-umorali basali nei pazienti con e senza OSAS ed in relazione alla gravità dell'OSAS.

	Pazienti con OSAS (n = 12)		Pazienti senza OSAS (n = 4)
	AHI < 30 ev/h n = 6	AHI ≥ 30 ev/h n = 6	
Severità dell'OSAS			
PRA (ng/ml/min)	1.6 ± 0.7 (0.8 - 2.6)	1.5 ± 2.3 (0.1 - 6)	0.5 ± 0.2 * (0.2 - 0.7)
Aldosterone (pg/ml)	50 ± 29 (21 - 103)	66 ± 24 (33 - 101)	64 ± 36 (27 - 99)
Catecolamine urinarie (mcg/8h)	8 ± 3 (3.7 - 12.5)	17 ± 7 * (11 - 27)	11 ± 1 (10 - 13)

I dati sono riportati come media ± deviazione standard e come range (minimo- massimo). Gli asterischi si riferiscono alla significatività della differenza fra pazienti con e senza OSAS e fra OSAS con AHI < 30 ed AHI ≥ 30 (* = p < 0.05 o più).

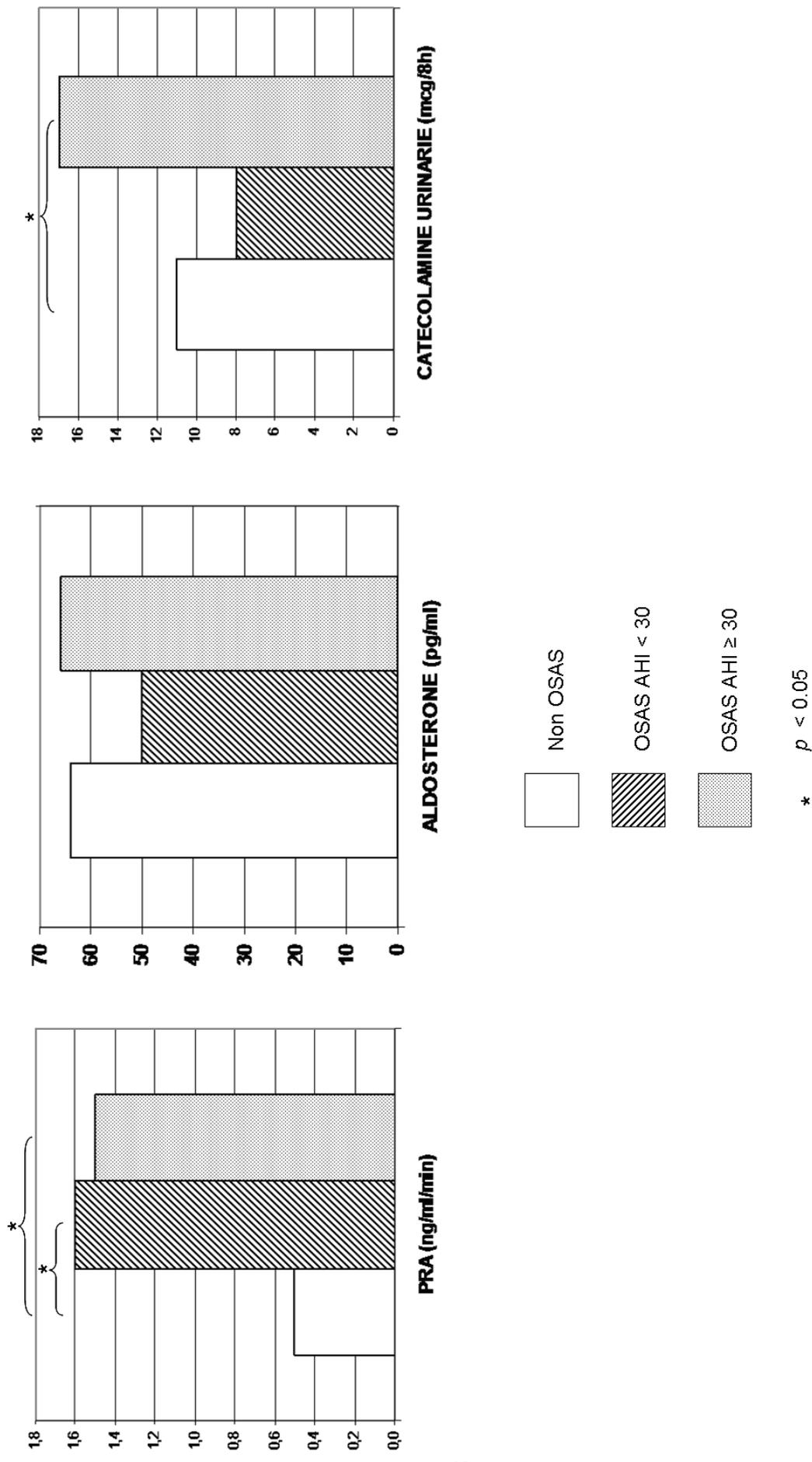


Figura 5 Parametri neuro-tumorali basali nei pazienti con e senza OSAS ed in relazione alla gravità dell'OSAS.

Tabella 7 Effetti della CPAP sui parametri polisonnografici nei pazienti con OSAS.

	Basale n = 12	Dopo 1 notte di CPAP n = 12
AHI (n/h)	33 ± 14 (11 - 64)	5 ± 7 * (0 - 23)
AI (n/h)	30 ± 15 (8 - 63)	4 ± 7 * (0 - 22)
Nadir Saturazione O2 media (%)	73 ± 10 (49 - 82)	83 ± 8 (66 - 92)
Percentuale del tempo di sonno trascorso a Saturazione O2 < 90%	12 ± 14 (2 - 50)	6 ± 13 * (0 - 45)
Valori medi di CPAP (cm H2O)	-	8 ± 1 (5 - 10)

I dati sono riportati come media ± deviazione standard e come range (minimo- massimo). Gli asterischi si riferiscono alla significatività della differenza fra basale e dopo una notte di trattamento con CPAP (* = p < 0.05 o più).

Tabella 8 Effetti della ventilazione a pressione positiva sulla pressione arteriosa monitorata nelle 24 ore nei pazienti con OSAS.

	Basale (n = 8)	Dopo 1 notte di CPAP (n = 8)
PAS 24 h (mmHg)	140 ± 17 (121 - 168)	135 ± 18 (111 - 161) *
PAD 24 h (mmHg)	82 ± 12 (71 - 107)	78 ± 11 (61 - 99)
Variabilità (mmHg)	12 ± 2 (9 - 14)	12 ± 2 (9 - 14)
PAS diurna (mmHg)	141 ± 16 (123 - 169)	137 ± 18 (112 - 164)
PAD diurna (mmHg)	83 ± 12 (70 - 106)	80 ± 10 (66 - 98)
PAS notte (mmHg)	138 ± 19 (115 - 163)	132 ± 20 (109 - 158) *
PAD notte (mmHg)	81 ± 13 (69 - 108)	75 ± 14 (55 - 102)
Profilo pressorio notturno dipper (%)	1 (12.5)	1 (12.5)
Fc 24 ore (bpm)	71 ± 8 (55 - 80)	68 ± 8 (54 - 77)
Fc diurna (bpm)	73 ± 9 (55 - 86)	71 ± 10 (54 - 83)
Fc notte (bpm)	65 ± 6 (54 - 75)	62 ± 5 (52 - 69) *

I dati sono riportati come media ± deviazione standard, come range (minimo- massimo) e, per le variabili categoriche, come numero di pazienti in assoluto ed in percentuale rispetto al totale della popolazione. Gli asterischi si riferiscono alla significatività della differenza fra basale e dopo una notte di trattamento con CPAP (* = p < 0.05 o più).

Tabella 9 Effetti della CPAP sui parametri neuro-umoralì nei pazienti con OSAS.

	AHI < 30 (n = 5)		AHI ≥ 30 (n = 5)	
	Basale	Dopo CPAP	Basale	Dopo CPAP
PRA (ng/ml/min)	1.6 ± 0.8 (0.8 - 2.6)	1.3 ± 0.6 (0.7 - 2.2)	1.7 ± 2.5 (0.1 - 6)	1.4 ± 1.5 (0.2 - 3.8)
ALDO (pg/ml)	49 ± 32 (21- 103)	88 ± 71 (6 - 174)	67 ± 27 (33 - 101)	82 ± 47 (36 - 146)
Catecolamine urinarie (mcg/8h)	8 ± 4 (4 - 13)	11 ± 7 (4 - 22)	18 ± 7 (11 - 27)	15 ± 5 (8 - 22)

I dati sono riportati come media ± deviazione standard e come range (minimo - massimo). Gli asterischi si riferiscono alla significatività della differenza fra i dati in basale e dopo una notte di trattamento con CPAP (* = p < 0.05 o più).

6.4 DISCUSSIONE

Le recenti linee guida sull'ipertensione arteriosa elaborate dalla European Society of Hypertension e dalla European Society of Cardiology includono la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) tra le cause di ipertensione arteriosa secondaria e di ipertensione resistente e raccomandano la ricerca di questa condizione anche per una corretta stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente iperteso (34). E' noto, infatti, che l'OSAS può essere implicata nella progressione del danno cardiovascolare e nella resistenza alle strategie terapeutiche convenzionali attraverso una molteplicità di meccanismi che comprendono l'aumento dell'attività simpatica, la disfunzione endoteliale, lo stress ossidativo, l'infiammazione, l'aumentata aggregabilità piastrinica e le alterazioni metaboliche (*Figura 3*). La ricerca dell'OSAS è importante anche perché, in aggiunta ai provvedimenti atti a risolvere il disturbo del respiro, in prima istanza il calo ponderale, disponiamo oggi della terapia con ventilazione notturna a pressione positiva continua (CPAP) che ha dimostrato di essere efficace nel migliorare il controllo pressorio (62) e nel ridurre il rischio cardiovascolare globale dei pazienti che ne sono portatori (23, 29, 30).

Il nostro studio, pur nella relativa esiguità della casistica che non consente di dare risposte esaustive ai quesiti che ci eravamo proposti, ha messo in luce alcuni dati rilevanti. Il primo riguarda la prevalenza dell'OSAS in una popolazione selezionata unicamente sulla base dell'associazione di ipertensione arteriosa e di criteri clinici suggestivi della sindrome. Ben 13 su 17 dei nostri pazienti, pari al 76%, sono risultati portatori di OSAS e di questi 6 in forma grave, come dimostrato da un AHI > 30 eventi/ora. Questa prevalenza è maggiore di quella osservata in letteratura e compresa fra il 22% ed il 62% (72, 73, 74); tuttavia, è verosimile che al nostro dato abbia contribuito la elevata percentuale di pazienti portatori di fattori favorevoli all'OSAS come il genere maschile, l'obesità, l'elevata circonferenza del collo, il tabagismo attivo ed il consumo di alcool. Del resto, anche l'analisi delle comorbidità presenti nella nostra casistica conferma l'elevato rischio cardiovascolare globale dei nostri pazienti.

La pressione arteriosa clinica dei pazienti con OSAS era leggermente più alta di quella dei pazienti non OSAS. Questa differenza può essere imputabile all'età più avanzata dei pazienti con OSAS ed alle già citate comorbidità (in particolare la cardiopatia ischemica) che fanno pensare come questi pazienti fossero portatori di alterazioni strutturali dell'apparato cardiovascolare che ben giustificano una pressione di pulsazione più elevata. Questo dato è anche in linea con la frequenza cardiaca "clinica" dei pazienti con OSAS, più bassa di quelli senza OSAS a dispetto del minor uso di betabloccanti.

I valori della pressione arteriosa ottenuti con la registrazione prolungata sono stati, in qualche misura, contraddittori di quelli clinici, in quanto sono risultati significativamente più elevati sia per la sistolica che per la diastolica, sia nel periodo diurno che per quello notturno, nei pazienti senza OSAS rispetto a quelli con OSAS. Analoga tendenza si osservava per la frequenza cardiaca. Questa osservazione è di difficile interpretazione per due motivi: il primo è che, di solito, i dati ottenuti con la registrazione prolungata sono più bassi di quelli clinici; il secondo è che, nei pazienti con OSAS, ci si poteva attendere l'effetto pro pressorio delle apnee/ipopnee come segnalato in altri studi (43, 51). Una possibile spiegazione, al di là della scarsa numerosità dei pazienti senza OSAS, è che alcuni di essi possano aver avuto una speciale reazione di allarme alla strumentazione della polisonnografia. Comunque, in accordo con l'ipotesi che il disturbo respiratorio notturno possa avere un effetto sulla pressione arteriosa sta l'osservazione che solo tre dei pazienti OSAS aveva un profilo "dipper" e ben 3 su 10, con indici di apnea/ipopnea grave, avevano addirittura un profilo "reverse dipper", cioè una inversione completa del fisiologico andamento circadiano della pressione. Queste alterazioni del profilo notturno della pressione arteriosa sono state osservate da altri ricercatori negli ipertesi con OSAS (47) e si associano ad un rischio aggiuntivo di mortalità cardiovascolare del 20% (45). Particolare interessante, il diminuito declino notturno della pressione rappresenta un fattore di rischio indipendente dal carico pressorio globale delle 24 ore (45).

L'elevata prevalenza di profilo "non dipper" o "reverse dipper" in pazienti con OSAS è coerente con l'osservazione che in questi pazienti, e soprattutto nei 6 con la forma più grave, vi fosse un significativo incremento della escrezione di catecolamine urinarie nelle ore notturne, espressione dell'attivazione simpatica elicitata dalla condizione di transitoria ipossia. E' anche verosimile che la tecnica utilizzata per la misurazione del tono simpatico, in questo caso le catecolamine urinarie, richieda una stimolazione particolarmente marcata per essere quantificabile in misura significativamente maggiore.

Nei pazienti con OSAS, indipendentemente dalla gravità, anche l'attività reninica plasmatica (PRA) era più elevata che nei pazienti senza OSAS. Questo dato è in accordo con quello di altri ricercatori (51) ed è ben in linea con l'aumento dell'attività simpatica in quanto è noto che la secrezione reninica è in larga misura regolata dalle catecolamine circolanti e dai nervi simpatici renali. E' possibile che l'incremento della PRA appaia meno marcato di quanto ci si potrebbe attendere semplicemente per effetto del disegno dello studio che prevedeva il prelievo per il dosaggio della renina in posizione supina e nelle ore precedenti il sonno e, quindi, prima dell'attivazione simpatica indotta dall'OSAS.

Contrariamente alla PRA, non abbiamo osservato un trend verso un aumentato livello di aldosterone plasmatico nei pazienti con OSAS rispetto a quelli senza OSAS. I risultati degli studi condotti sull'aldosterone nell'OSAS non sono univoci (50, 51, 52) e fanno propendere per una relazione fra i livelli dell'ormone e la gravità della sindrome (52). A rendere particolarmente intricata l'interpretazione dei dati relativi all'aldosterone contribuisce il fatto che questo ormone è regolato, oltre che dal sistema renina-angiotensina, dal potassio e dall'ACTH, entrambi fattori che possono essere influenzati dall'OSAS. Infine, si deve considerare che la maggioranza di questi pazienti, ben 11 su 13 erano in trattamento con farmaci (ACE-inibitori e sartani) che possono ridurre la secrezione dell'aldosterone angiotensino mediata.

L'applicazione della ventilazione notturna a pressione positiva è una tecnica sperimentata ed efficace per il trattamento dell'OSAS (74) e, anche nel nostro studio, ha indotto una marcata e significativa riduzione dell'indice AHI e della durata dei tempi di desaturazione. L'entità degli effetti antipertensivi di questa procedura sono riportati nell'ordine di circa 2 mmHg sia per la sistolica che per la diastolica senza differenze significative per il periodo diurno e notturno (62). Nel nostro studio la riduzione della pressione è stata leggermente maggiore, con un calo nelle 24 ore rispettivamente di 4 e 5 mmHg per la sistolica e la diastolica e questo decremento medio, per entrambi i parametri, risultava da un più marcato e significativo calo nel periodo notturno che in quello diurno. E' verosimile che la maggior risposta pressoria rispetto al dato della letteratura sia dipesa dall'applicazione della CPAP in misura (8 cmH₂O di pressione) decisamente terapeutica (75). Che il meccanismo responsabile della riduzione pressoria sia stata la riduzione dell'iperattività simpatica stimolata dall'OSAS sembra suggerito dalla significativa riduzione della frequenza cardiaca che si è manifestata di più nelle ore notturne. Non si sono osservate, invece, significative modificazioni dell'escrezione delle catecolamine urinarie, dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone in contrasto con quanto osservato da altri (51, 67, 76). E' possibile tuttavia che questa discrepanza sia dovuta al disegno di questi studi che, diversamente dal nostro, prevedevano la rivalutazione degli effetti della CPAP settimane o mesi dopo l'inizio del trattamento.

6.5 CONCLUSIONI

Il nostro studio ha dimostrato che in una piccola coorte di pazienti ipertesi selezionati sulla base dei segni clinici la prevalenza della sindrome delle apnee ostruttive notturne è alta (76%) e spesso si manifesta in forma grave. Questa condizione si associa a fattori favorevoli come il genere maschile, l'obesità, l'aumento della circonferenza del collo, il tabagismo e l'alcolismo e a comorbilità come il diabete e la dislipidemia.

I valori di pressione arteriosa sia sistolica che diastolica sono risultati simili nei pazienti con OSAS ed in quelli di controllo senza OSAS. Tuttavia, nella quasi totalità dei pazienti con OSAS vi era un mancato declino della pressione nelle ore notturne associato, nelle forme più gravi, ad un aumento della escrezione delle catecolamine urinarie nelle ore notturne e ad un rialzo anche dell'attività reninica plasmatica. L'incremento di questi fattori umorali rappresenta, verosimilmente, l'espressione dell'aumento dell'attività simpatica indotto dall'OSAS e può contribuire alla creazione del danno cardiovascolare che si osserva in questi pazienti anche indipendentemente dalla pressione arteriosa.

L'applicazione della CPAP a dosi pienamente terapeutiche ha causato, dopo una sola notte di trattamento, una marcata riduzione degli indici di apnea/ipopnea ed un calo della pressione sistolica e diastolica, sia diurna che notturna, nell'ordine di 4-5 mmHg. Questo effetto antipertensivo della CPAP si è manifestato in assenza di chiare riduzioni delle catecolamine urinarie, dell'attività reninica plasmatica e dell'aldosterone, suggerendo l'ipotesi che gli effetti acuti sulla pressione di questa procedura siano indipendenti da questi fattori.

ALLEGATO 1

EPWORTH SLEEPINESS SCALE

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo.
Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi ad immaginare come si sentirebbe.

Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto ad ogni situazione:

- 0 = non mi addormento mai
- 1 = ho qualche probabilità di addormentarmi
- 2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi
- 3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

Situazioni

- a. Seduto mentre leggo _____
- b. Guardando la TV _____
- c. Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza) _____
- d. Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta _____
- e. Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione _____
- f. Seduto mentre parlo con qualcuno _____
- g. Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza aver bevuto alcoolici _____
- h. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico _____
- SOMMA** _____

RISULTATO

- somma < 12 = soggetto con normale sonnolenza diurna;
- somma 12-14 = soggetto con ipersonnolenza diurna (probabile OSAS lieve)
- somma >14 = soggetto con importante ipersonnolenza diurna (probabile OSAS grave)

Tratto da: Vignatelli L, Plazzi G, Barbato A, Ferini-Strambi L, Manni R, Pompei F et al. Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. Neurol Sci. 2003; 23: 295-300.

7) BIBLIOGRAFIA

- 1) Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.
- 2) Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007; 132: 325-346.
- 3) Murray WJ. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
- 4) Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360: 237-245.
- 5) Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290:1906-1914.
- 6) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
- 7) Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.
- 8) Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.
- 9) Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003; 289: 2230-2237.
- 10) Wolker R, Abu SM, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea and hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067-1074.
- 11) Mohsenin V and Culebras A. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. Editorial comment: balancing sleep and breathing. *Stroke* 2001; 32: 1271-1278.
- 12) Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996. 101: 251-256.

- 13) Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659-663.
- 14) Riha RL, Gislason T, Diefenbach K. The phenotype and genotype of adult obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2009; 33: 646–655.
- 15) Çelen YT and Peker Y. Cardiovascular consequences of sleep apnea: II- Cardiovascular mechanisms. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 168-175.
- 16) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
- 17) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 2149-2153.
- 18) Drummond M, Winck J, Guimarães J, Santos AC, Almeida J, Marques J. Long- term effect of autoadjusting positive airway pressure on C-reactive protein and interleukin-6 in men with obstructive sleep apnoea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 577-584.
- 19) Steiner S, Jax T, Evers S, Hennersdorf M, Schwalen A, Strauer BE. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. *Cardiology* 2005; 104: 92-96.
- 20) Cross MD , Mills NL, Al-Abri M, Riha R, Vennelle M, Mackay TW et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax* 2008; 63: 578-583.
- 21) Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005. 172: 625-630.
- 22) Kato M, Adachi T, Koshino Y, SomersVK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circ J* 2009; 73: 1363-1370.
- 23) Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596-602.
- 24) Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1341-1345.

- 25) Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008; 133: 927-933.
- 26) Bradley TD. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992; 13: 459-479.
- 27) Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2003; 124: 594-601.
- 28) Tuğcu A, Güzel D, Yıldırım Türk O, Aytekin S. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension. *Cardiology* 2009; 113: 184-192.
- 29) Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348: 1233-1234.
- 30) Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594.
- 31) Gami AS, Hodge DO, Herges M, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-571.
- 32) Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353: 2034-2041.
- 33) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2571.
- 34) Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.

- 35) Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002; 57: 602-607.
- 36) Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
- 37) Nieto FJ, Young T, Lind B, Shahar E, Samet JM, Redline S et al. Sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.
- 38) Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension. Importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the sleep heart health study. *Circulation* 2005; 111: 614-621.
- 39) Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ for the Sleep Heart Health Study Group. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep* 2008; 31: 1127-1132.
- 40) Weiss WJ, Liu Y, Huang J. Physiological basis for a casual relationship of obstructive sleep apnoea to hypertension. *Exp Physiol* 2007; 92; 21-26.
- 41) Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003; 26: 15-19.
- 42) Narkiewicz K, van de Borne P, Montano N, Dyken M, Phillips B, Somers V. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97: 943-945.
- 43) Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897-1904.
- 44) Baguet J, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005; 23:521–527.
- 45) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals

- with and without high 24-hour blood pressure: the Oashama study. *J Hyper* 2002; 20: 2183-2189.
- 46) Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 611-616.
- 47) Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996; 19: 382-87.
- 48) Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumruslers C, Logan G, Lazarescu A, Qian I, Bradley T. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea *J Hypertens* 2009; 27:1439-1445.
- 49) Sukhija R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Maguire GP, Ahn C et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in persons with and without obstructive sleep apnea. *Cardiol Rev* 2006; 14: 170-172.
- 50) Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, Phillips BG, Adachi T, Schwartz GL et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone. *Sleep* 2009;32: 1589-1592.
- 51) Møller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16: 274-280.
- 52) Pratt-Ubunama M, Nishizaka M, Boedefeld R, Cofield S, Harding S, Calhoun D. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453-459.
- 53) Follenius M, Krieger J, Krauth MO, Sforza F, Brandenberger G. obstructive sleep apnea treatment: periheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* 1991; 14: 211-217.
- 54) Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 2007; 20:44-52.
- 55) Maillard D, Fineyre F, Dreyfuss D, Djedaini K, Blanchet F, Paycha F et al. Pressure-heart rate responses to a-adrenergic stimulation and hormonal regulation in normotensive patients with obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 1997; 10: 24-31.
- 56) Gjørup H, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Increased nocturnal sodium excretion in obstructive sleep apnoea. Relation to nocturnal change in diastolic blood pressure. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 11-21.

- 57) Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, Mirabella A, Bonanno A, Bonsignore MR. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103: 722-727.
- 58) Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th edition, 2008.
- 59) Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H, Akahoshi T, Kosaka N, Horie T. Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 1998; 37: 1009-1013.
- 60) Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Tageldin MA, Boman G. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153-161.
- 61) Makino S, Handa H, Suzukawa K, Fujiwara M, Nakamura M, Muraoka S et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2006; 6: 12-19.
- 62) Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertens* 2007; 50: 417-423.
- 63) Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, Almeida-Gonzalez C. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest* 2006; 129: 1459-1467.
- 64) Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, Grilo-Reina A, Lima-Alvarez J, Benitez MA, Almeida-Gonzalez C. Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 1847-1852.
- 65) Becker H, Jerrentrup A, Oloch T, Psych D, Grote L, Penzel T et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68-73.
- 66) Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS, Leuenberger UA. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2007; 131: 1406-1413.

- 67) Noda A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension Res* 2007; 30: 669-676.
- 68) Logan A, Tkacova R, Perlikowski S, Leung R, Tisler A, Floras J, Bradley T. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21: 241-247.
- 69) Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2003; 124: 594-601.
- 70) Linee Guida di Procedura Diagnostica nella Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno dell'Adulto, <http://www.sonnomed.it/linee>
- 71) Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103: 190-195.
- 72) Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373-376.
- 73) Williams AJ, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney JL, Santiago S. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1019-1022.
- 74) Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2007; 356: 1751-1758.
- 75) Pepperell JCT, Ramdassingh-Daw S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJO. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2001; 359: 204-210.
- 76) Saarelainen S, Hasan J, Siitonen S, Seppala E. Effect of nasal CPAP treatment on plasma volume, aldosterone and 24-h blood pressure in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1996; 5: 181-185.