



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Medicina e Odontoiatria

**Dottorato di Ricerca in Tecnologie Innovative nelle Malattie dello Scheletro, della Cute
del Distretto oro-craniofacciale**

La Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno

Studio Osservazionale Multicentrico in un campione affetto da comorbidità

**valutazione delle correlazioni tra parametri occlusali, antropometrici ed
otorinolaringoiatrici con la gravità dell'OSAS.**

Relatore: Prof.ssa Valeria Luzzi

Dottorando: Dott.ssa Mariana Guaragna

Sommario

Introduzione	5
Capitolo 1: Inquadramento epidemiologico e stato dell'arte dell'OSAS	8
1.1 Fisiopatologia.....	11
1.2 I fattori di rischio dell'OSAS.....	17
1.3 La diagnosi dell'OSAS.....	22
1.4 Il trattamento dell'OSAS	24
Capitolo 2: Il progetto SLeep@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea: un'epidemia silenziosa.....	29
2.1 Il protocollo clinico e l'approvazione del comitato etico.....	31
2.2 Programmazione dell'attività iniziale del progetto: Il kick-off meeting.....	32
2.3 Realizzazione dello strumento clinico anamnestico	34
2.4 La fase di pre-test	41
2.4.1 La validazione dello strumento di indagine clinico anamnestico	41
2.4.2 Valutazione delle criticità dello strumento di indagine	41
2.5 Stesura del manuale guida.....	43
2.6 Elaborazione digitalizzata del database nella formulazione di un documento perfezionato di file Excel.....	44
2.7 L'attività di reclutamento.....	45
Capitolo 3: Aspetti odontoiatrici e severità dell'OSAS.....	46
3.1 Fattori predisponenti maxillo facciali	46
3.2 Il ruolo dell'Odontoiatra	47
Capitolo 4: Valutazione delle correlazioni tra parametri occlusali ed antropometrici e otorino laringoiatrici con la gravità dell'OSAS.....	49
4.1 Materiali e metodi	51
4.2 Analisi statistica.....	54
4.3. Analisi descrittiva	54
4.4 Analisi delle associazioni	57
Capitolo 5: Discussione	74
Conclusioni:	80

Mi è doveroso dedicare questo spazio del mio elaborato alle per le persone che hanno contribuito, con il loro instancabile supporto, alla realizzazione dello stesso.

Un ringraziamento speciale alla mia relatrice, prof.ssa Valeria Luzzi, per la sua immensa pazienza, per i suoi indispensabili consigli e per le conoscenze trasmesse durante tutto il percorso di stesura dell'elaborato.

Ringrazio sentitamente la dott.ssa Agnese Martini per la sua disponibilità e per avermi fornito materiale utile alla stesura di questo elaborato.

Ringrazio la mia famiglia, mio marito e mio figlio per il supporto morale soprattutto nei momenti di sconforto.

Un ringraziamento ai miei colleghi per essermi stati accanto in questo periodo intenso.

Introduzione

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome o OSAS) è un grave problema di salute che impatta notevolmente sulla qualità di vita di chi ne soffre e la cui importanza sta emergendo solo negli ultimi anni. Il piano d'Azione Globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili (2013---2020) definisce tra i 9 obiettivi globali la riduzione relativa del 25% della mortalità precoce dovuta a malattie croniche entro il 2025.

L'OSAS è una patologia cronica con importanti implicazioni economiche e sociali, ad elevata prevalenza, spesso sotto diagnosticata e sotto trattata.

Il 12 Maggio 2016 è stato approvato in conferenza Stato Regioni il documento “La Sindrome delle Apnee ostruttive del sonno”, al fine di proporre, attraverso un approccio multidisciplinare, una strategia finalizzata alla prevenzione ottimale dell'OSAS e al controllo delle sue comorbilità, suggerendo la necessità di promuovere azioni preventive in grado di ridurre i rischi associati e di realizzare una diagnosi precoce per consentire un tempestivo intervento terapeutico.

Questo elaborato di tesi ha avuto come obiettivo principale la ricerca della prevalenza dell'OSAS nella popolazione generale e nella popolazione lavorativa a rischio di incidentalità e di infortuni. Lo studio nasce nel 2018 dalla sinergia tra Sapienza Università di Roma e l'Istituto Nazionale per gli Infortuni e Assicurazioni sul Lavoro (INAIL)

nell'ambito del progetto BRIC dal titolo: "SLeeP@SA: salute sul lavoro e prevenzione delle obstructive sleep apnea: un'epidemia silenziosa".

Nel primo capitolo sono descritte tutte le generalità riguardo la patologia OSAS quali l'epidemiologia, fisiopatologia, i fattori di rischio, diagnosi e trattamento.

Nel secondo capitolo l'argomento trattato è la nascita e lo svolgimento del progetto articolato nelle sue diverse fasi ovvero gli obiettivi, la strutturazione dell'attività di ricerca di natura multicentrica, la formulazione del questionario, l'elaborazione del database atto alla raccolta dei dati, le metodologie della raccolta dei dati partendo dalla fase di pretest e la fase di raccolta vera e propria.

Il terzo capitolo è dedicato ai fattori odontoiatrici con il ruolo dell'odontoiatra come sentinella epidemiologica.

Nel quarto capitolo è descritta l'analisi dei dati basata sulla terza sezione del questionario relativa agli aspetti odontoiatrici, antropometrici e otorinolaringoiatrici correlati alla gravità dell'OSAS.

Capitolo 1: Inquadramento epidemiologico e stato dell'arte dell'OSAS

I Disturbi respiratori del sonno (DRS) sono una sindrome da disfunzione delle alte vie respiratorie che vanno dal russamento primario alle apnee notturne e sono caratterizzate da russamento, aumento dello sforzo respiratorio e collassabilità delle vie aeree superiori. Le apnee rientrano in un quadro patologico che può essere di causa centrale, ovvero causata da delle condizioni eterogenee che alterano lo stimolo respiratorio, di origine ostruttiva (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS), laddove la causa è da ricercarsi in un'ostruzione totale o parziale delle vie aeree superiori, e mista. L'OSAS, è una patologia che rappresenta un'importante causa di mortalità e morbilità tra la popolazione generale ¹ e che comporta, se non prontamente diagnosticata, delle gravi implicazioni sociali ed economiche. Guilleminault nel 1996 definisce l'OSAS come una combinazione di Sintomi clinici e di evidenza di Apnea Ostruttiva. Questa rappresenta la forma clinica più severa dei disturbi respiratori del sonno (DRS/SBD) che racchiudono una serie di condizioni potenzialmente patologiche, caratterizzate da respirazione anormale durante il sonno associata al restringimento o all'ostruzione delle vie aeree superiori ^{2, 3}.

La patologia OSAS è ad oggi in costante aumento nelle società occidentali e nei paesi in via di sviluppo. Comparando i dati di prevalenza di questa patologia nel tempo, si può osservare come sia aumentata. Lo studio di Young del 1993, pubblicato sul New England Journal of Medicine, è una pietra miliare nella valutazione epidemiologica della prevalenza

delle OSAS nella popolazione adulta nei paesi sviluppati: è stato condotto effettuando esami polisonnografici in un laboratorio del sonno con staging delle varie fasi del sonno nREM e REM, su 600 soggetti di diverse fasce di età, dai giovani adulti fino ad oltre settant'anni. Si è potuto osservare che la prevalenza dell'OSAS di grado severo, intesa come alterazione degli indici di apnee maggiori di 15 fasi/ora e sintomatologia correlata, era stimata intorno al 2% nelle donne e al 4% negli uomini, con polisonnografie positive (AHI > 5) rispettivamente nel 9% e nel 27%. I parametri di gravità utilizzati nel 1993 oggi non sarebbero riproducibili visto che solo i valori di AHI sopra 30 vengono attualmente considerati come gravi, con indicazione al trattamento con CPAP, mentre valori inferiori, in assenza di comorbidità cardio-vascolari, probabilmente non giustificano la spesa sanitaria legata ai costi della terapia dell'OSAS [4](#)

Dallo studio americano del 2008, Winsconsin sleep Cohort study, si evidenzia come la prevalenza veniva stimata intorno al 24 % negli uomini e al 9 % nelle donne di età compresa tra i 30 e i 60 anni;[7](#). Continuando, lo studio del 2013 condotto da *Peppard* [5](#) ha mostrato che su 1520 partecipanti di età compresa tra 30-70 anni, il 33,9% erano uomini di cui il 43,2% era sopra i 50 anni. Il campione presentava almeno un $AHI \geq 5$, la metà di questi aveva sonnolenza diurna mentre il 13% riportava un $AHI \geq 15$. Più recentemente, la letteratura sull'epidemiologia europea dell'OSAS si è arricchita del robusto studio "HypnoLaus", pubblicato sul Lancet nel 2015, condotto su un ampio campione di popolazione svizzera con più di 2000 soggetti reclutati e stratificati per età, sesso, fattori antropometrici, etilismo/tabagismo e le più frequenti comorbilità quali roncopia, diabete, ipertensione e sindrome metabolica, e sottoposti a polisonnografia. I risultati dell'HypnoLaus hanno

dimostrato preoccupanti dati di prevalenza di OSA moderato, confermando la già nota differenza di genere, con il 49,7% degli uomini contro il 23,4% delle donne esaminate (differenza più pronunciata nella fascia di età oltre i 60 anni). Tali cifre costituiscono un serio problema sociosanitario, con la necessità di estendere lo screening dei disturbi respiratori durante il sonno nei soggetti a rischio cardiovascolare ⁶

Nel 2013, il "SAVE trial" condotto reclutando un ampio campione di 2717 pazienti tra i 45 e i 75 anni con un OSA moderato/severo e affetti da patologia cerebro e cardiovascolare, ha mostrato come l'aggiunta della terapia con CPAP (terapia di elezione nei pazienti affetti da OSAS) migliorasse la terapia medica della patologia nei pazienti che ne facevano uso rispetto a quelli che non la utilizzavano. ⁷

Di questi pazienti però, solo una piccola percentuale faceva un uso corretto della CPAP, ovvero utilizzandola correttamente tutta la notte arrivando alla copertura delle fasi REM del sonno. La maggior parte dei pazienti, invece, la utilizzava per le prime ore del sonno oppure avevano interrotto il trattamento. Questo dato è fondamentale perché suggerisce l'importanza delle terapie alternative come gli avanzatori mandibolari, la terapia posizionale, farmacologica e chirurgica. Lo studio di Heinzer del 2015 su un ampio gruppo di cittadini svizzeri (2121 persone di 40-85 anni) ha riportato una prevalenza di OSA moderata-grave ($AHI \geq 15$) del 49,7% negli uomini e del 23,4% nelle donne. Concludendo, uno studio pubblicato su Lancet nel 2019, mette a confronto 17 studi epidemiologici di prevalenza di 16 Paesi diversi, dove si è visto un incremento di questo dato, la prevalenza della malattia si stima intorno a 936 milioni di soggetti tra i 30 e i 69 anni affetti di grado

lieve-moderato e 425 milioni tra i 30 e i 69 anni con OSAS grave. ⁸ Nonostante quanto emerge da questi dati, l'OSAS rimane una patologia ampiamente sommersa tra la popolazione generale, sottostimata e sottotrattata. Attraverso una revisione della letteratura condotta dal CERGAS dell'Università Bocconi di Milano, emerge che il 27% della popolazione adulta italiana è affetta da OSAS moderato/grave, di questi il 65% sono uomini. L'associazione Italiana Apnoici, invece, suggerisce una stima di 460.000 pazienti a cui è stato diagnosticato un OSAS moderato/grave (4% prevalenza stimata) e 230.000 di questi, sono stati trattati con CPAP. I dati che emergono suggeriscono che in Italia non vengono effettuati sufficienti esami diagnostici, dovuto probabilmente alla sottostima del quadro sintomatologico del paziente, facendo, quindi, rimanere sommersa un'ampia fetta di popolazione che ad oggi rimane a rischio di sviluppare le varie comorbilità associate all'OSAS.

1.1 Fisiopatologia

Il sonno può essere definito come una condizione di riposo caratterizzato dall'assenza totale o parziale dello stato di coscienza. È un processo fisiologico che influenza quantitativamente e qualitativamente la salute generale dell'individuo e la cui deprivazione rientra tra i fattori di rischio principali di alcune patologie sistemiche. Si stima che durante il corso della vita, un individuo adulto sano, passi circa un terzo del proprio tempo dormendo e questo è fondamentale affinché il sonno possa esplicare le proprie funzioni omeostatiche. Oltre a questo aspetto di natura quantitativa, però, esistono dei fattori che possono influenzare

qualitativamente la sua efficacia alterando le sue condizioni al momento dell'addormentamento, come ad esempio, la temperatura della stanza, la luce, i rumori, gli impegni sociali e personali.

Da qui deriva l'importanza dell'attenzione all'igiene del sonno e della sua struttura madre, le cui alterazioni possono portare ad alterazioni cognitivo-comportamentali secondarie, a privazione di sonno o a sonno scarsamente ristoratore. Questo dato è da tenere in considerazione nel momento in cui ci si approccia ai disturbi respiratori del sonno, in cui è spesso difficile una diagnosi differenziale tra le alterazioni del ritmo sonno-veglia e quelle secondarie alle pause respiratorie ed ai fenomeni ad esse associati. Tra i disturbi del sonno il principale è l'insonnia, intesa come una condizione di insoddisfazione legata alla qualità o alla quantità del sonno, ma si possono considerare come patologici molti altri disturbi come la parasonnia ed altre parafunzioni che si manifestano nella fase di induzione del sonno, l'ipersonnia o l'eccessiva sonnolenza diurna, i disturbi del movimento tronco-arti come la sindrome delle gambe senza riposo, i disordini del ritmo circadiano ed i disturbi di tipo respiratorio del sonno, tra cui: roncopatie che spesso rappresentano il campanello d'allarme, la sindrome UARS, la sindrome della morte in culla, la sindrome di Pickwick e soprattutto la sindrome delle apnee notturne.

L'apnea ostruttiva del sonno è una patologia che ad oggi rimane ampiamente sommersa e non diagnosticata. È causata dal collasso totale o parziale delle vie aeree superiori durante il sonno, ciò comporta un'interruzione respiratoria definita come periodo di apnea se superiore a 10 secondi o periodo di ipopnea se inferiore a 10 secondi, seguita da ipossia ed

attivazione simpatica in direzione dei vasi sanguigni periferici, ⁹ al termine di questi eventi, si verifica un aumento della pressione sanguigna, del ritmo del polso e della riossigenazione, nonché il rilascio di fattori infiammatori. L'apnea ostruttiva del sonno può essere di tipo parziale o totale con persistenza dei movimenti della parete toracica. È caratterizzata dalla presenza di 5–15 episodi di apnea/ipopnea per ora di sonno se di grado lieve, 15–30 se di grado moderato e > di 30 se di grado severo. Forme meno gravi che non causano una desaturazione di ossigeno comprendono: roncopatia, resistenza delle vie aeree superiori al flusso aereo che provoca un'inspirazione rumorosa ma senza risvegli e la sindrome da resistenza delle vie aeree superiori caratterizzata da roncopatia in crescendo determinata da risvegli correlati allo sforzo respiratorio (respiratory effort-related arousals, RERA). Il meccanismo eziopatogenetico delle apnee ostruttive del sonno è da ricercarsi in diversi fattori che concorrono a creare una condizione di ipoventilazione quali: l'ipotonia fisiologica dei muscoli della faringe, l'avanzamento della lingua durante l'inspirazione, l'iposensibilità fisiologica dei chemorecettori deputati alla omeostasi dei gas ematici.

Volgendo, poi, lo sguardo verso il meccanismo fisiopatologico del distretto orofacciale che causa il restringimento delle vie aeree superiori, questo, è da ricercarsi principalmente nell'ipotonia dei muscoli della faringe insieme all'aumento delle resistenze nasali. Questi fattori causano una serie di conseguenze come la diminuzione del flusso aereo, la diminuzione dello scambio dei gas ematici, episodi di ipossia e ipercapnia, l'aumento dell'attività respiratoria e un maggiore dispendio energetico.

Tutto questo si traduce in evidenti sforzi respiratori, da parte del soggetto, per vincere l'ostruzione delle vie aeree superiori, riduzione degli scambi gassosi, alterazione della normale architettura del sonno e risvegli completi o parziali. Questi fattori possono interagire per causare la sintomatologia caratteristica che comprende ipossia, ipercapnia e frammentazione del sonno. Un tracciato polisonnografico tipico dell'OSAS permette la visualizzazione di frequenti interruzioni del respiro, registrate da un sensore di flusso aereo rilevato mediante una cannula oro-nasale. Come conseguenza di questi meccanismi, hanno origine delle desaturazioni ossiemoglobiniche responsabili dei microrisvegli, detti "arousal", tipici degli episodi di apnea di cui il paziente, spesso, non ne ha percezione trattandosi di un meccanismo fisiologico corticale innescato per ripristinare la pervietà delle vie aeree e dunque la normale respirazione. Questo meccanismo è apprezzabile nella traccia elettroencefalografica, che ci permette inoltre di studiare le diverse fasi del sonno.

Gli episodi di apnea di origine ostruttiva sono caratterizzati da sforzi inspiratori inefficaci a glottide chiusa, con la successiva ripartenza del respiro e comportano una serie di effetti emodinamici che possono culminare in eventi cardiovascolari ¹⁰ Con l'iperattivazione corticale durante il sonno, si verifica un incremento dei valori di catecolamine. Gli sforzi inspiratori inefficaci determinano una brusca negativizzazione della pressione intratoracica, da ciò ne deriva una compromissione emodinamica cardiovascolare associata a sindrome coronarica acuta, ipertensione arteriosa sistemica, fibrillazione atriale e tachiaritmie sopra-ventricolari¹¹ Sono inoltre ampiamente descritti in letteratura gli effetti metabolici dell'OSAS, come l'insulino-resistenza e il diabete mellito, intimamente associati al meccanismo dell'ipossia intermittente che innesca stress ossidativo e danno endoteliale

12. Queste condizioni di ipossia intermittente ed ipercapnia cronica, se protratte nel tempo, possono avere degli effetti negativi anche al livello cerebrale. È stato dimostrato, infatti, come questi fattori siano correlati ad un aumentato rischio di eventi ischemici, ad alterazione della capacità di concentrazione, a calo della memoria ed in generale ad alterazioni della capacità cognitiva del soggetto¹³. Tutti questi effetti si riscontrano soprattutto nei casi di OSAS di severa entità, in cui gli eventi ostruttivi sono molto frequenti e duraturi soprattutto nei soggetti obesi che presentano un aumento della Circonferenza del collo e nei soggetti che in stato di veglia, hanno una maggiore resistenza delle vie aeree superiori o che presentano ipertrofia adenotonsillare. Difatti, in fase di diagnosi è molto importante indagare quella che è la struttura primaria del sonno senza tralasciare tutti i disturbi respiratori del sonno di cui l'OSAS ne rappresenta solo una parte.

Un altro aspetto spesso associato all' OSAS è la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) nella quale è frequente osservare, nelle fasi avanzate della malattia, una condizione di ipoventilazione alveolare con comparsa di ipossia ed ipercapnia di giorno, con una conseguente e possibile acidosi respiratoria. Laddove sussista una sovrapposizione ("overlap syndrome") della patologia OSAS e della BPCO, il rischio cardio-vascolare ed infiammatorio, aumenta esponenzialmente soprattutto per eventi ischemici e di aritmie in quei soggetti già affetti da patologie cardio-vascolari. Questi dati suggeriscono la necessità di un'anamnesi sistemica del paziente affetto da DRS, per inquadrarne il fenotipo e stratificarne il rischio ¹⁴. In uno studio molto interessante, pubblicato da Eckert e collaboratori nel 2013 sull'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, gli autori hanno individuato tre fenotipi dell'OSAS: la malformazione anatomica,

l'aumentata collassabilità delle vie aeree superiori e l'elevato "loop-gain" (un meccanismo di feedback di un sistema di controllo e si esplica con il rapporto tra risposta e stimolo).

Questi tre fenotipi diversi devono necessariamente essere trattati con degli approcci terapeutici differenti e quindi è bene riconoscerli al fine di individualizzarne la terapia. 15

Come dimostrato ampiamente dalla letteratura, le alterazioni anatomiche possono predisporre allo sviluppo delle apnee ostruttive notturne. Ad esempio, nel caso di soggetti con micrognazia severa, è indicata la terapia chirurgica maxillo-facciale e, spesso è necessaria, prima dell'intervento una tracheotomia per bypassare l'intero distretto delle vie aeree superiori, sede dell'ostacolo anatomico. La collassabilità della faringe è variabile da un individuo all'altro a causa del diverso tono muscolare e delle eventuali alterazioni morfo-funzionali associate.

Il "loop-gain" è il sistema di risposta del "drive respiratorio" corticale agli episodi apnoici ed alle conseguenti condizioni di ipossia ed ipercapnia 16 17. Un basso "loop-gain" è contraddistinto da onde corticali "morbide" che accompagnano l'episodio di apnea fino ad esaurirsi spontaneamente. Al contrario, un elevato "loop-gain" è caratterizzato da risposte particolarmente esagerate in grado di innescare un meccanismo di rientro o "loop". A seguito dell'episodio di apnea si instaura una serie di atti respiratori violenti con conseguente ipocapnia che predispone all'insorgenza di un ulteriore episodio di apnea e una nuova condizione di iperventilazione paradossa.

1.2 I fattori di rischio dell'OSAS

Oltre a quanto emerge dai dati epidemiologici, è senza dubbio di primaria importanza conoscere quelli che sono i fattori di rischio che predispongono maggiormente a questa patologia. Questi sono età, genere, consumo di alcol e tabacco, parametri antropometrici come obesità e Circonferenza del collo che sono associate ad una maggiore collassabilità delle vie aeree superiori laddove le adiposità localizzate restringono lo spazio orofaringeo, e fattori cranio-maxillo-facciali scheletrici, come mandibola retroposta e micrognazia mandibolare, e alterazioni dei tessuti molli come ingrossamento della base della lingua e tonsille prominenti, spesse pareti faringee laterali e cuscinetti adiposi parafaringei laterali che influenzano la respirazione [18](#).

Andando più nel dettaglio della lettura dei dati epidemiologici strettamente correlati ai fattori sistemici predisponenti, che sono proprio quelli associati a quella fetta di popolazione ad oggi misconosciuta nella diagnosi di OSAS, è importante il sopracitato lavoro di HypnoLaus risalente al 2015 che viene condotto su un ampio campione di popolazione svizzera con di più di 2000 soggetti affetti rispettivamente da patologie quali diabete, ipertensione e sindrome metabolica. Lo studio sottolinea come non solo vi sia una differenza di genere sulla prevalenza dell'OSAS laddove il sesso maschile risulta maggiormente affetto, esattamente il 49,7% degli uomini contro il 23,4% del sesso femminile e rileva come questa differenza è più pronunciata nella fascia di età oltre i 60 anni. [19](#)

	Total (n=2121)	Men (n=1024)	Women (n=1097)	p value*
Age (years)	57 (49-68)	56 (49-67)	58 (50-69)	0.0263
≥40 to <60	1219 (57%)	613 (60%)	606 (55%)	..
≥60	902 (43%)	411 (40%)	491 (45%)	..
BMI (kg/m ²)	25.6 (4.1)	26.2 (3.7)	25.1 (4.6)	<0.0001
Neck circumference (cm)	36.9 (3.9)	39.8 (2.8)	34.1 (2.4)	<0.0001
Waist-to-hip ratio	0.92 (0.07)	0.96 (0.06)	0.88 (0.06)	<0.0001
Alcohol use	560 (26%)	325 (32%)	235 (21%)	<0.0001
Smoking	1210 (57%)	654 (64%)	556 (51%)	<0.0001
Snoring	1164 (55%)	678 (66%)	486 (44%)	<0.0001
Hypertension	877 (41%)	497 (49%)	380 (35%)	<0.0001
Diabetes	212 (10%)	145 (14%)	67 (6%)	<0.0001
Metabolic syndrome	641 (30%)	366 (36%)	275 (25%)	<0.0001

Tabella 1: Studio HypnoLaus sulla prevalenza delle patologie associate ai Disturbi Respiratori del Sonno valutata attraverso l'indice AIH.

L'obesità però rimane il fattore di rischio principale nello sviluppo di questa patologia e ciò trova spiegazione nelle alterazioni anatomiche che predispongono all'ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, determinate dall'aumento dell'adiposità del corpo e intorno alla faringe. Sin dai primi anni duemila l'attenzione della ricerca scientifica si è rivolta a trovare i meccanismi che potessero mettere in relazione tra loro la sindrome delle apnee ostruttive del sonno, l'obesità e le patologie cardiovascolari. Come si può evincere dalla review di Wolk et al²⁰. molte alterazioni infiammatorie ed endocrino-metaboliche sono comuni alle tre condizioni: disfunzione endoteliale, alterazione del baroriflesso, uno stato di infiammazione sistemica, iperleptinemia, aumento dell'attività simpatica, alterazione della funzionalità renale, alterazione del sistema renina-angiotensina, stress ossidativo e insulino resistenza. Alcune di queste alterazioni sono alla base della sindrome metabolica. Si stima che almeno 300000 morti all'anno sono dovute direttamente all'obesità

e/o alle comorbidità ad essa associate come l'OSAS e le patologie cardiovascolari, anche se circa il 30–40% dei soggetti con OSAS non sono obesi. Un micidiale link tra obesità, insulino resistenza e disturbi del sonno è alla base di numerose patologie cardiovascolari. Diversi studi hanno analizzato l'associazione dell'OSA con l'obesità e l'aumento di qualsiasi misura dell'habitus corporeo, come l'indice di massa corporea (dall'inglese Body Mass Index: BMI), il rapporto vita-fianchi, o la Circonferenza del collo. In particolare, Andrew M. Kim dell'University of Pennsylvania, Philadelphia e i suoi collaboratori hanno condotto uno studio caso controllo per determinare se il grasso della lingua potesse corrispondere all'aumento dell'incidenza dell'OSA negli obesi ²¹La lingua nei soggetti apnoici, rispetto ai controlli, aveva un volume significativamente maggiore e maggiore quantità di grasso alla sua base. I dati dimostravano anche che all'interno della lingua, sia nei soggetti affetti dalla patologia OSAS sia in quelli non affetti, vi erano differenze regionali nella distribuzione del grasso laddove i depositi più abbondanti corrispondevano alla base dell'organo stesso. In conclusione, il volume aumentato della lingua e i suoi depositi di grasso localizzati maggiormente alla sua base nei soggetti affetti da apnea ostruttiva del sonno rispetto al gruppo dei soggetti non affetti poteva essere esplicativo del rapporto tra l'obesità e la patologia OSAS.

Un altro studio condotto da Gasa et al. ²² ha indagato quali potessero essere i fenotipi antropometrici più importanti in una coorte di donne in attesa di sottoporsi ad intervento di chirurgia bariatrica e affette da patologia OSAS. I parametri antropometrici presi in esame sono stati il rapporto della circonferenza della vita con la circonferenza dei fianchi, la Circonferenza del collo, la circonferenza della vita, la circonferenza dell'anca e l'indice di

massa corporea (BMI) e studiati attraverso un sistema di regressione lineare. I risultati suggeriscono che il rapporto vita-fianchi è il miglior parametro antropometrico e che la Circonferenza del collo e la circonferenza della vita offrono una lettura più chiara rispetto al solo indice di massa corporea.

L'OSAS, come dimostrato è una condizione spesso associata all'obesità centrale, ma, negli ultimi anni, diversi studi ne hanno mostrato il potenziale contributo indipendente alle alterazioni metaboliche, tra cui diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica e steatosi epatica non alcolica. Pertanto, lo screening per OSAS deve essere eseguito precocemente nei quadri caratterizzati da più comorbidità, tra cui ipertensione arteriosa, aritmie, infarto miocardico, ictus, obesità, diabete, sindrome metabolica. Quindi l'approccio al soggetto affetto da OSAS deve essere multidisciplinare. Di recente è emerso come l'ipossia intermittente possa essere un fattore di rischio nello sviluppo di neoplasie e come possa incidere negativamente sulle terapie oncologiche al livello di aggressività neoplasica.

Un altro aspetto interessante è la correlazione tra OSAS ed insulinoresistenza. In uno studio di Ip et al. (2002) è emerso che l'OSAS è associata in maniera indipendente all'insulino resistenza. Nei soggetti studiati, nonostante i livelli normali di glicemia, si è notato un progressivo aumento dei valori di insulinemia e del parametro HOMA (indicativo di insulino resistenza nei quadri di obesità e sindrome metabolica) in maniera proporzionale all'aumento della gravità del quadro di OSAS.

Vari studi di quel periodo hanno provato a dimostrare la possibile connessione tra l'ipossia intermittente e l'insulino resistenza. Spiegel et al. (2005)²⁴ ha ipotizzato alcuni meccanismi

possibili: la deprivazione acuta del sonno può causare un aumento dei livelli ematici di glucosio e l'abbassamento di quelli di insulina con conseguente riduzione della tolleranza al glucosio. La deprivazione cronica del sonno, mediante l'aumento dell'insulinemia seppur con valori normali di glucosio, può portare all'insulino resistenza e ad un aumentato rischio di sviluppare diabete di tipo 2.

Un interessante studio multicentrico di coorte The Sleep Heart Health Study (SHHS), ha mostrato la correlazione tra i livelli di insulino resistenza e la gravità dell'ipossia notturna, riaffermando che i disturbi respiratori nel sonno (SDB) sono un fattore di rischio indipendente per intolleranza al glucosio e insulino resistenza e, conseguentemente per il diabete mellito di tipo 2. ²⁴ Persino il russamento è stato messo in relazione allo sviluppo di diabete, poiché ne aumenta il rischio nei soggetti obesi. ²⁵

Si stima che la prevalenza della sindrome metabolica in Europa sia almeno del 15,7% negli uomini e del 14,2% nelle donne (Hu et al., 2004)²⁶ e circa il 35% tra gli obesi. ²⁷. La prevalenza della sindrome metabolica nei pazienti affetti da OSAS è notevolmente più alta con stime che vanno spesso intorno al 60% circa, ma in alcuni studi fino all'80–87% ²⁸.

Pertanto, quando ci si imbatte in un soggetto con sintomi riconducibili a problematiche metaboliche o ad una sindrome metabolica conclamata, dovrebbe essere doveroso indagare a fondo sulla coesistenza di disturbi respiratori del sonno. Lo stesso ragionamento dovrebbe essere applicato anche in quei soggetti che riportano dei quadri clinici di molteplici comorbilità soprattutto cardiovascolari e metaboliche perché è probabile che siano affetti da OSAS o comunque da un altro disturbo respiratorio del sonno. Altrimenti è molto alto il

rischio per un dato soggetto di sviluppare patologie cardiovascolari, cerebrovascolari e metaboliche con tutte le conseguenze fisiche e clinico-sociali che ne possono derivare, conseguenze (ad esempio esiti di un ictus, un pacemaker o terapie polifarmacologiche) che si sarebbero potute evitare o limitare con un migliore inquadramento clinico.

Nell'ambito delle comorbilità associate a questa patologia e focalizzandosi sul nesso causale con le malattie cardiovascolari, l'OSAS è intimamente associato ad alcune patologie come la dissezione aortica, dovuta ai ripetuti e bruschi cambiamenti di pressione transmurali che si ripercuotono sulle pareti dell'aorta ²⁹ l'insufficienza cardiaca, laddove questo effetto è accompagnato da apnea notturna per oltre il 50% dei pazienti ³⁰ e può peggiorarne la prognosi con aumento delle morbilità e mortalità ³¹ aterosclerosi dovuta all'aumento dell'attività fibrinolitica e dei livelli elevati di fibrinogeno, all'aggregazione delle piastrine e all'accumulo di cellule endoteliali. L'apnea ostruttiva, inoltre, è associata a ischemia miocardica silente o sintomatica, eventi coronarici acuti, ictus e attacchi ischemici transitori, aritmia cardiaca e ipertensione polmonare.³²

1.3 La diagnosi dell'OSAS

Nel considerare i disturbi del ciclo sonno/veglia, è importante distinguere quelli che sono primariamente collegati a fattori endogeni, per esempio a disfunzioni del sistema biologico circadiano, da quelli causati da cambiamenti delle condizioni socio-ambientali esterne, in particolare dalle attività lavorative, e da quelli conseguenti a patologie organiche o all'assunzione di sostanze psicotrope. In molti casi le tre condizioni possono essere

variamente associate, per cui il processo diagnostico deve essere in grado di definire, nel modo migliore possibile, il contributo delle diverse componenti e la forza della loro interazione, al fine di indicare le più appropriate strategie terapeutiche e preventive. Per giungere a una diagnosi corretta di OSAS, l'iter clinico richiede l'associazione di una valutazione clinica completa (anamnesi, esame obiettivo) e di polisonnografia notturna.

L'esame obiettivo viene svolto sulla base dell'osservazione del quadro sintomatologico del paziente, somministrando dei questionari (Epworth, STOP-BANG e Berlino) per indagare soprattutto il livello di sonnolenza diurna (EDS) che è il disturbo principale nei soggetti con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS). Tuttavia, l'EDS non è universalmente presente in tutti i pazienti con OSAS. I meccanismi che spiegano perché alcuni pazienti con OSAS si lamentano di EDS mentre altri non sono sconosciuti. Nello studio condotto da ROURE et al. 2008, tutti i pazienti consecutivi con un indice di apnea-ipopnea maggiore di 5 ore (-1) che sono stati valutati tra il 2003 e il 2005 al fine di studiare i determinanti polisunnografici dell'eccessiva sonnolenza diurna in un'ampia coorte multicentrica di pazienti con apnea ostruttiva del sonno (OSAS). L'EDS è stato valutato utilizzando la scala di sonnolenza di Epworth (ESS) e i pazienti sono stati considerati affetti da EDS se l'ESS era > 10. Sono stati studiati un totale di 1649 pazienti con EDS e 1233 senza EDS. I pazienti con OSAS ed EDS sono caratterizzati da una maggiore durata del sonno e da un aumento del sonno a onde lente rispetto a quelli senza EDS. Sebbene i pazienti con EDS abbiano mostrato un lieve peggioramento dei disturbi respiratori e della frammentazione del sonno, questi risultati suggeriscono che l'apnea notturna e l'interruzione del sonno non sono i determinanti primari dell'EDS in tutti questi pazienti. **33** Questi risultati suggeriscono

quindi l'importanza di non affidarsi alla sonnolenza diurna come unico fattore per la diagnosi dell'

Il "gold standard" per accertare una diagnosi di OSAS è la valutazione strumentale per l'intera durata della notte, ovvero il monitoraggio cardio-ventilatorio del sonno. Si tratta di un esame, eseguibile presso il domicilio del paziente, incentrato sulla rilevazione dei seguenti parametri: il flusso respiratorio, il russamento, il battito cardiaco, i livelli di ossigeno nel sangue, la posizione assunta durante il sonno, i movimenti dell'addome e del torace.^{34 35}

Un esempio dei polisonnografi a disposizione oggi in commercio è il SOMNOtouch™ RESP eco, SOMNOmedics GmbH, Rand-ersacker, Germania. Questa apparecchiatura registra i seguenti parametri: utilizzo del flusso nasale mediante una cannula, movimenti toracici e addominali, pulsossimetria attraverso un sensore di posizione situato sul dito indice del paziente e l'AHI. In particolare, l'AHI viene calcolato attraverso le variazioni di flusso aereo rilevate dalla cannula nasale e dal termistore, applicato esternamente sul viso a livello di naso e bocca e abbinati a variazioni di pulsossimetria.

1.4 Il trattamento dell'OSAS

La terapia d'elezione è senza dubbio la C-PAP che fornisce aria a pressione positiva costante ed impedisce il collasso delle vie aeree durante il sonno. Questo macchinario rappresenta il Gold standard in termini di benefici a lungo termine della qualità e della aspettativa di vita

del paziente. Questo macchinario si compone di compressore (blower) che spinge aria a pressione positiva, misurata in cm d'acqua (da 4 a 20) e stabilita in base alla severità delle apnee (valutata tramite PSG), un circuito formato da un tubo che collega la macchina blower (a volte tramite un umidificatore) ad una maschera che fornisce la connessione alla via aerea del paziente.

Una delle problematiche più frequenti associate all'OSAS è l'effetto emodinamico che si determina a causa del vigoroso sforzo inspiratorio inefficace nel tentativo dello "sblocco" dell'apnea che provoca un pericoloso aumento della pressione intratoracica negativa. La flow-chart di eventi innescata da questo meccanismo può portare ad un aumento dell'incidenza di ipertensione arteriosa aritmie, rimodellamento atriale e fibrillazione, sindrome coronarica e peggioramento di scompenso cardiaco, nonché possibili disordini cerebrovascolari.

Come ormai noto in letteratura, Il trattamento con CPAP, in questi casi, rappresenta il "gold standard", essendo in grado di aumentare la pressione toracica e riuscendo ad aumentare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e riducendo, così, il rischio cardiovascolare.³⁶

Un altro effetto correlato all'OSAS è l'insulino resistenza. È stato dimostrato che possono soffrirne anche soggetti non obesi e affetti da OSAS ³⁷. L'utilizzo della CPAP in questi casi riduce il livello di gravità dell'insulino resistenza indipendentemente dalla gravità dell'OSAS e dell'obesità ³⁸. Tuttavia, gli studi sull'efficacia dell'utilizzo regolare della CPAP sull'iperglicemia non hanno mostrato risultati univoci. Alcuni studi hanno mostrato l'efficacia della terapia con CPAP nel ridurre i livelli di iperglicemia e di emoglobina

glicosilata nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 e OSAS 39. Altri studi, invece, non hanno riscontrato dei miglioramenti significativi nei biomarkers deputati al controllo glicemico e dell'insulino resistenza 40. Secondo recenti metanalisi il controllo glicemico non migliora durante il trattamento con CPAP; tuttavia, l'OSAS non trattata nei pazienti diabetici è associata ad una maggiore prevalenza di neuropatia, malattia arteriosa periferica, retinopatia diabetica e nefropatia diabetica. 41. Il trattamento dell'OSAS, auspicabilmente "individualizzato" sulla base dei tratti fenotipici, prevede una serie di opzioni che spaziano in un'ottica multidisciplinare 42. Si tende ad iniziare subito con la CPAP per cercare di contrastare il più possibile la collapsabilità delle vie aeree superiori, ma è fondamentale anche la terapia comportamentale, volta a modificare lo stile di vita del paziente tramite il calo ponderale nei soggetti obesi, anche avvalendosi della chirurgia bariatrica e la privazione dell'assunzione di alcolici e sostanze ipnotiche prima di coricarsi. È in atto, inoltre, un filone di ricerca su pacemakers in grado di stimolare l'azione del muscolo genioglosso per evitare così il collasso ripetuto del faringe 43. Per l'OSAS prevalentemente posizionale invece, esistono delle fasce vibranti, di solito posizionate a livello posteriore nel collo, che impediscono al paziente di dormire in posizione supina 44. La CPAP prevede una titolazione preliminare volta ad individuare la pressione ottimale che sia in grado di contrastare il collabimento delle alte vie aeree e prevede anche la scelta dell'interfaccia ottimale e meglio tollerata dal paziente (maschera nasale, oro-nasale o "nasal pillows"). Il trattamento ventilatorio con CPAP deve essere eseguito per un periodo di tempo sufficientemente lungo, almeno 4 ore consecutive per notte. Successivamente il paziente dovrà essere sottoposto ad un controllo mediante monitoraggio cardiorespiratorio notturno

durante terapia ventilatoria con CPAP, per verificare la compliance del paziente e la scomparsa degli eventi apnoici. I dati relativi alla compliance sono scoraggianti: dal 70% a meno del 50% dei soggetti sono aderenti alla terapia, nonostante la prescrizione di apparecchi portatili sempre più confortevoli⁴⁵. Ciò obbliga a prendere in considerazione terapie alternative, tra le quali i dispositivi di avanzamento mandibolare (MAD), di competenza odontoiatrica oppure terapie chirurgiche quali la uvulo-palato-faringoplastica (UPPP) ⁴⁴.

Per quanto concerne i MAD, questi, rappresentano un'alternativa meno indaginosa per quei pazienti che presentano un'OSAS di grado lieve o moderato. Esistono svariate tipologie di propulsori mandibolari, tutti volti ad avanzare mandibola e lingua, al fine di incrementare l'apertura dello spazio aereo faringeo e favorire così il passaggio dell'aria. La letteratura non ha ancora stabilito quale tipologia, tra questi dispositivi, sia la più funzionante, la decisione viene rimandata alla figura dell'odontoiatra che, dopo la corretta formazione, saprà interpretare al meglio i fattori legati al singolo paziente al fine di scegliere il dispositivo più adeguato. I MAD offrono diversi vantaggi al paziente, tra cui la riduzione dell'intensità della pressione continua esercitata dalla CPAP, rendendone quindi il trattamento più sopportabile ⁴⁶. In ultimo è opportuno sottolineare che anche la categoria degli odontoiatri debba formarsi a riconoscere i pazienti a rischio di problemi respiratori nel sonno. In tali pazienti, infatti, sia in età adulta sia in età pediatrica, nell'ambito dell'applicazione di routinari protocolli di cura si dovrà evitare, quanto più possibile, trattamenti che possano retrudere la mandibola, anche se appropriati dal punto di vista odontoiatrico, in quanto tale spostamento può acuire la difficoltà di passaggio dell'aria nelle vie aeree durante il sonno.

Capitolo 2: Il progetto SLeEP@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea: un’epidemia silenziosa

Lo studio nasce nel 2018 nell’ambito del progetto BRIC dal titolo “SLeEP@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea: un’epidemia silenziosa”, dalla sinergia tra La Sapienza Università di Roma e l’Istituto Nazionale per gli Infortuni e Assicurazioni sul Lavoro (INAIL). Si articola in differenti fasi atte ad analizzare questa patologia nella popolazione generale affetta da fattori di rischio quali obesità, ipertensione e sindrome metabolica.

Nell’ambito di queste premesse, ha preso vita lo studio di tipo prospettico osservazionale SleepOsa -un’epidemia silenziosa- che ha come obiettivi principali oltre alla valutazione delle apnee ostruttive del sonno, la prevenzione e la diagnosi precoce ed impatto di questa patologia. Altri obiettivi di questo studio sono la quantificazione del fenomeno OSAS nella popolazione generale affetta da fattori di rischio e nelle categorie di lavoratori a maggior rischio di infortuni lavorativi ed incidenti stradali e inoltre, approfondire le conoscenze su l’OSAS e sulle comorbilità ad essa associate, in particolare sulle patologie cardiovascolari nonché, studiare le correlazioni tra l’OSAS e marker infiammatori associati allo stress ossidativo e infine divulgare i risultati ottenuti.

Tale complessità di approcci utilizzati è stata affrontata attraverso l’utilizzo di molte professionalità specifiche distinte. A tale scopo il progetto prevede il coinvolgimento di

medici competenti, odontoiatri, broncopneumologi, cardiologi, otorinolaringoiatri, biologi e chimici ma implica anche l'inserimento del progetto all'interno di strutture e ambienti universitari da anni impegnati nello studio e prevenzione di OSA. 47

Il Destinatario Istituzionale è rappresentato dall'Unità Operativa 1 (UO1) (Sapienza Università di Roma – Dipartimento di Scienze odontostomatologiche e maxillo-facciali), che grazie al suo sistema di strutture di ricerca è in grado di offrire una casistica molto ampia di pazienti affetti da OSAS oltre ad un team con competenze specifiche nella diagnosi e nella gestione della patologia.

L'UO 2, coordinata dal Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica dell'Università di Cagliari che apporta le conoscenze in ambito di salute pubblica e di medicina del lavoro delle Università di Cagliari, di Parma e di Milano. Questa collaborazione consente di unire la ricerca nella determinazione di indicatori di esposizione ed effetto precoce in ambito occupazionale ed epidemiologico.

L'UO 3 (IDI-IRCCS e Policlinico Tor Vergata) contribuisce al progetto fornendo la progettazione, la validazione e l'utilizzo di strumenti diagnostici e un software specialistico per l'analisi della funzione respiratoria, l'utilizzo di sistemi ospedalieri e modelli home care (attraverso l'uso della telepneumologia) applicati alla patologia OSAS, uniti alla competenza clinico-assistenziale di eccellenza sviluppata nella prevenzione e diagnosi clinica e strumentale non invasiva delle patologie cardio-vascolari.

L'UO 4 (INAIL – Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale) è impegnata nel monitoraggio e collaborazione per le varie attività del progetto.

Il progetto è stato concepito con un approccio fortemente multi e trans-disciplinare, coniugando diversi approcci, tra i quali: l'analisi delle informazioni esistenti, lo studio delle Linee Guida disponibili e la costruzione di una rete sul territorio per il reclutamento di pazienti, lo studio degli strumenti di indagine standardizzati più diffusi, l'esecuzione e la messa a punto di screening cardiorespiratori, anche attraverso l'applicazione di metodiche di monitoraggio a domicilio, e la messa a punto di marcatori innovativi di screening per OSAS, nonché la divulgazione dei risultati.

2.1 Il protocollo clinico e l'approvazione del comitato etico

Il progetto ha preso l'avvio con la predisposizione degli atti formali: in primo luogo attraverso la firma della Convenzione tra Sapienza Università di Roma – Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali (Destinatario del Progetto BRIC INAIL 2018 - ID 04) e Inail in data 16 aprile 2019 e la trasmissione e comunicazione dell'inizio delle attività del progetto (30 aprile 2019). L'UO1 e UO4 con il coordinamento dello Sperimentatore Principale hanno predisposto, preparato e definito il protocollo clinico (**Allegato 1**) completo e la modulistica necessaria per la richiesta del parere allo svolgimento dello studio del Comitato Etico della Sapienza (Policlinico Umberto I), in particolare: il protocollo clinico con la definizione delle attività svolte dai singoli Centri Studi, il foglio informativo per i soggetti che aderiranno allo studio, il modulo di consenso informato, il

modulo per il consenso al trattamento dei dati, la scheda budget e la sinossi. In seguito, sono stati predisposti da parte del gruppo di lavoro multidisciplinare dell'UO 1 e UO4 Inail i documenti finalizzati alla richiesta di parere da parte del Comitato Etico della Sapienza (Comitato Etico Azienda Policlinico Umberto I).

In seguito alla predisposizione degli atti formali il C.E. ha espresso parere favorevole con approvazione del protocollo clinico.

A seguito della Convenzione tra il Destinatario Istituzionale ed Inail il Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali ha avviato la predisposizione e firma delle Convenzioni con le unità operative coinvolte nel progetto. In particolare, la Convenzione con l'UO 2 è stata firmata in data 15 novembre 2019.

2.2 Programmazione dell'attività iniziale del progetto: Il kick-off meeting

L'azione iniziale del progetto, dopo la predisposizione degli atti formali, ha previsto la programmazione e svolgimento della prima riunione operativa. La riunione di avvio del progetto (kick off meeting) ha consentito di riunire tutti gli attori coinvolti, aventi background diversi, appartenenti a diverse aree funzionali nelle singole unità operative e collocati in zone geografiche diverse (Parma, Milano, Cagliari, Roma). Come definito e stabilito durante il Kick Off-meeting del BRIC INAIL SLeP@SA, tenendo conto degli obiettivi del progetto, ha preso l'avvio la programmazione, sviluppo e organizzazione di una Conferenza Nazionale sulla Sindrome delle Apnee ostruttive del sonno, per la condivisione di quanto emerso recentemente nella ricerca dell'OSAS

attraverso una discussione interattiva, multidisciplinare e strategica avente come focus centrale quello della sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

La Conferenza Nazionale si è svolta il 19 settembre 2019 presso il Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali della Sapienza Università di Roma. Questa giornata ha rappresentato un momento di aggiornamento, condivisione e scambio

metodologico tra le varie discipline finalizzato alla promozione delle conoscenze scientifiche dell'OSAS.

La lettura multidisciplinare del fenomeno è stata la base di partenza dell'evento finalizzato a mettere in luce in particolare:

- la sotto-diagnosi e, di conseguenza, mancata terapia di una epidemia silenziosa come quella di OSAS ancora non emersa completamente;
- gli strumenti e l'iter diagnostico attualmente riconosciuto attraverso lo studio delle Linee Guida disponibili;
- le ricadute socio-sanitarie della Sindrome in particolare a seguito di un tardivo studio dell'associazione tra OSAS e comorbilità;
- l'importanza della promozione di interventi di prevenzione primaria e secondaria per l'OSAS;
- l'evidenza dell'impatto sociale ma soprattutto lavorativo dell'OSAS in particolare nell'associazione tra Sindrome e aumento dell'incidentalità stradale e degli infortuni lavorativi;

- l'associazione tra OSAS e alterazioni infiammatorie, funzionali, metaboliche e cardiovascolari, quali basi per la proposta e messa a punto di sistemi/marcatori utili per la sorveglianza sanitaria di soggetti a maggior rischio di sviluppo della Sindrome.

Successivamente, il protrarsi dell'emergenza epidemiologica da COVID -19 e l'insorgenza delle notevoli criticità associate alla realizzazione delle attività programmate hanno richiesto differenti modalità di organizzazione per il raggiungimento degli obiettivi prefissati con un conseguente rallentamento della attività connessa. Pertanto, al fine di raggiungere gli obiettivi progettuali, è stata fatta richiesta di una proroga per consentire l'implementazione del campione di reclutamento secondo l'obiettivo principe del progetto.

2.3 Realizzazione dello strumento clinico anamnestico

Il percorso successivo del lavoro di ricerca è stato quello di definire le modalità di svolgimento iniziale dell'attività legata al disegno del progetto. In accordo con l'obiettivo finalizzato all'elaborazione dello strumento clinico anamnestico (**Appendice 2**), nell'ambito della metodologia dello studio, sono state definite innanzitutto le modalità di elaborazione di uno strumento che potesse rispondere agli algoritmi diagnostici come nuovo strumento epidemiologico nello screening diagnostico precoce della malattia.

A tale scopo, sono state effettuati diversi incontri di coordinamento tra i professionisti delle varie discipline mediche Pneumologi, Cardiologi, Odontoiatri, Medici del Lavoro. Le riunioni si sono svolte nei mesi di ottobre, novembre e dicembre 2019 presso il

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali. Il lavoro per la realizzazione di questo strumento con alto valore epidemiologico ha previsto lo studio delle

scale validate applicate allo screening del fenomeno OSAS. Il confronto con il gruppo di esperti ha consentito di selezionare tre scale di valutazione validate da inserire nel questionario

⊗ Berlin questionnaire,

⊗ ESS ⊗ Epworth Sleepiness Scale

⊗ Stop-Bang

L'elaborazione del questionario ha previsto quindi l'integrazione delle tre scale validate con item specifici volti alla raccolta di dati aggiuntivi (età anagrafica, genere, nazionalità, attività lavorativa, infortuni/incidenti stradali, sintomatologia aggiuntiva, anamnesi patologica, etc.). In questa prima fase, inoltre, lo studio ha previsto l'osservazione dei soggetti reclutati laddove per osservazione si intende la ricerca di segni o sintomi caratteristici della patologia associati ai fattori di rischio principali. A questi soggetti è stato somministrato il questionario teso anche ad analizzare la storia lavorativa e si è portata avanti una valutazione clinica dei dati antropometrici, tra cui un esame relativo alle prime vie respiratorie, e uno screening polisonnografico notturno.

Il gruppo di lavoro (UO1, UO3 e UO4 Inail) si è confrontato con le proposte elaborate dall'UO2, finalizzate in particolare alla sorveglianza sanitaria dei lavoratori del settore trasporti (maggiormente a rischio di infortuni stradali), e si è giunti all'elaborazione e sviluppo di un unico strumento clinico-anamnestico.

Lo strumento di studio definitivo risulta costituito articolato in tre parti. La prima sezione è composta da domande relative all'anamnesi generale del paziente, alla situazione lavorativa attuale e passata con riferimenti specifici alla turnazione, in quanto una turnazione durante le ore notturne può alterare il ritmo circadiano del soggetto, domande relative all'assunzione di alcol e bevande energetiche durante le 24 ore che possono alterare il ritmo sonno-veglia nonché domande relative gli incidenti stradali ed infortuni sia in ambito lavorativo che non lavorativo indagando inoltre, la frequenza di guida del soggetto sottoposto al questionario ed eventuali episodi di addormentamento alla guida che sono sempre più spesso causa di incidentalità stradale come riportato anche in una recente revisione condotta da 48 secondo cui l'apnea ostruttiva del sonno è un importante fattore di rischio per gli incidenti stradale.

ISTITUTO SANITARIO REGIONALE
**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
 POLICLINICO UMBERTO I**

SAPIENZA
 UNIVERSITÀ DI ROMA

CODICE IDENTIFICATIVO: _____

QUESTIONARIO A CURA DEL PAZIENTE

DATI ANAGRAFICI

1. Genere M F

2. Anno di nascita _____

3. Titolo di studio (Scegli 1 sola risposta)
 Licenza Scuola Elementare Scuola Media Superiore/Istituto Professionale
 Scuola Media Inferiore Diploma universitario
 Laurea e oltre Altro _____

4. Anno in cui hai iniziato a lavorare _____

5. A quale gruppo professionale appartiene la tua attività lavorativa? (Scegli 1 sola risposta)
 Legislatori, imprenditori e alta dirigenza Professioni intellettuali, scientifiche e di alta specializzazione
 Professioni tecnica Professioni esecutive nel lavoro d'ufficio Professioni qualificate nelle attività commerciali e nei servizi Artigiani, operai specializzati e agricoltori Conduttori di impianti, operai di macchinari fissi e mobili e conducenti di veicoli Professioni non qualificate Forze armate

6. **Mansione specifica (Riporta la descrizione dei compiti/ mansioni lavorative che svolgi attualmente)**

7. Anno in cui hai iniziato a svolgere l'attuale mansione lavorativa _____

8. Hai un lavoro che prevede turnazione? SI NO

Se hai risposto SI, compila le domande nel riquadro, altrimenti passa alla domanda n. 9

A. Da quanti anni svolgi lavoro a turni? _____
 B. Che tipo di turno?
 notturno (tra le ore 24.00 e le 5.00 del mattino successivo per almeno 3 ore) diurno

9. Bevi abitualmente caffè o altre bevande energetiche (te, ginseng, coca-cola, etc.)? SI NO
 Se SI, quante ne bevi nelle 24 ore? Nessuno 1-3 >3

10. Ti capita di bere alcolici o superalcolici? SI NO

Se SI, compila le domande nel riquadro altrimenti passa alla domanda n. 11

Quanti bicchieri di BIRRA bevi abitualmente al giorno _____ alla settimana _____
 Quanti bicchieri di VINO bevi abitualmente al giorno _____ alla settimana _____
 Quanti bicchieri di SUPERALCOLICI bevi abitualmente al giorno _____ alla settimana _____

11. **Nucleo familiare**
 (Riportare descrizione) _____

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
 Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
 Telefono: +39 06 49571
 C.F. e P.IVA 02982510020
 www.policlinico.com

ISTITUTO SANITARIO REGIONALE
**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
 POLICLINICO UMBERTO I**

SAPIENZA
 UNIVERSITÀ DI ROMA

CODICE IDENTIFICATIVO: _____

INCIDENTI STRADALI/INFORTUNI

12. Nel corso della tua vita hai mai avuto infortuni sul lavoro? SI NO Non ricordo

Se hai risposto SI, Quanti _____
 In quali anni (esempio 2012, 2015) _____

13. Nel corso della tua vita hai mai avuto infortuni non lavorativi? SI NO Non ricordo

Se hai risposto SI, Quanti _____
 In quali anni (esempio 2012, 2015) _____

14. Hai la patente? (ciclomotore/scooter, motocicletta, auto, etc.)? SI NO

Se hai risposto SI, compila le domande nel riquadro altrimenti passa alla domanda n. 15

A. Che tipo di patente hai?
 Patente A Patente B Patente C Patente D Altro specificare _____

B. Pensa alle tue abitudini quotidiane, con quale frequenza guidi un mezzo (ciclomotore/scooter, motocicletta, auto, etc.)? (Scegli 1 sola risposta)
 Tutti i giorni o quasi Qualche giorno durante la settimana 1 volta a settimana o meno
 Mai o quasi mai Non so

C. La tua attività lavorativa prevede la guida di un mezzo (ciclomotore/scooter, motocicletta, auto, etc.)? (Scegli 1 sola risposta)
 Tutti i giorni o quasi Qualche giorno durante la settimana 1 volta a settimana o meno
 Mai o quasi mai Non so

D. Nel corso della tua vita, hai mai avuto incidenti stradali mentre eri alla guida di un mezzo (ciclomotore/scooter, motocicletta, auto, etc.)? SI NO Non ricordo

Se hai risposto SI, Quanti _____
 In quali anni (esempio 2012, 2015) _____

E. Nel corso della tua vita, hai mai avuto infortuni stradali durante lo svolgimento di attività lavorativa o in itinere (spostamento casa/lavoro) alla guida di un mezzo (ciclomotore/scooter, motocicletta, auto, etc.)? SI NO Non ricordo

Se hai risposto SI, Quanti _____
 In quali anni (esempio 2012, 2015) _____

F. Quante volte, a seguito di questi incidenti, sei dovuto andare al Pronto Soccorso (senza essere ricoverato)?
 Mai 1 2 3 4 5 o più Non ricordo

G. Quante volte, sempre a seguito di questi incidenti, sei stato ricoverato in ospedale?
 Mai 1 2 3 4 5 o più Non ricordo

H. Nel corso della tua vita hai mai avuto episodi di addormentamento alla guida?
 SI NO Non ricordo

Se hai risposto SI, Quanti _____
 In quali anni (esempio 2012, 2015) _____

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
 Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
 Telefono: +39 06 49571
 C.F. e P.IVA 02982510020
 www.policlinico.com

Figure1: Sezione 1 dello strumento clinico anamnestico.

Nella seconda sezione invece, è stata introdotta un'importante innovazione ovvero l'inserimento di domande specifiche atte alla valutazione del sonno del soggetto e all'igiene dello stesso, indagando sulle abitudini relative all'addormentamento e sulla sintomatologia connessa alla presenza di apnee ostruttive, ad esempio calo della memoria recente, cambiamenti bruschi del carattere, calo della capacità di concentrazione, riduzione della libido. Inoltre, vengono riportati i questionari maggiormente validati dalla letteratura ovvero il test di Epworth che valuta il grado di sonnolenza diurna ⁴⁹ e il questionario di ⁵⁰ delle domande relative all'assunzione di farmaci.

SISTEMA SANITARIO REGIONALE
**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
 POLICLINICO UMBERTO I**

SAPIENZA
 UNIVERSITÀ DI ROMA

CODICE IDENTIFICATIVO:

VALUTAZIONE DEL SONNO

15. Sei abituato a bere qualcosa subito prima di andare a letto? SI NO
 Se hai risposto SI, cosa bevi? acqua altro (specificare) _____

16. Quanto tempo trascorre prima di addormentarti di notte? (Scegli 1 sola risposta)
 5 minuti entro 20 minuti entro 1 ora 1 ora oltre 1 ora

17. Quante volte mediamente ti capita di svegliarti di notte? (Scegli 1 sola risposta)
 MAI 1-3 volte 4-6 volte >6 volte

18. Parli o ti lamenti durante il sonno? (Scegli 1 sola risposta)
 MAI occasionalmente 1-2 volte per mese più di 2 volte al mese

19. Ti capita abitualmente di svegliarti con il mal di testa? SI NO

20. Altri sintomi?
 Calo della memoria recente SI NO
 Calo della capacità di concentrazione SI NO
 Riduzione della libido SI NO
 Cambiamento del carattere (ad esempio maggiore irritabilità) SI NO
 Cambiamento dell'emoività (ad esempio sbalzi di umore) SI NO
 Recente variazione delle abitudini alimentari: Iperfagia diurna SI NO

TEST DI EPWORTH

21. Indica, per ogni situazione sotto riportata, il grado di facilità (0 - 1 - 2 - 3) all'appisolamento o all'addormentamento?

La domande si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo. Usa la scala seguente e indica con una X la casella corrispondente ad 1 solo numero per ogni situazione

0= non potrei sonnecchiare/addormentarmi 1= scarsa probabilità di dormire
 2= moderata probabilità di dormire 3= elevata probabilità di dormire

	0	1	2	3
Seduto a leggere				
Guardando la TV				
Seduto, inattivo, in un posto pubblico				
Passaggio di un'auto, per un'ora, senza sosta				
Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando non ho fame				
Seduto a parlare con qualcuno				
Seduto, rilassato, dopo un pranzo senza alcolici				
In macchina, mentre sono fermo per pochi minuti in mezzo al traffico				
TOTALE (da riportare a cura del clinico)				

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
 Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
 Telefono: +39 06 49971
 C.F. e P.IVA 02865511009
 www.policlinicoumberto.it

SISTEMA SANITARIO REGIONALE
**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
 POLICLINICO UMBERTO I**

SAPIENZA
 UNIVERSITÀ DI ROMA

CODICE IDENTIFICATIVO:

QUESTIONARIO DI BERLINO
 Scegli solo 1 risposta per ogni domanda e segna con una X

SEZIONE 1		
A. Sei solito russare durante il sonno?		
SI		1
NO		2
Non so		3
B. Se russi, il tuo russare è...		
Lievemente più rumoroso del respiro		1
Rumoroso come il parlare		2
Più rumoroso del parlare		3
Molto rumoroso (lo si può sentire dalla stanza vicina)		4
C. Se russi, ti capita di russare...		
Più o meno tutte le notti		5
3-4 notti la settimana		4
1-2 notti la settimana		3
1-2 notti al mese		2
Mai o quasi mai		1
D. Il tuo russare ha mai disturbato altre persone		
SI		1
NO		2
E. Qualcuno ha notato che interrompi il respiro durante il sonno		
Più o meno tutte le notti		5
2-3 notti la settimana		4
1-2 notti la settimana		3
1-2 notti al mese		2
Mai o quasi mai		1
Nota per il verificatore	SI NO	
SEZIONE 2		
F. Quante volte si sente stanco o affaticato dopo aver dormito?		
Più o meno tutti i giorni		5
3-4 volte a settimana		4
1-2 volte a settimana		3
1-2 volte al mese		2
Mai o quasi mai		1
G. Durante il giorno, si sente stanco, affaticato o svegliato?		
Più o meno tutti i giorni		5
3-4 volte a settimana		4

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
 Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
 Telefono: +39 06 49971
 C.F. e P.IVA 02865511009
 www.policlinicoumberto.it


 SISTEMA SANITARIO REGIONALE
**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
 POLICLINICO UMBERTO I**


CODICE IDENTIFICATIVO:

1-2 volte a settimana		3
1-2 volte al mese		2
Mai o quasi mai		1
H. Si è mai appisolato o addormentato durante la guida di un veicolo?		
Si		1
No		2
I. In caso affermativo, con quale frequenza Le succede?		
Più o meno tutti i giorni		5
3-4 volte a settimana		4
1-2 volte a settimana		3
1-2 volte al mese		2
Mai o quasi mai		1
Nota per il verificatore	SI	NO
SEZIONE 3 (Compilata a cura del sanitario)		
L. Ha la pressione alta?		
Si		1
No		2
Non lo so		3
M. BMI		
Riportare il valore		
Nota per il verificatore	SI	NO

22. Prendi farmaci abitualmente? NO SI

Se SI, quali?
 Riporta di seguito i nomi dei farmaci scrivendoli in stampatello

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
 Viale del Policlinico 155, 00158 Roma
 Centralino +39 06 49971
 C.F. P.IVA 00800110028
 www.policlinicoumberto.it

Figura 2: Sezione 2 dello strumento clinic anamnestico.

La terza ed ultima sezione, la cui compilazione avviene da parte del clinico, registra i principali dati antropometrici del paziente come le circonferenze del collo, del torace e dei fianchi nonché peso e altezza, dati relativi al consumo di tabacco, la consuetudine al consumo di tabacco e alcol e l'obesità infatti sono importanti fattori di rischio dell'OSAS nell'adulto. Per gli adulti con obesità, la prevalenza di OSAS è aumentata dal 42% al 48% per gli uomini e dall'8% al 38% per le donne. Sono presenti inoltre rilevazioni in ambito dontoiatrico di rilievo nell'indagine sulla presenza della patologia OSAS come la valutazione sulla presenza o assenza di morso profondo aumentato ed overjet aumentato e l'edentulia parziale. Per motivi legati alla tipologia dello studio di tipo epidemiologico il rilevamento dei dati oclusali non ha previsto misurazioni mediante utilizzo di calibri ma solo il rilevamento associato all'aumento dei rispettivi parametri di tipo sagittale e verticale.

Il questionario presenta inoltre una parte di competenza otorinolaringoiatria con la valutazione dello spazio orofaringeo occupato dalla lingua attraverso il test di friedman.

Inoltre, vengono raccolti dati relativi alla storia clinica del paziente e alla familiarità per quelle che sono le principali patologie associate all'apnea ostruttiva riportate anche in letteratura. Un'anamnesi familiare positiva per l'apnea ostruttiva del sonno è presente nel 25-40% dei casi, forse legata a fattori ereditari che coinvolgono il centro di controllo della respirazione o la struttura cranio-facciale. Il rischio di apnea ostruttiva del sonno in un membro della famiglia è proporzionale al numero di membri della famiglia affetti. L'acromegalia, l'ipotiroidismo e talvolta l'ictus, possono causare o contribuire allo sviluppo dell'apnea ostruttiva del sonno. L'OSAS, inoltre è spesso associata a malattie croniche come l'ipertensione, ictus, diabete, iperlipidemia, reflusso gastro-esofageo, angina notturna, scompenso cardiaco, e fibrillazione o altre aritmie.⁵¹ Infine, di grande importanza, è la raccolta dei dati strumentali ottenuti tramite elettrocardiogramma, esame spirometrico ed esame polisonnografico, quest'ultimo gold standard per la diagnosi dell'OSAS. In figura 1 le immagini relative alla prima sezione del questionario.

SISTEMA SANITARIO REGIONALE
**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I**

CODICE IDENTIFICATIVO: _____

QUESTIONARIO COMPILATO CURA DEL CLINICO

DATI CLINICO-ANAMNESTICI

23. Altezza (misurata con stadi metro, senza scarpe, trago parallelo a suolo) in cm _____

24. Peso (misurata con bilancia, senza scarpe e/o indumenti pesanti) in kg _____

25. BMI _____

26. Il suo peso è cambiato nell'ultimo anno? NO SI è diminuito SI è aumentato

27. Se ha risposto SI alla domanda precedente, il suo peso è variato di quanti Kg? _____



28. Circonferenza collo in cm _____



29. Circonferenza vita in cm _____



30. Circonferenza fianchi in cm _____

31. Attuali condizioni di salute Buone Discrete Scadenti

32. Abitudine al fumo NO SI EX Fumatore

Se EX Fumatore

Da quanti anni ha smesso _____

Motivo della cessazione? Scelta autonoma Evento Patologico

Se evento patologico (specificare) _____

Numero medio di sigarette fumate/die _____

Numero di anni trascorsi con abitudine al fumo _____

Se Fumatore attuale

Numero medio di sigarette/die _____

Numero di anni trascorsi con abitudine al fumo _____

Pack-year _____ (n° medio sigarette/die x anni fumo/20)

33. Soffre di dispnea da sforzo? NO SI

34. Familiarità per

Agnee nel sonno Altri disturbi del ritmo sonno-veglia

Morte Improvvisa nel sonno TIA/ictus cerebrali Ipertensione arteriosa Aritmie cardiache

Cardiopatia ischemica BPCO (o Bronchite cronica/Enfisema) Allergie respiratorie/Asma Bronchiale

Fibrosi polmonare/altre malattie respiratorie Ipercolesterolemia/ipertiglicidemia Iperlipoproteinemia/diabete

Sindrome Metabolica Altri Disturbi metabolici (mixedema, acromegalia)

Altro (specificare) _____

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
Via de Policlinico 155, 00161 Roma
Centralino +39 06 49871
C.F. e P.IVA 02886210029
www.policlinicoumberto.it

SISTEMA SANITARIO REGIONALE
**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I**

CODICE IDENTIFICATIVO: _____

35. Specificare se ha o ha avuto

Patologia	NO	SI	Anno
Iperensione arteriosa			
Infarto del miocardio			
Fibrillazione atriale			
Scompenso cardiaco cronico			
Diabete mellito			
Iperitroidismo			
Ipotroidismo			
Aumento del colesterolo			
Aumento dei trigliceridi			
Aumento acido urico			
Reflusso gastroesofageo			
Emia istale			
Rinosinusite			
Rinite allergica o non allergica			
Asma			
Bronchite cronica/Enfisema/BPCO			
Ansia			
Depressione			
Varici alle gambe			
Bruxiismo			
Glaucoma			
Progresso TIA/ictus			
Progresso Embolia Polmonare			
Altro _____			
Altro _____			

36. Specificare se ha subito uno dei seguenti interventi chirurgici

Intervento	NO	SI	Anno
Tonsillectomia			
Setto nasale/Polipi nasali			
Rinoplastica			
Chirurgia bariatrica			
Varici arti inferiori			
Faringoplastica			
Altro _____			
Altro _____			

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
Via de Policlinico 155, 00161 Roma
Centralino +39 06 49871
C.F. e P.IVA 02886210029
www.policlinicoumberto.it

SISTEMA SANITARIO REGIONALE
**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I**

CODICE IDENTIFICATIVO: _____

ESAME OBIETTIVO

PA SISTOLICA (posizione seduta) _____ mmHg

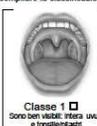
PA DIASTOLICA (posizione seduta) _____ mmHg

Saturazione O2 (a riposo, posizione seduta, arco di tempo di 3 minuti) _____ %

ESAME DELLE VIE AEREE SUPERIORI

Test di Friedman SI NO

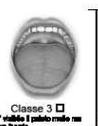
Se SI, compilare la classificazione nel riquadro



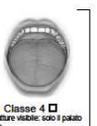
Classe 1
 Sono ben visibili: Intera uvula e tonsille palatine



Classe 2
 Il labbro l'uvula non le tonsille



Classe 3
 Il labbro è palato molle non le tonsille



Classe 4
 Strutture visibili: solo il palato duro

ESAME ODONTOIATRICO

Morso profondo (deep-bite): SI NO

Mancanza denti (più di 3 per arcata): SI NO

Morso arretrato: SI NO

Allegare 3 fotografie intraorali del paziente (realizzate a 30cm di distanza dal paziente a denti stretti, frontali e laterali)

Esame Polisomnografico

SI NO

Data _____

Risultati (riportare le conclusioni diagnostiche ed allegare copia del tracciato)

AHI _____

AI _____

HI _____

ODI _____

Saturazione media _____

Desaturazione media _____

T90 _____

POSA (positional OSA) _____

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
Via de Policlinico 155, 00161 Roma
Centralino +39 06 49871
C.F. e P.IVA 02886210029
www.policlinicoumberto.it

SISTEMA SANITARIO REGIONALE
**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I**

CODICE IDENTIFICATIVO: _____

ESAMI STRUMENTALI/DI LABORATORIO DI INTERESSE

Esame Polisomnografico SI NO Data _____

Risultati (riportare le conclusioni diagnostiche ed allegare copia del tracciato)

AHI _____

AI _____

HI _____

ODI _____

Saturazione media _____

Desaturazione media _____

T90 _____

POSA (positional OSA) _____

Elettrocardiogramma SI NO Data _____

Risultati (riportare le conclusioni diagnostiche ed allegare copia del tracciato)

Esame spirometrico SI NO Data _____

Risultati (riportare le conclusioni diagnostiche ed allegare copia del tracciato)

Normale Aspetto "a denti di sege (saw-tooth)" SI NO

Alterata Aspetto "a denti di sege (saw-tooth)" SI NO

Ostruzione di grado _____

Restrizione di grado _____

Esami di laboratorio di interesse SI NO Data _____

Risultati (riportare le conclusioni diagnostiche ed allegare copia del tracciato)

Altri esami di interesse (ad esempio) SI NO Data _____

Risultati (riportare le conclusioni diagnostiche ed allegare copia del tracciato)

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
Via de Policlinico 155, 00161 Roma
Centralino +39 06 49871
C.F. e P.IVA 02886210029
www.policlinicoumberto.it

Figura 3: Sezione 3 dello strumento clinico anamnestico.

2.4 La fase di pre-test

2.4.1 La validazione dello strumento di indagine clinico anamnestico

Durante i primi mesi del 2020 si è svolto un percorso clinico di pretest atto a valutare la fruibilità dello strumento anamnestico, a tale scopo sono stati reclutati circa sessanta soggetti tra i 18 e i 70 anni che erano candidati ad effettuare un esame polisonnografico presso l'unità di otorinolaringoiatria del Policlinico Umberto I e a cui è stato somministrato una prima versione del questionario più estesa e divisa in due sole sezioni.

2.4.2 Valutazione delle criticità dello strumento di indagine

I dati ottenuti suggerivano l'esigenza di una rimodulazione degli items delle due sezioni come ad esempio nella prima sezione era presente, oltre ai dati anagrafici, la scelta del settore economico di appartenenza (ATECO) che è stato poi modificato nella versione ultima creando dei gruppi più estesi di categorie professionali al fine di facilitarne la compilazione. Inoltre, erano presenti degli items relativi al peso e altezza che sono poi stati inseriti nella terza sezione in quanto faceva riferimento alla raccolta dei dati clinici del paziente. Per quanto riguarda la seconda sezione, invece, era stato introdotto oltre al Test di Epworth e al Questionario di Berlino anche il questionario Stop Bang come sezione a sé stante poi rimosso nella versione odierna in quanto il nuovo questionario contiene gli stessi items divisi nelle tre sezioni in base alla tipologia di appartenenza. Un'ultima differenza in questa parte è la presenza del test di Mallampati, modificato poi in test di Friedman e inserito nella terza sezione. La scala di Mallampati è un indicatore del grado di ostruzione della faringe in condizione di veglia. I soggetti che appartengono alle Classi III e IV andranno più

facilmente incontro al collasso delle pareti faringee durante il sonno. Questo è stato sostituito con il Friedman score in quanto questo è stato ideato per tener conto della morfologia dell'intera orofaringe e della lingua in posizione rilassata [52](#) [53](#).

Rimanendo sempre nell'ambito della terza sezione del questionario, più precisamente nella parte riguardante gli esami strumentali, è di notevole interesse soffermarsi sull'esame polisonnografico. Questo, misura diverse variabili del sonno, una delle quali è il valore di apnea ipopnea (AHI) o indice di disturbo respiratorio (RDI). Il valore di AHI si definisce come la somma di apnee e ipopnee per ora di sonno mentre il valore di RDI è definito come la somma di apnee, ipopnee ed eventi respiratori anormali per ora di sonno. Spesso i due termini sono usati in modo intercambiabile. L'AHI è stato ampiamente utilizzato per diagnosticare OSA, Generalmente, un AHI superiore a cinque eventi per ora di sonno è considerato anormale e il paziente è considerato affetto da un disturbo del sonno.[54](#)

Sebbene una polisunnografia in laboratorio del rimanga il gold standard per la diagnosi, la disponibilità e l'accuratezza dei test dell'apnea notturna a domicilio aumentano l'accesso e la facilità della diagnosi dell'OSAS per molti pazienti.[55](#)

Alla luce di queste evidenze, in accordo con la dichiarazione di Helsinki e dopo aver ricevuto l'approvazione del comitato etico del Policlinico Umberto I, tutti i pazienti tra i 18 e i 65 anni che presentavano uno o più fattori di rischio e comorbilità tra russamento, diabete, ipertensione, obesità, problematiche cardiache e sindrome metabolica, e a cui è stato somministrato il questionario, si sono poi sottoposti a una registrazione polisunnografica domiciliare attraverso un dispositivo domestico non presidiato. La misura è stata

considerata valida se il dispositivo PSG è stato utilizzato almeno sei ore per notte durante il corso di due notti.

La raccolta dei dati è stata effettuata presso il laboratorio di polisonnografia del reparto di otorinolaringoiatria, il reparto di pneumologia e presso un laboratorio appositamente creato nel dipartimento di scienze oromaxillofacciali.

2.5 Stesura del manuale guida

Al fine di rendere più agevole la compilazione dello strumento di indagine clinico anamnestico da parte dell'operatore clinico, è stato elaborato un manuale guida atto ad uniformare, nell'ambito di tutte le Unità partecipanti al progetto e le Unità in collaborazione, la raccolta dei dati relativamente alle singole competenze specialistiche. (Appendice 3). Il manuale prevede la spiegazione del codice identificativo formato da undici caratteri alfanumerici da apporre su ciascuna pagina del questionario, la spiegazione della prima e seconda sezione dello strumento di indagine con le raccomandazioni da dare al paziente per la compilazione. Per quanto attiene alla terza sezione, invece, vengono fornite le istruzioni sulla compilazione degli items dedicati all'anamnesi generale, familiare e patologica del paziente, all'esame obiettivo generale, all'esame delle vie aeree superiori, alla valutazione odontoiatrica dell'occlusione, all'esame polisonnografico effettuato e agli esami di laboratorio e strumentali aggiuntivi.

2.6 Elaborazione digitalizzata del database nella formulazione di un documento perfezionato di file Excel

I dati clinico anamnestici raccolti sono stati poi inseriti in un apposito database volto alla digitalizzazione dei dati diviso in tre sezioni, equivalenti alle sezioni del questionario, creato per l'estrapolazione e l'analisi dei dati. L'analisi è stata condotta tenendo conto delle differenze di genere ed età del campione. È stata inoltre, stimata la prevalenza del fenomeno OSAS nel campione in rapporto alla classificazione della gravità della malattia in presenza di sintomi e comorbilità, genere ed età ed in rapporto agli incidenti stradali ed infortuni lavorativi e non.

Scheda		Dati anagrafici													
Data	Codice	1	2	3	4	5	6	7	8	8a	8b	9			
		Genere	Anno di Nascita	Titolo di Studio	Titolo di Studio - Altro	Anno inizio attività lavorativa	Gruppo Professionale	Mansioni specifiche	Anno inizio attuale attività lavorativa	Lavoro con turnazione	Da quanti anni	Tipo di turno	Assunzione caffè o bevande energetiche	Assunzioni nelle 24 ore	Beve alcolici o superalcolici
08/07/2021	LM080721A02	F	1972	5		2004	3	infermiera	2011	Si	5	Entrambi	Si	1	Si
14/07/2021	TR140721A01	F	1958	4		1983	3	fisioterapista	1995	No			Si	2	No
21/07/2021	MG210721A01	M	1963	3		1982	1	imprenditore	1982	No			Si	1	Si
21/07/2021	MC210721A02	M	1984	3		1998	5	meccanico	1998	No			Si	2	No
21/07/2021	PC210721C01	M	1971	3		1995	3	impiegato	1998	Si	20	Diurno	Si	2	Si
23/07/2021	TL230721C02	M	1978	3		1998	6	idraulico	1998	No			Si	2	Si
23/07/2021	FF230721C01	F	1960	3		1998	6	impiegata in manifattura sc	2003	No			Si	1	No
26/07/2021	SR260721B01	M	1966	3		1987	5	titolare attività commerciali	2010	No			Si	1	Si
26/07/2021	EJ260721B02	F	1978	3		2003	8	pulizie condomini	2008	Si			Si	1	Si
26/07/2021	AM2707B03	M	1952	3		1978	4	impiegato	1978	Si	20	Diurno	No		No
01/09/2021	CM010921C01	F	1960	3		1984	4	impiegata	1984	No			Si	2	No
01/09/2021	GF010921A01	M	1988	3		2009	5	operaio coetral	2010	Si		Entrambi	Si	2	No
01/09/2021	PC010921A02	M	1974	5		1999	4	funzionario	2002	No			Si	1	No
02/09/2021	CR020921A01	M	1962	4		1980	2	libero professionista	1980	No			No		No
06/09/2021	TN060921C01	M	1957	2		1971	4	dirigente sindacale	1995	No			Si	1	Si
06/09/2021	PC060921B01	F	1973	5		1992	4	amministrazione	2009	No			Si	1	No
08/09/2021	AD080921A01	M	1980	3		2000	3	responsabile tecnico	2000	No			Si	1	Si
08/09/2021	MF080921C01	M	1962	3		1988	4	impiegato comunale	1988	No			Si	1	No
13/09/2021	MA130921B01	F	1968	2		1984	8	magaziniere in farmacia	1984	Si	34	Diurno	No		No
15/09/2021	CV150921A01	M	1988	5		2017	2	architetto	2017				Si	1	Si
15/09/2021	FV150921C01	F	1975	3		2000	8	addetta al cambio valute	2000	Si	16	Entrambi	Si	2	Si

Figura 4: Database volto alla digitalizzazione dei dati

2.7 L'attività di reclutamento

Dopo il periodo di emergenza Nazionale che ha visto tutti coinvolti e con il riprendere delle attività, presso il nostro dipartimento di Scienze odontostomatologiche e maxillo facciali, è stata condotta una raccolta dati, tutt'ora in atto, reclutando ad oggi un campione 344 pazienti e volta ad analizzare la prevalenza dei fattori di rischio maggiormente associati all'OSAS mediante l'ausilio di uno strumento clinico anamnestico con un alto valore epidemiologico basato su strumenti standardizzati.

Capitolo 3: Aspetti odontoiatrici e severità dell'OSAS

3.1 Fattori predisponenti maxillo facciali

La letteratura ha ormai validato ampiamente la stretta correlazione tra i fattori di rischio scheletrici craniofacciali e la gravità dell'OSAS. Infatti, questi, giocano un ruolo importante nella patogenesi di questa patologia. È noto, ormai, anche come la retrusione mandibolare o bimascellare e la posizione bassa dell'osso ioide siano dei parametri validi che l'odontoiatra può considerare al momento dell'esame clinico. In quest'ottica è importante il lavoro dell'ortodontista in quanto può individuare alcuni sintomi e segni attraverso l'esame clinico extraorale ed intraorale.

L'esame clinico extraorale: la valutazione extraorale comprende l'esame del tono muscolare, delle strutture ossee, della presenza o assenza di eventuali dsformismi come le asimmetrie e colorito della pelle. Le caratteristiche che dovrebbero far insospettare l'odontoiatra o il medico specialista in odontostomatologia riguardo alla possibile presenza dei disturbi respiratori del sonno sono il tono flaccido della pelle, il colorito emaciato, la mandibola retroposta, l'incompetenza labiale, fenotipo classico del respiratore orale con viso allungato e occhiaie. (Dari et al.; 2017, Ahmad et al.; 2020) 56, 57

L'esame clinico intraorale: La valutazione si focalizza sull'anatomia del palato, se presenta una riduzione della dimensione trasversale accompagnato da crossbite mono o bilaterale, sulla lingua che può avere una posizione bassa ed essere più grande del normale presentando talvolta segni di indentature. Inoltre, un altro aspetto importante da tenere in considerazione durante la valutazione del rischio di disturbi respiratori del sonno è la

riduzione della dimensione verticale del terzo inferiore dovuta all'edentulia parziale o totale che contribuisce alla riduzione dello spazio orofaringeo e può indurre la lingua ad un retroposizionamento così come l'usura delle superfici occlusali dei denti che possono suggerire la presenza di parafunzioni come il bruxismo.^{56,57} (Dari et al.; 2017, Ahmad et al.; 2020). Tale meccanismo parafunzionale è presente in circa il 20-30% della popolazione e si può manifestare anche in associazione a problematiche che accompagnano lo stato del sonno (Lobbezzo et al., 2018)⁵⁸. Alcuni studi indicano che gli episodi di bruxismo si verificano dopo i microrisvegli conseguenti ad episodi apnea/ipopnea e dunque sembra esserci un rapporto tra bruxismo e OSAS anche se i meccanismi di relazione non sono completamente chiari e devono essere ancora approfonditi (Fernandes et al., 2013) ⁵⁹

Secondo le linee guida dell'American Dental Association, la valutazione radiografica mediante la teleradiografia in proiezione latero-laterale del cranio è da eseguire solo se necessaria. Attraverso l'esame cefalometrico, però, si può ottenere una valutazione dello spazio aereo posteriore che viene misurato tracciando una retta tangente il bordo inferiore della mandibola che attraversa le vie aeree.

3.2 Il ruolo dell'Odontoiatra

In questo contesto si inserisce la figura dell'odontoiatra come "sentinella epidemiologica", il quale osservando costantemente i cambiamenti dell'apparato stomatognatico può apportare il suo contributo alla comunità medica nell'ambito della diagnosi della patologia OSAS. Il percorso clinico anamnestico da compiere al fine di arrivare alla diagnosi di OSAS, consta di quattro fasi: la prima fase riguarda l'analisi e la valutazione delle strutture orali e

periorali, la seconda, propria della figura di sentinella, è volta alla raccolta dei dati strumentali avvalendosi dell'ausilio di strumenti diagnostici dedicati come la somministrazione di questionari specifici atti a scrinare le problematiche del sonno e verificare la morfologia delle vie aeree superiori. La terza fase riguarda la diagnosi specifica per quei soggetti risultati positivi alla valutazione clinica e al questionario, i quali devono essere indirizzati verso altre figure specialistiche per sottoporsi alla polisonnografia. In questo contesto si evince l'importanza della multidisciplinarietà del percorso diagnostico. La quarta ed ultima fase è quella dedicata alla terapia. Sempre in un contesto multispecialistico, l'odontoiatra potrà applicare ai soggetti ritenuti adatti a ricevere il trattamento, dei dispositivi di avanzamento mandibolare (MAD) i quali, stimolando un avanzamento della posizione mandibolare, riducono la collapsabilità delle vie aeree superiori ⁴⁶

In questo contesto fortemente multidisciplinare, quindi, l'odontoiatra svolge un importante ruolo diagnostico in grado di screenare un'ampia fetta di popolazione di tutte le età intercettando i soggetti affetti da questa patologia, promuovendo l'igiene del sonno ed effettuando trattamenti specialistici.

Capitolo 4: Valutazione delle correlazioni tra parametri occlusali ed antropometrici e otorino laringoiatrici con la gravità dell'OSAS

L'attività di ricerca e di elaborazione dei dati da me condotta si è concentrata in questo ultimo anno sullo studio delle possibili correlazioni tra i parametri occlusali, antropometrici e otorino laringoiatrici con la gravità dell'OSAS.

Lo scopo di questo studio, parte del progetto SLeEP@SA, è quello di identificare all'interno di una popolazione con comorbidità dismetaboliche l'associazione dei segni clinici occlusali, definiti da parametri odontoiatrici, del fenotipo antropometrico, definito in termini di BMI e circonferenza del collo, con la gravità dell'OSA, misurata dall'AHI, considerando o meno la pervietà delle vie aeree superiori, definita per mezzo del FTP. In questo capitolo vengono pertanto riportate le metodologie di raccolta ed elaborazione dei dati relativi alla terza sezione dello strumento clinico anamnestico

Risulta, quindi, chiaro come l'utilizzo di fattori predittivi per la presenza di OSAS, come l'indice di massa corporea e la Circonferenza del collo, e lo studio della loro associazione con questa, sia di estrema importanza sia in ambito epidemiologico sia dal punto di vista clinico.

Tra i vari fattori di rischio, quelli scheletrici craniofacciali influenzano il volume delle vie aeree superiori. Il mascellare superiore, la mandibola e la posizione dell'osso ioide giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'apnea notturna. Solitamente, i soggetti con OSAS hanno un retrognatismo mandibolare o bimascellare e un osso ioide in posizione bassa. Pochi studi, però, descrivono l'associazione tra la patologia OSAS e i parametri occlusali.

Per quanto riguarda il bruxismo, è stato dibattuto molto in letteratura come questa para funzione potesse essere associata all'OSAS. Recentemente è stato dimostrato come questo sia un meccanismo compensatorio dei muscoli atti alla respirazione, i quali aumentano il loro tono per sopperire al collasso delle alte vie respiratorie. Nello specifico, i parametri odontoiatrici presi in considerazione in questo studio sono edentulia parziale, overjet aumentato e morso profondo, oltre al già citato bruxismo.

Un ulteriore strumento che può essere utilizzato nella esaminazione della cavità orale è il Friedman Tongue Position (FTP). Come è noto in letteratura, esiste una correlazione tra la gravità dell'OSAS e la classe di Friedman. Il FTP è una tecnica semplice, non invasiva, che non prevede costi e che consiste nella sola osservazione dell'orofaringe. È semplice da imparare e non richiede nessuno strumentario apposito. Il sistema Mallampati, invece, è stato utilizzato per più di due decenni in anesthesiologia per stimare il grado di facilità di intubazione del paziente. L'American Academy of Sleep Medicine (AASM) afferma che le classi di Mallampati hanno un valore aggiuntivo nella diagnosi di OSAS negli adulti **60**. L'indice di Mallampati modificato, ottenuto senza protrusione della lingua, chiamato dallo stesso Friedman con il termine Friedman Tongue position può offrire una visione della posizione della stessa in stato di riposo, simile a quella mantenuta durante il sonno.

Lo scopo di questo studio, parte del progetto SLeep@SA, è quello di identificare all'interno di una popolazione con comorbidità dismetaboliche l'associazione dei segni clinici occlusali, definiti da parametri odontoiatrici, del fenotipo antropometrico, definito in termini di BMI e circonferenza del collo, con la gravità dell'OSA, misurata dall'AHI, considerando o meno la pervietà delle vie aeree superiori, definita per mezzo del FTP

4.1 Materiali e metodi

Per quanto attiene la raccolta dei dati relativi alla sezione tre dello strumento di indagine clinica, questa si è svolta non attraverso l'autosomministrazione del questionario ma andando, invece, a rilevare i dati odontoiatrici, antropometrici e otorinolaringoiatrici da parte dei clinici

La terza sezione contiene informazioni sui dati anamnestici clinici inclusi altezza, peso, circonferenza del collo, BMI, condizioni di salute attuali, abitudine al fumo, familiarità con patologie, interventi chirurgici, classe del FTP, visita odontoiatrica e polisonnografia per misurare l'AHI. In particolare, la sezione odontoiatrica contiene degli items riguardanti la presenza di morso profondo, overjet aumentato, edentulismo parziale e bruxismo. In questa fase il mio ruolo è stato quello di rilevare i parametri occlusali, antropometrici e di natura otorino laringoiatrica. Per evitare bias sono stati predisposti sempre gli stessi due operatori, un odontoiatra ed un otorinolaringoiatra, per il rilevamento clinico.

A tal fine i parametri presi in esame sono edentulia parziale, overjet aumentato, morso profondo, bruxismo, Friedman tongue position (FTP), indice di massa corporea e circonferenza del collo.

L'edentulia parziale è definita come la mancanza di tre o più denti per arcata. Il morso profondo è stato rilevato osservando l'eventuale presenza di una sovrapposizione sul piano orizzontale degli incisivi superiori rispetto a quelli inferiori maggiore di 4 mm. La presenza o assenza di overjet aumentato è stata rilevata osservando la distanza esistente tra la superficie palatale del bordo incisale degli incisivi superiori rispetto alla superficie vestibolare degli incisivi inferiori: se maggiore di 4 mm può indicare un retro-

posizionamento della mandibola del soggetto. Inoltre, è stata rilevata anche la presenza o assenza del bruxismo.

Il test per la valutazione del grado di appartenenza nella scala del FTP è stato effettuato contestualmente alla compilazione del questionario somministrato ai soggetti afferenti al nostro dipartimento: è stato chiesto loro di aprire ampiamente la bocca lasciando la lingua all'interno delle fauci e si è proceduto con l'osservazione del grado di occupazione della lingua all'interno dell'orofaringe. Il grado 1 consiste nella completa visualizzazione dell'uvula, delle tonsille e del palato, il grado 2 consente la visione dell'uvula dei pilastri tonsillari, il grado 3 rende possibile l'osservazione di solo una parte del palato molle, il grado 4 consente unicamente l'osservazione del palato duro. I quattro gradi sono rappresentati graficamente in figura 14.

X

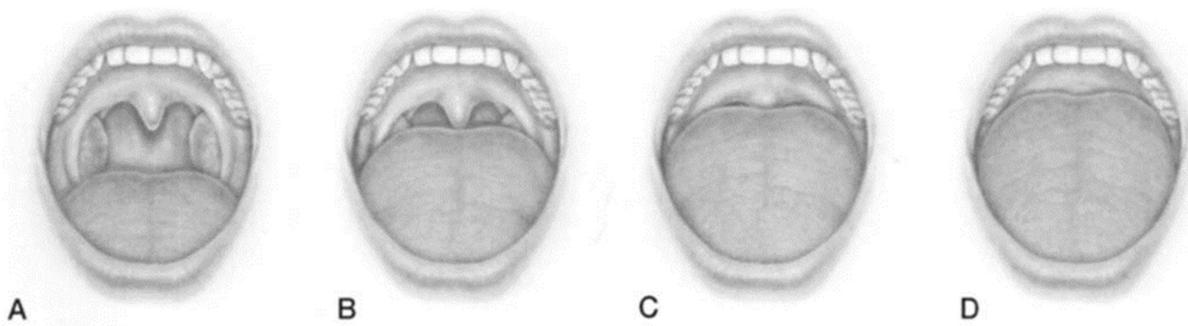


Figura 14: Scala del Friedman Tongue Position: grado 1 A), grado 2 B), grado 3 C), grado 4 D).

In aggiunta ai parametri occlusali e di natura otorino laringoiatrica appena descritti, per questo studio sono stati presi in considerazione i parametri antropometrici BMI e

Circonferenza del collo. Il primo è stato misurato per mezzo della formula $BMI = \text{massa [kg]}/\text{altezza}^2 [\text{m}^2]$. Il secondo è invece misurato per mezzo di un metro a nastro, al centro del collo tra la vertebra cervicale media e il margine superiore della membrana cricotiroidea, con il paziente in posizione eretta. Al fine di rilevare gli indici di gravità dell'OSAS nel campione esaminato, è stato effettuato un esame strumentale di polisonnografia mediante il dispositivo SOMNOtouch™ RESP eco, SOMNOmedics GmbH, Rand-ersacker, Germania. Questa apparecchiatura registra i seguenti parametri: utilizzo del flusso nasale mediante una cannula, movimenti toracici e addominali, pulsossimetria attraverso un sensore di posizione situato sul dito indice del paziente e l'AHI. In particolare, l'AHI viene calcolato attraverso le variazioni di flusso aereo rilevate dalla cannula nasale e dal termistore, applicato esternamente sul viso a livello di naso e bocca e abbinati a variazioni di pulsossimetria. Ai pazienti è stato insegnato ad indossare questo dispositivo in modo che non avessero difficoltà al momento della registrazione. A tal proposito, la registrazione veniva considerata valida se il macchinario veniva utilizzato per un minimo di sei ore a notte per due notti consecutive.

L'AHI è definito come il numero di episodi di apnea e ipopnea per ora mediati durante la notte, in cui un'apnea è definita come una cessazione del flusso d'aria inalato attraverso la bocca e il naso per > 10 s e un'ipopnea definita come una riduzione del flusso d'aria per > 10 s associata a una desaturazione di ossigeno di $> 3\%$ o eccitazione. Agli individui con $AHI > 5$ è stata diagnosticata l'OSAS. La gravità dell'OSAS era quindi classificata come lieve ($5 < AHI \leq 15$), moderato ($15 < AHI \leq 30$) e grave ($AHI > 30$) seguendo le linee guida dell'AASM.

4.2 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata suddivisa in due parti: un'analisi della distribuzione che includeva la descrizione della prevalenza nel campione esaminato dei parametri occlusali antropometrici ed otorinolaringoiatrici. La seconda parte ha riguardato l'analisi delle possibili associazioni tra questi e la gravità dell'OSAS

L'analisi descrittiva è stata svolta sul campione, includendo la distribuzione dei parametri AHI (con anche la suddivisione in classi di severità), BMI e Circonferenza del collo e il Friedman Tongue Position. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il Test di Kolmogorov-Smirnov, che consente il confronto tra un campione e una distribuzione di riferimento oppure il confronto tra due campioni, e il coefficiente di correlazione di Pearson, che consente di valutare una relazione lineare tra due variabili. Il livello di significatività è stato impostato a $p \leq 0,05$.

L'analisi dei dati è stata portata a termine mediante l'utilizzo del software SPSS versione 25 (IBM corporation, 165 Armonk, NY) [28], e il framework ROOT versione 6.24/04 [34](#).

4.3. Analisi descrittiva

Il campione oggetto di questo studio è stato reclutato tra Gennaio 2021 e Settembre 2022 e comprende 344 soggetti, di cui 208 uomini e 136 donne, con una età media di 54 anni e una deviazione standard di 12 anni. In figura 5 si possono osservare la distribuzione dell'AHI di tutti i soggetti del campione (a) e la sua suddivisione in classi di severità (b). Come si osserva il 24,1% (83 soggetti) è affetto da OSAS di grado lieve, il 21,5% (74 soggetti) da grado moderato e il 32,8% (113 soggetti) presenta un OSAS severo, mentre il rimanente 21,5% (74

soggetti) presenta valori di AHI che rientrano nella norma. Questi risultati evidenziano come i criteri di inclusione del campione, basati sui fattori di rischio, abbiano selezionato una popolazione in larga parte (quasi quattro soggetti su cinque) affetta da OSAS.

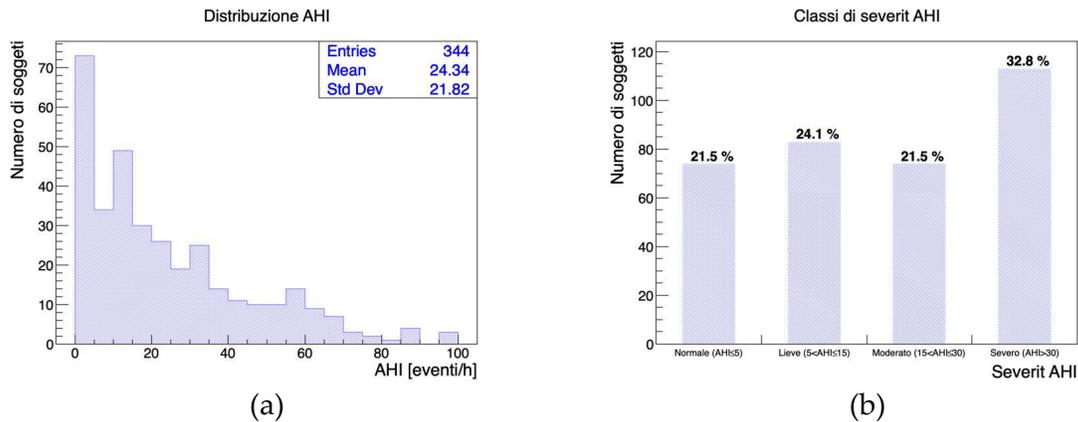


Figura 5: (a) Distribuzione dell’AHI e (b) Distribuzione dell’AHI in funzione delle classi di severità dell’OSAS.

In figura 6 è riportata la distribuzione del BMI del campione, da cui si osserva che la maggior parte di questo è costituito da individui che rientrano nella categoria normale ($18,5 \leq \text{BMI} < 25$) o sovrappeso ($25 \leq \text{BMI} < 30$).

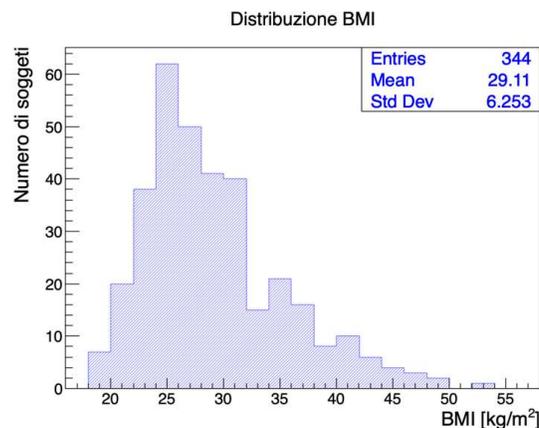


Figura 6: Distribuzione del BMI.

I valori di Circonferenza del collo sono mostrati in figura 7. Da questa distribuzione si deduce che, tipicamente, i soggetti partecipanti allo studio hanno un collo di grandi

dimensioni: la media è pari a 40,2 cm e quasi il 19% ha un collo di dimensioni pari o superiori a 45 cm di circonferenza.

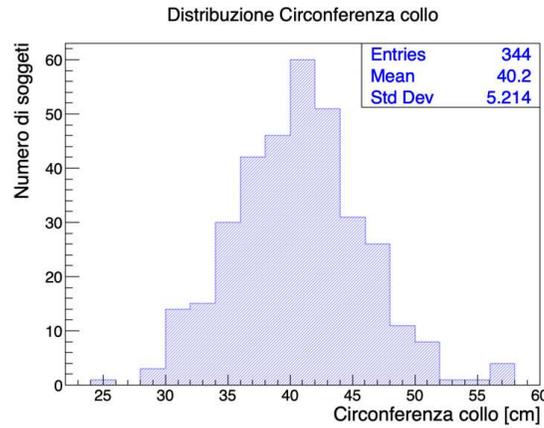


Figura 7: Distribuzione della Circonferenza del collo.

La distribuzione in numero con la relativa percentuale dei soggetti affetti dai diversi tipi di malocclusione presi in esame, sono mostrati in figura 8. Nello specifico, il 21,8% (75 soggetti) presenta morso profondo, il 14,8% (51 soggetti) un overjet aumentato, il 28,5% (98 soggetti) è affetto da edentulia parziale e il 21,2% (73 soggetti) soffre di bruxismo.

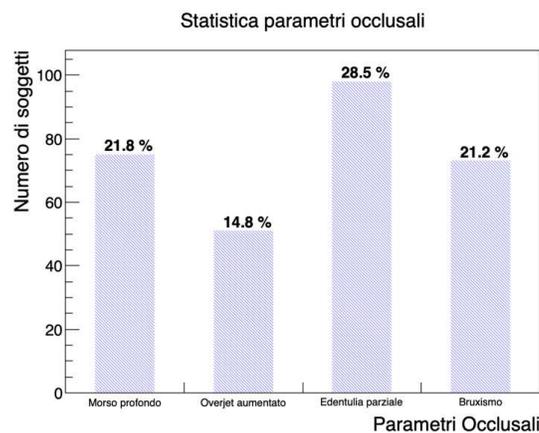


Figura 8: Percentuali di soggetti affetti dalle anomalie occlusali prese in esame.

Infine, suddividendo il campione in classi FTP, questo risulta essere composto al seguente modo: il 6,1% (21 soggetti) in classe 1, il 14,2% (49 soggetti) in classe 2, il 28,5% (98 soggetti) in classe 3 e il 51,2% (176 soggetti) in classe 4. Questi stessi valori sono riportati in tabella 3.

Classe FTP	n. di sogg.	%
1	21	6,1
2	49	14,2
3	98	28,5
4	176	51,2

Tabella 3. Numero e relativa percentuale dei soggetti nelle quattro classi del FTP.

4.4 Analisi delle associazioni

Nelle figure 9, 10, 11 e 12 sono mostrate rispettivamente le distribuzioni dei valori di AHI per i soggetti affetti (in blu) e non affetti (in rosso) dalle anomalie occlusali di morso profondo, overjet aumentato, edentulia parziale e bruxismo.

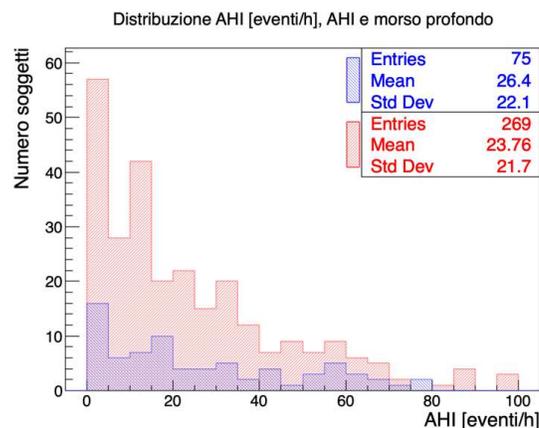


Figura 9: distribuzione dell'AHI di soggetti affetti (blu) e non affetti (rosso) da morso profondo.

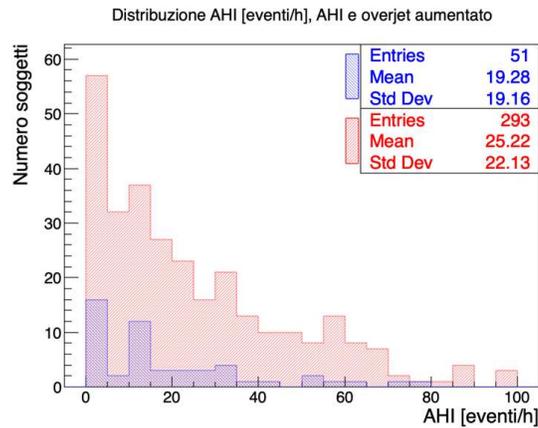


Figura 10: distribuzione dell'AHI di soggetti affetti (blu) e non affetti (rosso) da overjet aumentato.

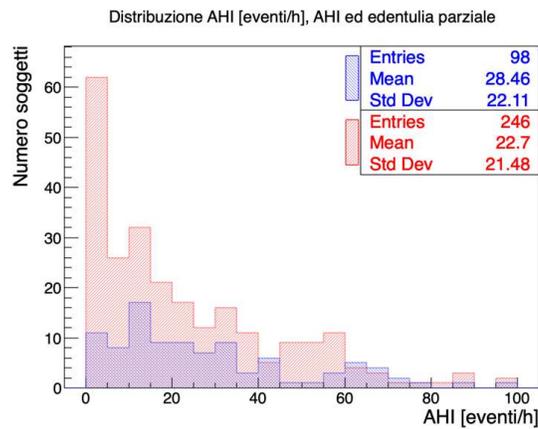


Figura 11: Distribuzione dell'AHI per i soggetti affetti (blu) e non affetti (rosso) da edentulia parziale.

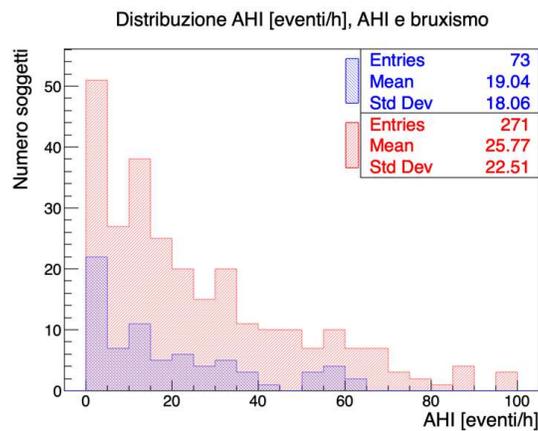


Figura 12: Distribuzione dell'AHI per i soggetti affetti (blu) e non affetti (rosso) da bruxismo.

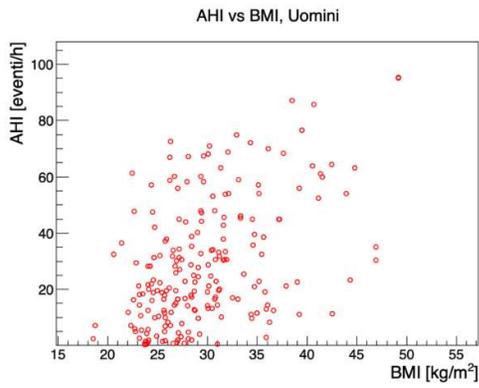
La possibile relazione tra la presenza dei segni di malocclusione considerati e l’AHI è stata investigata per mezzo del test di Kolmogorov-Smirnov. In tabella 4, sono riportati il numero dei soggetti, media e deviazione standard dell’AHI (sia per gli individui affetti sia per quelli non affetti dall’anomalia in considerazione) e i p-value ottenuti dal test.

Questo studio non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i campioni di soggetti affetti e non affetti dalle anomalie occlusali prese in esame. Solo l’edentulia parziale ($p = 0,044$) presenta una associazione statisticamente significativa con l’AHI.

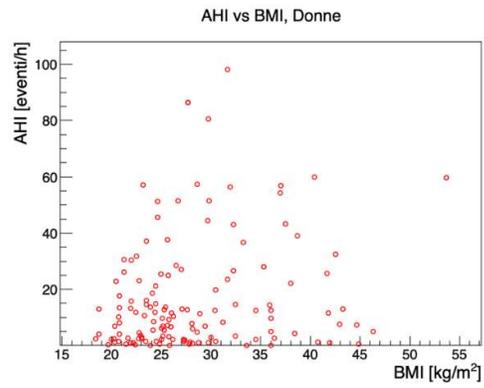
AHI vs	Con			Senza			p-value
	n. sogg.	Media AHI	Dev. Std. AHI	n. sogg.	Media AHI	Dev. Std. AHI	
Morso profondo	75	26,4	22,1	269	23,8	21,7	0,38
Overjet aumentato	51	19,3	19,2	293	25,2	22,1	0,13
Edentulia parziale	98	28,5	22,1	246	22,7	21,5	0,044
Bruxismo	73	19,0	18,1	271	25,8	22,5	0,22

Tabella 4: Numero dei soggetti, media e deviazione standard dell’AHI e p-value risultanti dal test di Kolmogorov-Smirnoff per i soggetti affetti e non affetti dalle quattro anomalie occlusali. L’unico parametro che presenta un p-value statisticamente significativo è l’edentulia parziale.

La seconda parte dell’analisi dei dati ha riguardato le possibili associazioni tra il BMI, la Circonferenza del collo e i valori di AHI. Nello studio si è tenuto conto delle differenze morfologiche tra uomini e donne e pertanto il campione è stato ripartito nei due rispettivi gruppi. In figura 13 si osservano i grafici di AHI vs BMI, in figura 14 i grafici di AHI vs Circonferenza del collo e in figura 15 quelli di BMI vs la Circonferenza del collo.

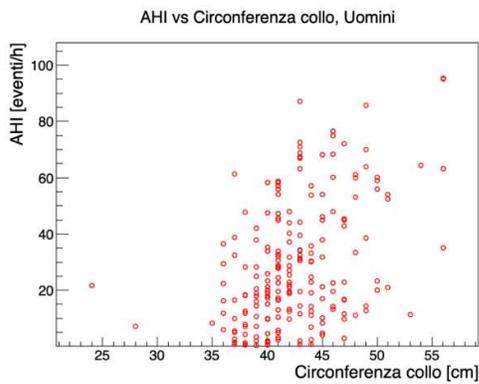


(a)

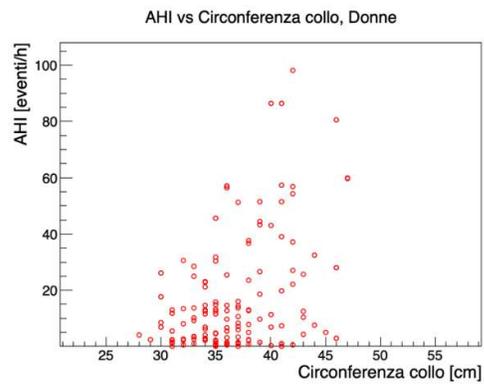


(b)

Figure 13: AHI vs BMI per i campioni degli uomini (a) e delle donne (b).

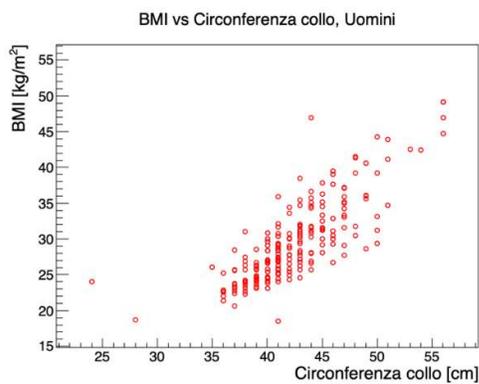


(a)

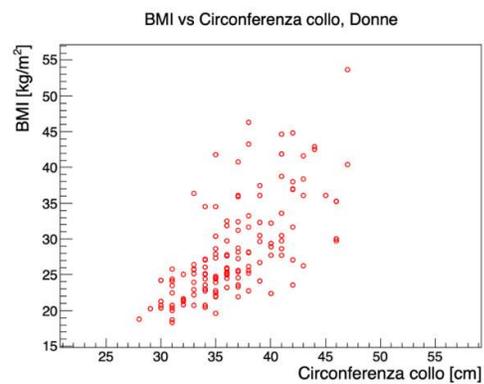


(b)

Figura 14: AHI vs Circonferenza del collo per i campioni degli uomini (a) e delle donne (b).



(a)



(b)

Figura 15: BMI vs Circonferenza del collo per i campioni degli uomini (a) e delle donne (b).

In tabella 5 sono riportati i coefficienti di correlazione di Pearson con l'intervallo di confidenza al 95% e relativo p-value sia per campione delle donne sia per quello degli uomini in relazione ai parametri antropometrici descritti nello studio.

Come si osserva in questa tabella, i coefficienti di correlazione tra AHI e BMI e quelli tra AHI e Circonferenza del collo delle figure 11 e 12, sono positivi. Nel caso del campione degli uomini questi valori rimangono pressoché stabili mostrando un'associazione moderata (rispettivamente 0,47 e 0,44). Nel caso del campione delle donne, invece, si può notare una correlazione debole tra AHI e BMI (0,20) ed una correlazione moderata tra AHI e Circonferenza del collo (0,43). Questi risultati indicano come la Circonferenza del collo sia un predittore clinico migliore nei confronti della severità dell'OSAS rispetto al BMI.

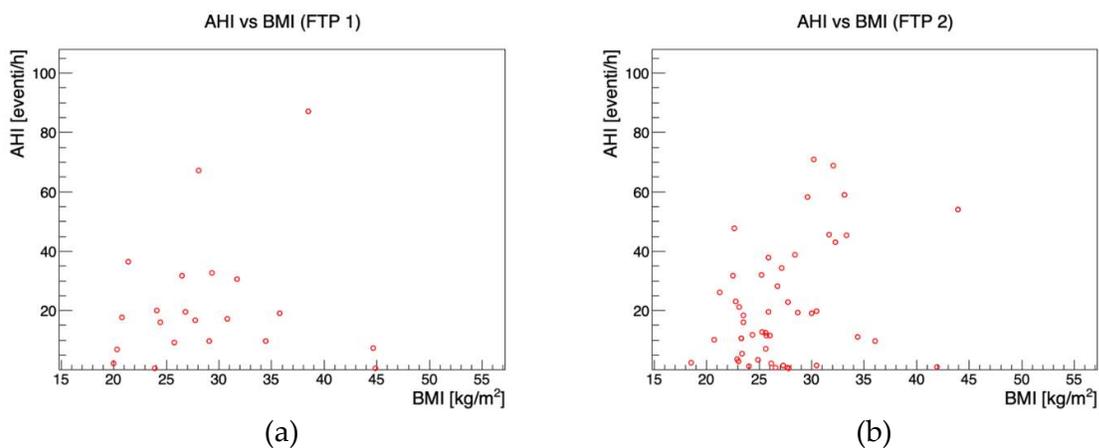
Infine, si osserva una forte correlazione tra BMI e Circonferenza del collo in particolare per il campione degli uomini (coefficiente di correlazione = 0,80) rispetto a quello delle donne (0,68). Tutti i p-value misurati risultano essere statisticamente significativi soprattutto per il campione degli uomini che giova di una statistica superiore.

	Uomini		Donne	
	Coeff. Correl.	p-value	Coeff. Correl.	p-value
AHI vs BMI	0,47 (0,35–0,57)	$1,4 \times 10^{-12}$	0,20 (0,033–0,35)	0,021
AHI vs Circ. collo	0,44 (0,32–0,54)	$4,8 \times 10^{-11}$	0,43 (0,28–0,56)	$1,7 \times 10^{-7}$
BMI vs Circ. collo	0,80 (0,75–0,85)	$<10^{-12}$	0,68 (0,58–0,76)	$<10^{-12}$

Tabella 5: Coefficiente di correlazione di Pearson con intervallo di confidenza al 95% (in parentesi) e relativo p-value in funzione ai parametri presentati nelle colonne di sinistra per uomini e donne.

Un approfondimento dello studio delle correlazioni tra AHI e BMI e tra AHI e Circonferenza del collo è stato affrontato tenendo in considerazione la classe FTP di appartenenza di ogni singolo soggetto. Quindi, analogamente a quanto fatto precedentemente, è stato valutato il coefficiente di correlazione di Pearson con intervallo di confidenza al 95% e il relativo p-value, considerando anche il grado del FTP.

In figura 17 sono mostrati i quattro grafici di AHI vs BMI, uno per classe del FTP, mentre in tabella 6 sono riportati il numero di soggetti, il coefficiente di correlazione con il suo intervallo di confidenza al 95% e il p-value ottenuto per ogni classe FTP e per il campione completo. In entrambi i casi, come primo passaggio, non si è tenuto conto della suddivisione tra sessi (suddivisione presa in considerazione nell'analisi a seguire). Come si osserva dalla tabella, tutti i p-value, ad eccezione di quello relativo alla classe 1, sono minori di 0,05. Tali piccoli p-value indicano che la probabilità di ottenere per caso un valore di correlazione pari o più estremo di quello a cui fanno riferimento, quando in realtà questo è nullo, è bassa.



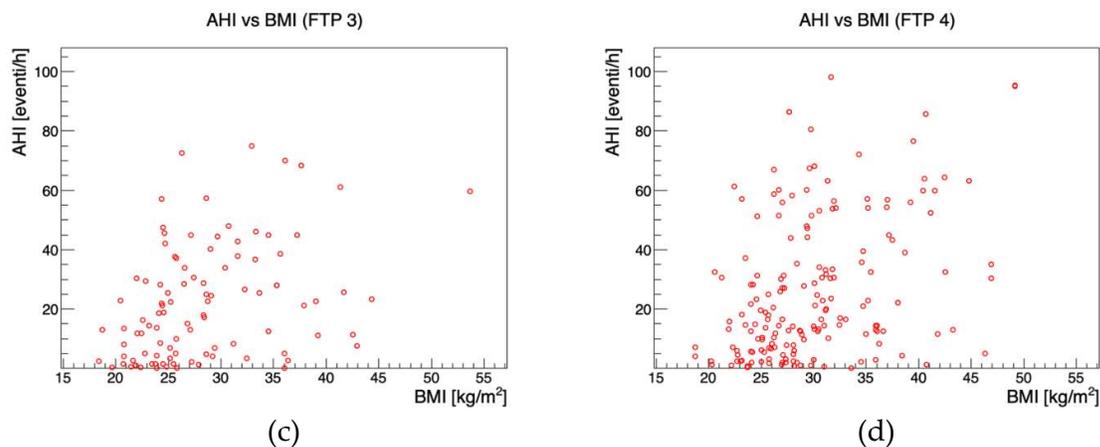


Figura 17. AHI vs BMI suddividendo il campione secondo le classi del FTP: 1 (a), 2 (b), 3 (c) and 4 (d).

Classe FTP	n. di sogg.	Coeff. di corr.	p-value
1	21	0,11 (-0,30-0,49)	0,63
2	49	0,35 (0,080-0,57)	0,015
3	98	0,36 (0,18-0,52)	$2,4 \times 10^{-4}$
4	176	0,39 (0,25-0,50)	$1,2 \times 10^{-7}$
Totale	344	0,36 (0,27-0,45)	$3,1 \times 10^{-12}$

Tabella 6. Numero di soggetti, coefficiente di correlazione di Pearson con il suo 95% di intervallo di confidenza (in parentesi) e relativo p-value, tra AHI e BMI in funzione del grado FTP. L'ultima riga è il risultato di tutte le quattro classi insieme.

I coefficienti e gli intervalli di confidenza riportati in tabella 6, sono rappresentati graficamente in funzione della classe FTP in figura 18. Con l'eccezione della classe 1 (dove, comunque, il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% è compatibile con gli altri valori), la correlazione tra AHI e BMI rimane moderata. In aggiunta, la correlazione ottenuta considerando tutti i soggetti insieme (0,36) è sempre contenuta all'interno dell'intervallo di confidenza di ogni singola classe.

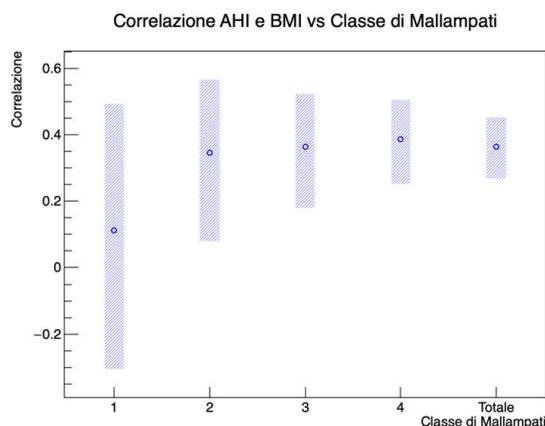
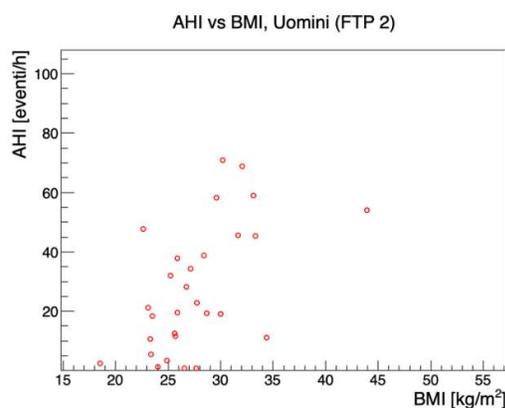
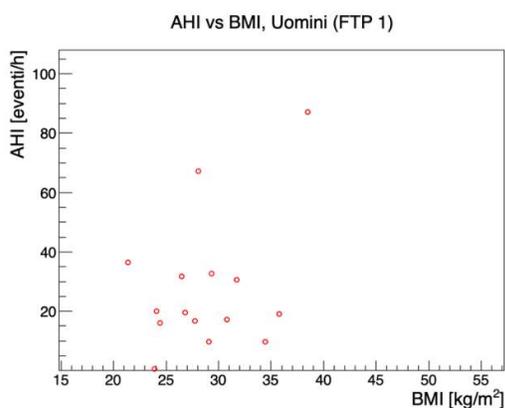


Figura 18. Coefficiente di correlazione di Pearson con il suo intervallo di confidenza al 95% (indicato con la barra) tra AHI e BMI in funzione del grado di FTP. L'ultimo elemento è ottenuto considerando tutte le classi insieme.

Allo stesso modo in figura 19 e 20 sono mostrati i grafici di AHI vs BMI per le quattro classi di FTP, rispettivamente per il campione maschile e il campione femminile. Il numero di soggetti per ogni classe e sesso, il coefficiente di correlazione e il suo intervallo di confidenza e il p-value sono riportati in tabella 7. In particolare, il campione degli uomini si suddivide nel seguente modo: il 7,2% (15 soggetti) in classe 1, il 13,9% (29 soggetti) in classe 2, il 23,6% (49 soggetti) in classe 3 e il 55,3% (115 soggetti) in classe 4. Quello delle donne risulta essere suddiviso come segue: il 4,4% (6 soggetti) in classe 1, il 14,7% (20 soggetti) in classe 2, il 36,0% (49 soggetti) in classe 3 e il 44,9% (61 soggetti) in classe 4. Come si osserva nella tabella, e come atteso, i p-value risultano essere più grandi a causa di una statistica inferiore. Di conseguenza i risultati sono meno affidabili, in particolare per la componente femminile.



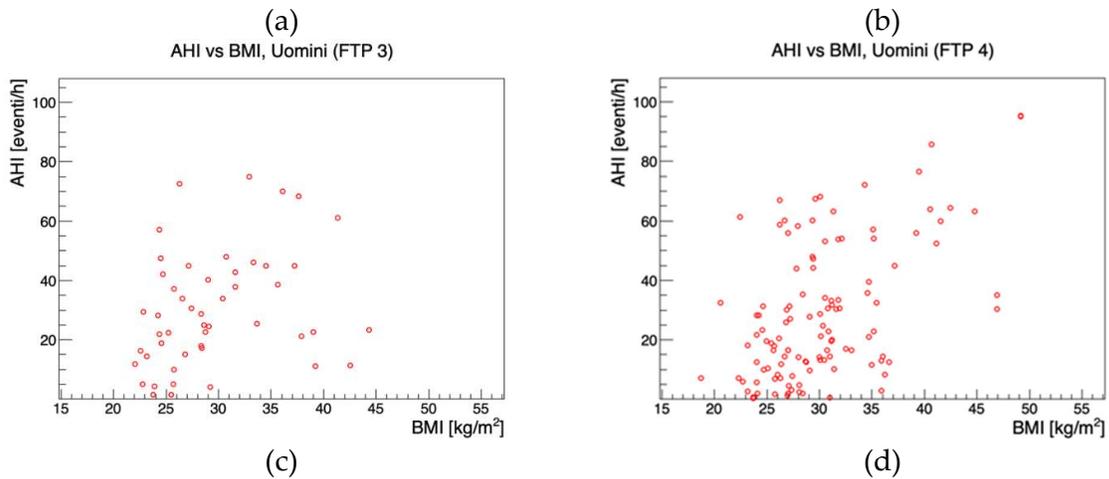


Figura 19. AHI vs BMI suddividendo il campione degli uomini secondo le classi del FTP: 1 (a), 2 (b), 3 (c) e 4 (d).

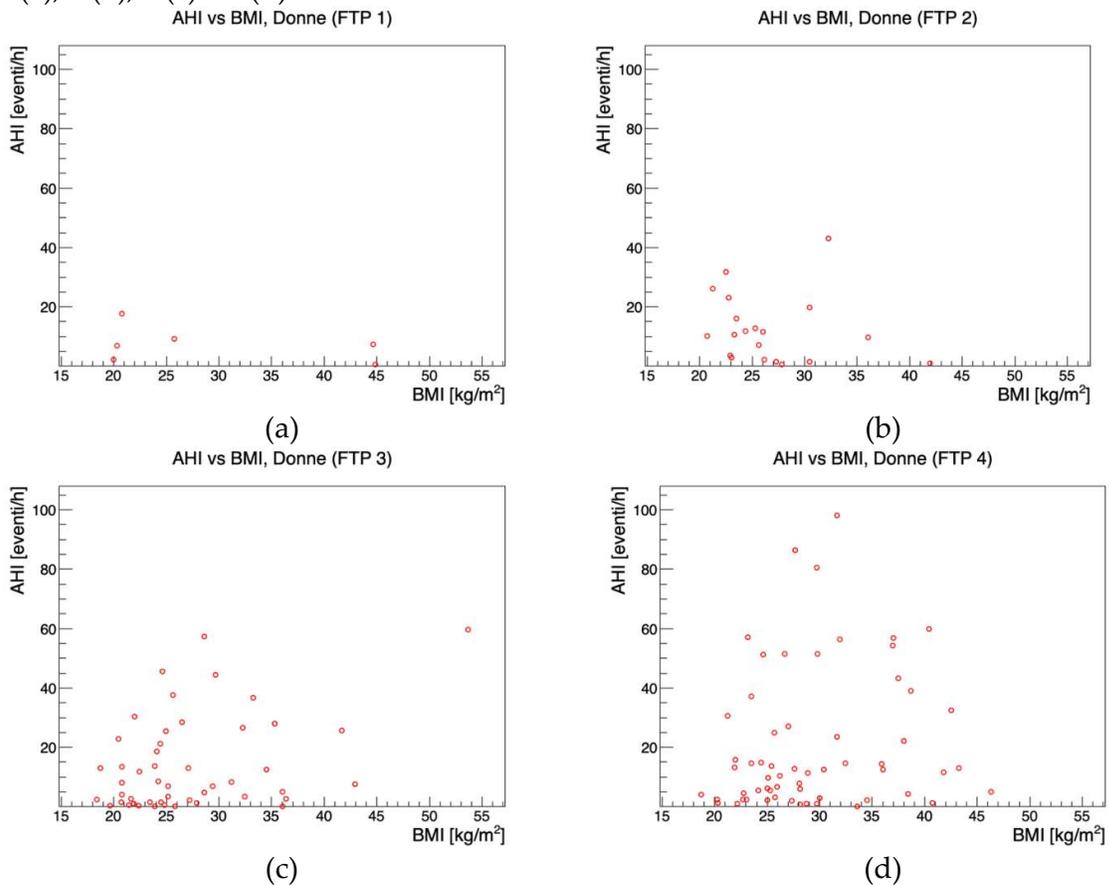


Figura 20. AHI vs BMI suddividendo il campione delle donne secondo le classi del FTP: 1 (a), 2 (b), 3 (c) e 4 (d).

Classe FTP	Uomini			Donne		
	n. di sogg.	Coeff. di corr.	p-value	n. di sogg.	Coeff. di corr.	p-value

1	15	0,36 (-0,13–0,71)	0,19	6	-0,41 (-0,85–0,35)	0,42
2	29	0,55 (0,25–0,76)	$1,8 \times 10^{-3}$	20	-0,15 (-0,53–0,28)	0,54
3	49	0,29 (0,024–0,53)	0,040	49	0,37 (0,11–0,59)	$8,0 \times 10^{-3}$
4	115	0,53 (0,38–0,65)	$1,5 \times 10^{-9}$	61	0,15 (-0,096–0,38)	0,24
Totale	208	0,47 (0,35–0,57)	$1,4 \times 10^{-12}$	136	0,20 (0,033–0,35)	0,021

Tabella 7. Numero di soggetti, coefficiente di correlazione di Pearson con il suo intervallo di confidenza (in parentesi) e relativo p-value, tra AHI e BMI in funzione della classe FTP, sia per il campione degli uomini sia per quello delle donne. L'ultima riga si ottiene considerando tutte le quattro classi insieme (lo stesso già riportato in tabella 5).

In figura 21 è mostrato il coefficiente di correlazione con il relativo intervallo di confidenza in funzione delle classi del FTP per il campione degli uomini, mentre in figura 22, per quello delle donne. Anche in questo caso, il coefficiente di correlazione, ottenuto considerando tutti i soggetti appartenenti ad uno dei due sessi (0,47 per gli uomini e 0,20 per le donne, come riportato anche in tabella 5) è sempre contenuto nell'intervallo di confidenza di ogni singola classe del rispettivo sottogruppo.

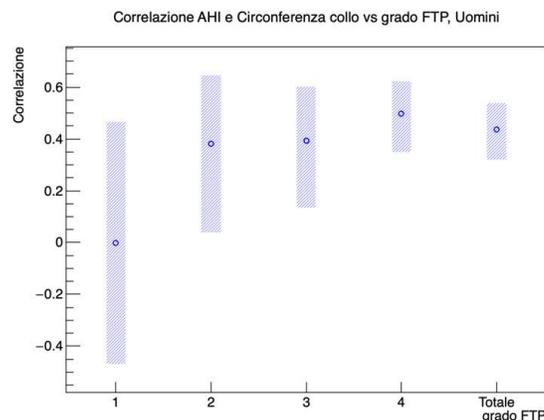


Figura 21. Coefficiente di correlazione di Pearson con il relativo intervallo di confidenza al 95% (indicato dalla barra) tra AHI e BMI in funzione delle classi del FTP per il solo campione degli uomini. L'ultimo elemento è ottenuto considerando tutti i soggetti di sesso maschile contemporaneamente.

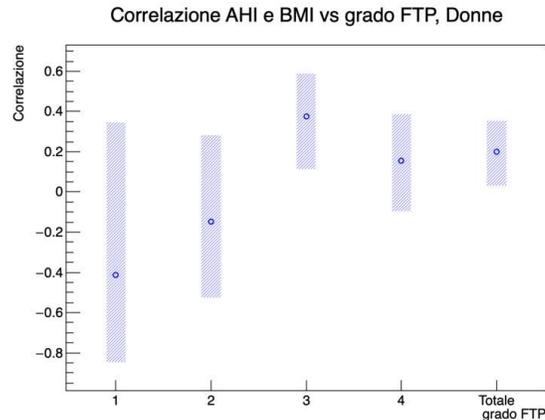


Figura 22. Coefficiente di correlazione di Pearson con il relativo intervallo di confidenza al 95% (indicato dalla barra) tra AHI e BMI in funzione delle classi del FTP per il solo campione delle donne. L'ultimo elemento è ottenuto considerando tutti i soggetti di sesso femminile contemporaneamente.

Analogamente a quanto fatto per il BMI, si è proceduto con l'analizzare l'associazione tra AHI e Circonferenza del collo in funzione del FTP. In figura 23 sono riportati i quattro grafici a dispersione, mentre il coefficiente di correlazione, il suo intervallo di confidenza al 95% e il relativo p-value sono riportati nella tabella 8, in entrambi i casi per il campione generale. I coefficienti di correlazione e i loro intervalli sono mostrati graficamente in figura 24. Anche in questo caso, ad eccezione della classe 1, per la quale, comunque, l'intervallo di confidenza al 95% contiene gli altri valori, la correlazione tra AHI e circonferenza del collo risulta essere moderata, ma superiore a quella del caso AHI vs BMI. Nuovamente, la correlazione ottenuta considerando tutti i soggetti contemporaneamente (0,49) è sempre all'interno dell'intervallo di confidenza di ogni singola classe.

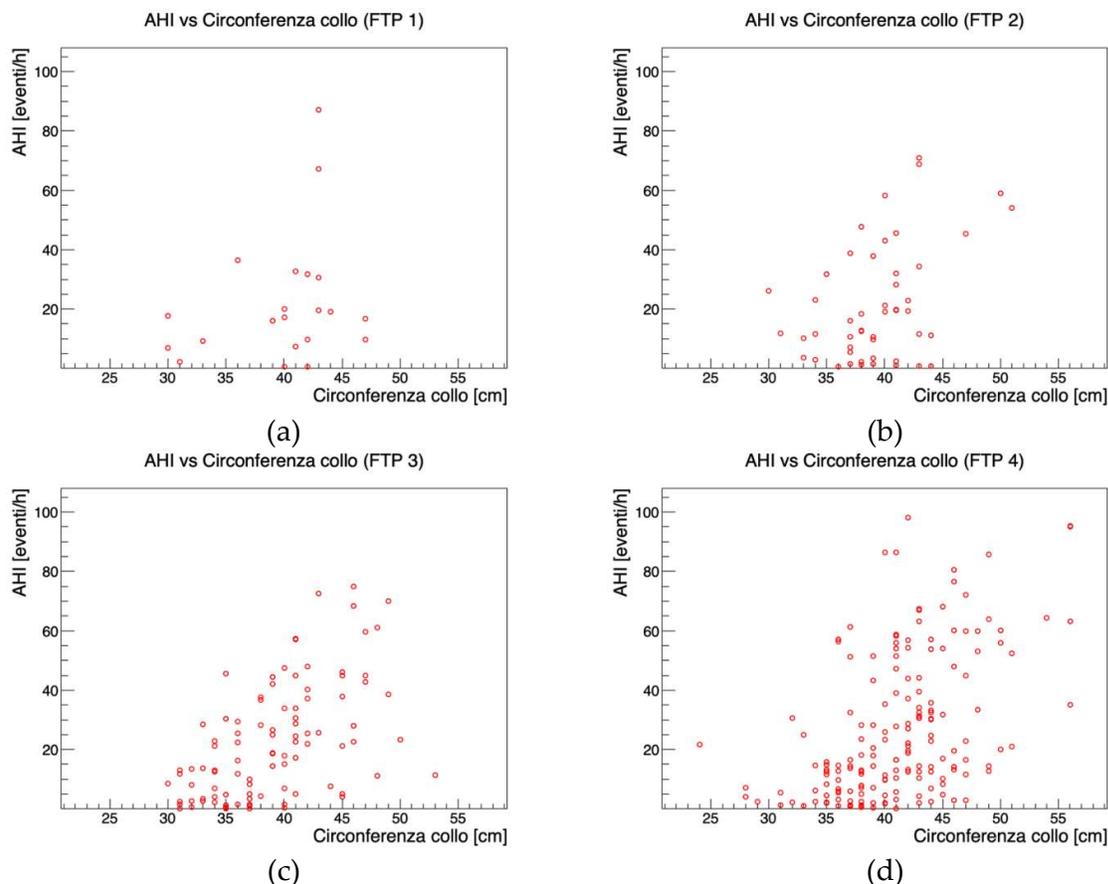


Figura 23. AHI vs Circonferenza del collo suddividendo il campione secondo le classi del FTP: 1 (a), 2 (b), 3 (c) e 4 (d).

Classe FTP	n. di sogg.	Coeff. Di corr.	p-value	Coeff. angolare
1	21	0,26 (-0,16–0,60)	0,25	1,11 ± 0,93
2	49	0,44 (0,18–0,63)	$1,8 \times 10^{-3}$	2,00 ± 0,61
3	98	0,55 (0,40–0,68)	$3,0 \times 10^{-9}$	2,04 ± 0,31
4	176	0,49 (0,37–0,59)	$4,9 \times 10^{-12}$	2,18 ± 0,29
All	344	0,49 (0,41–0,57)	$< 10^{-13}$	–

Tabella 8. Numero di soggetti, coefficiente di correlazione di Pearson con il suo 95% di intervallo di confidenza (in parentesi) e relativo p-value, tra AHI e Circonferenza del collo in funzione del grado FTP. L'ultima colonna riporta il coefficiente angolare e il suo errore ottenuti effettuando un fit lineare. L'ultima riga è il risultato di tutte le quattro classi insieme.

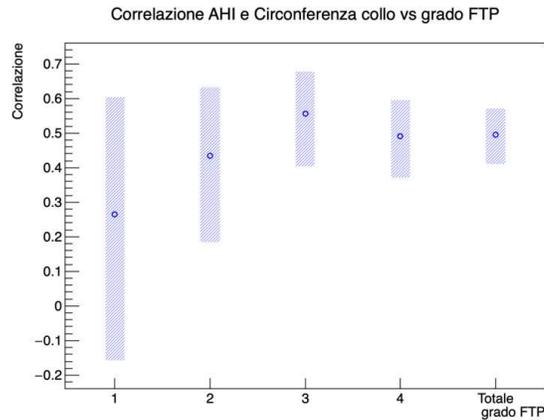


Figura 24. Coefficiente di correlazione di Pearson con il suo intervallo di confidenza (indicato dalla barra) tra AHI e Circonferenza del collo in funzione delle classi di FTP. L'ultimo elemento è stato ottenuto considerando tutte le classi insieme.

Suddividendo il campione nei sottogruppi maschile e femminile si ottengono i grafici di AHI vs Circonferenza collo rispettivamente mostrati nelle figure 25 e 26. In tabella 9 sono riportati i valori di numerosità dei sottogruppi, i coefficienti di correlazione di Pearson con intervallo di confidenza al 95% e i relativi p-value per entrambi i sessi. Infine, in figura 27 sono mostrati graficamente i coefficienti di correlazione e i loro intervalli di confidenza per il campione maschile e in figura 28 per quello femminile.

Differentemente da quanto accaduto per AHI vs BMI, i coefficienti di correlazione sia per ogni singolo grado del FTP sia per il caso generale (0,44 per gli uomini e 0,43 per le donne come già visto in tabella 5), non sono sempre contenuti all'interno dell'intervallo di confidenza delle varie classi.

Nonostante ciò, si osserva un comportamento simile rispetto al caso del BMI, con i coefficienti di correlazione per la Circonferenza collo che in media risultano essere comparabili o più grandi, in particolare per le donne dove questo passa da 0,20 a 0,43 quando si considerano tutte le classi contemporaneamente.

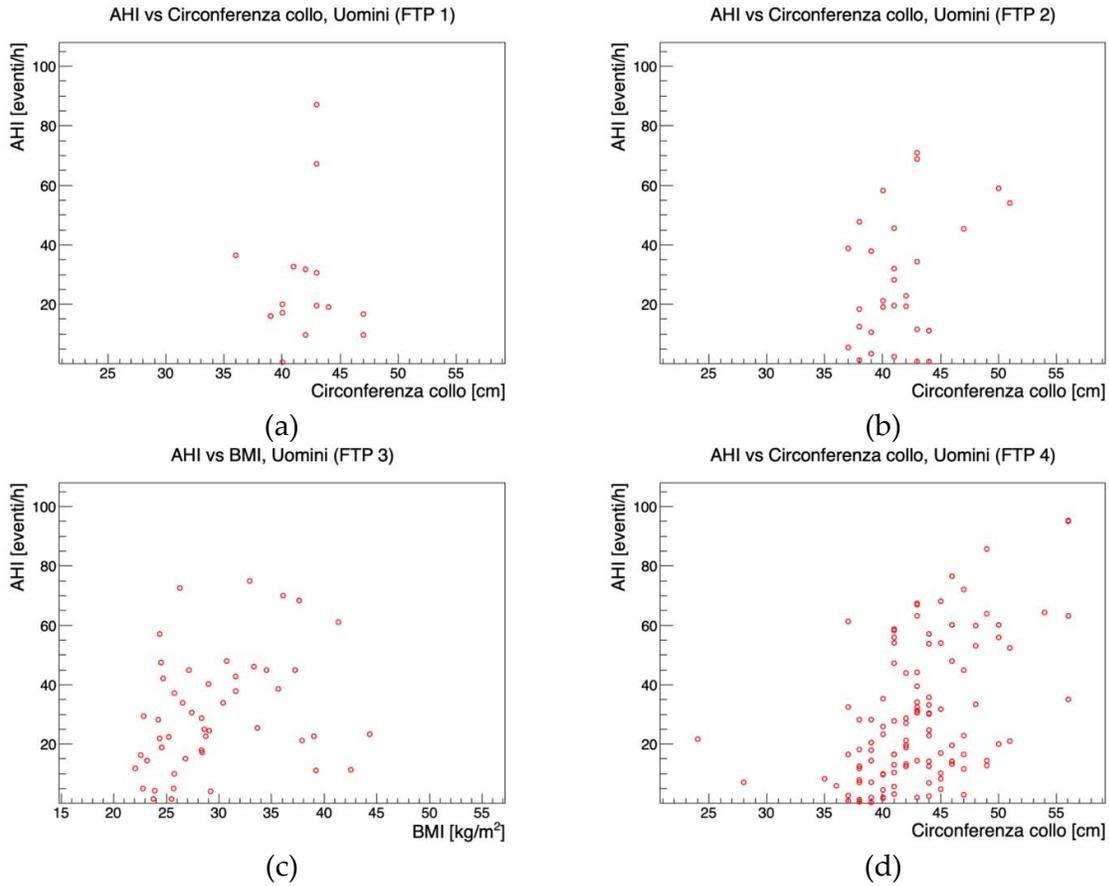
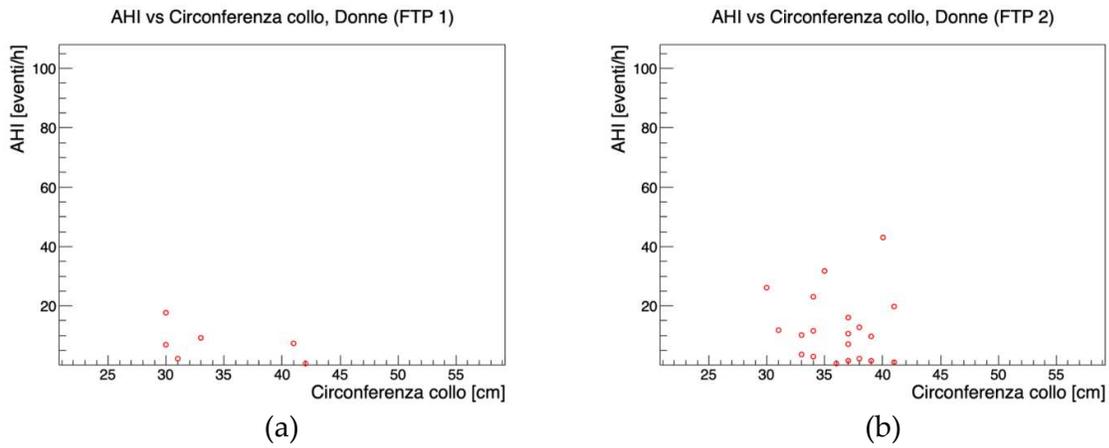


Figura 25. AHI vs Circonferenza del collo suddividendo il campione degli uomini secondo le classi del FTP: 1 (a), 2 (b), 3 (c) e 4 (d).



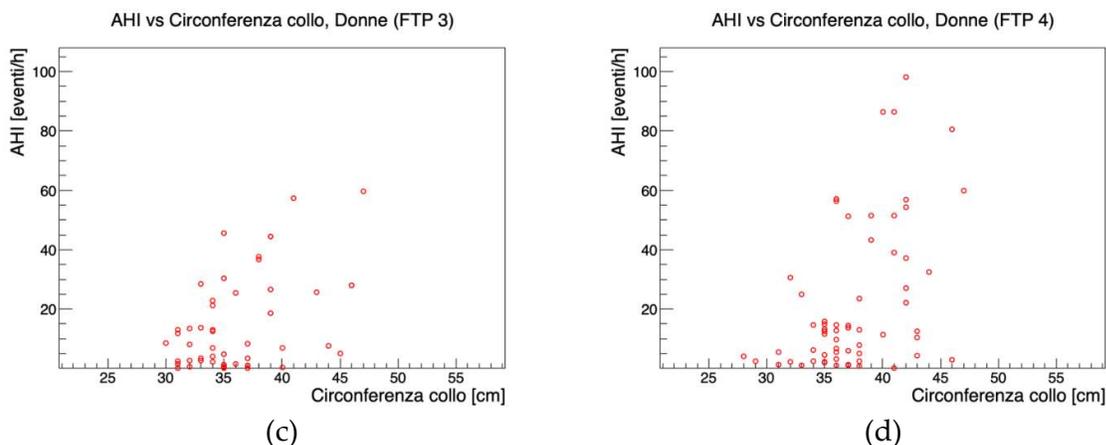


Figura 26. AHI vs Circonferenza del collo suddividendo il campione delle donne secondo le classi del FTP: 1 (a), 2 (b), 3 (c) e 4 (d).

Classe FTP	Uomini			Donne		
	n. di sogg.	Coeff. Di corr.	p-value	n. di sogg.	Coeff. Di corr.	p-value
1	15	$-1,2 \times 10^{-3}$ (-0,47-0,47)	0,997	6	-0,49 (-0,87-0,26)	0,33
2	29	0,38 (0,038-0,64)	0,041	20	-0,057 (-0,56-0,36)	0,81
3	49	0,39 (0,13-0,60)	$5,3 \times 10^{-3}$	49	0,47 (0,22-0,66)	$7,0 \times 10^{-4}$
4	115	0,50 (0,35-0,62)	$1,4 \times 10^{-8}$	61	0,48 (0,27-0,65)	$9,1 \times 10^{-5}$
All	208	0,44 (0,32-0,54)	$4,8 \times 10^{-11}$	136	0,43 (0,28-0,56)	$1,8 \times 10^{-7}$

Tabella 9. Numero di soggetti, coefficiente di correlazione di Pearson con il suo intervallo di confidenza (in parentesi) e relativo p-value, tra AHI e Circonferenza collo in funzione della classe FTP, sia per il campione degli uomini sia per quello delle donne. L'ultima riga si ottiene considerando tutte le quattro classi insieme (lo stesso già riportato in tabella 5).

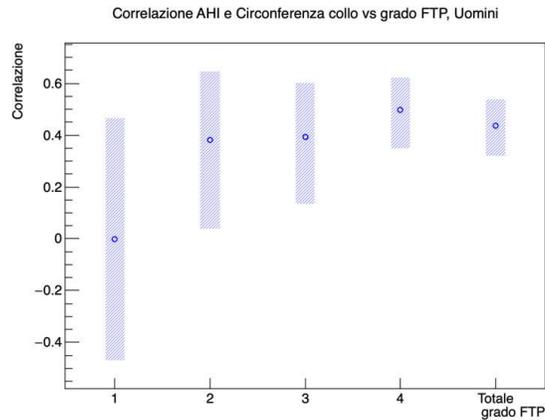


Figura 27. Coefficiente di correlazione di Pearson con il suo intervallo di confidenza (indicato dalla barra) tra AHI e Circonferenza del collo per il campione degli uomini in funzione delle classi di FTP. L'ultimo elemento è stato ottenuto considerando tutte le classi insieme.

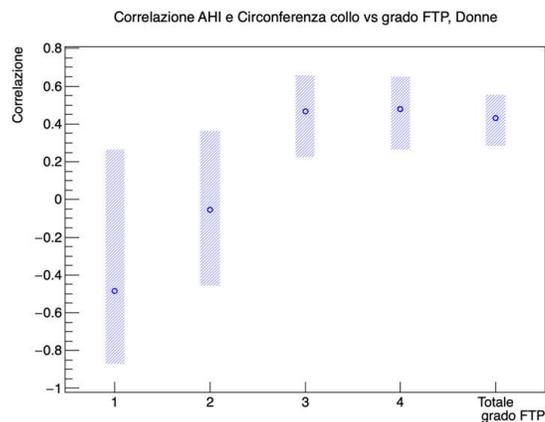


Figura 28. Coefficiente di correlazione di Pearson con il suo intervallo di confidenza (indicato dalla barra) tra AHI e Circonferenza del collo per il campione delle donne in funzione delle classi di FTP. L'ultimo elemento è stato ottenuto considerando tutte le classi insieme.

Dati i migliori risultati ottenuti utilizzando la Circonferenza del collo rispetto al BMI è stato effettuato un fit lineare ai grafici AHI vs Circonferenza del collo per ognuno dei quattro gradi del FTP. Per questa analisi è stata presa in considerazione solamente la popolazione generale, senza suddivisione in sessi, per ottenere un risultato più affidabile, data la

maggior statistica. . Le pendenze e i relativi errori sono riportati in tabella 8. Con l'esclusione del grado 1, tutte le classi mostrano un coefficiente angolare simile, pari in media a 2,1 eventi/h/cm (le variazioni sono inferiori al 10%). In ogni caso, considerando anche gli errori associati, i vari coefficienti angolari risultano compatibili tra di loro. La costanza di questo risultato indica che la velocità con cui l'AHI varia in funzione della Circonferenza del collo, è indipendente dal grado del FTP.

Capitolo 5: Discussione

L'OSAS è un importante problema di salute che può avere gravi ripercussioni sulla qualità della vita degli individui colpiti. Il presente studio ha valutato i segni clinici orali, i parametri antropometrici e quelli otorinolaringoiatrici in soggetti lavoratori adulti con fattori di rischio OSAS, afferenti al Dipartimento di Scienze Orali e Maxillofacciali di Sapienza Università di Roma. Molti fattori di rischio associati all'insorgenza di OSAS sono descritti in letteratura, tra questi, i cambiamenti anatomici che contribuiscono alla riduzione dello spazio orofaringeo, sono tra i più importanti. In particolare, individui obesi con Circonferenza del collo aumentata, alterazioni craniofacciali e deficit maxillo-mandibolari e volume della lingua aumentato risultano avere un maggior rischio di sviluppare OSAS. Sulla base del presente studio, l'indagine condotta sui segni clinici di morso profondo, overjet aumentato e bruxismo non mostra un'associazione significativa con la gravità dell'AHI nei pazienti adulti con comorbidità. Miyao et al. hanno studiato la malocclusione in pazienti non obesi e obesi con OSAS utilizzando analisi cefalometriche e di modelli dentali [64](#). Gli Autori hanno riscontrato una maggiore prevalenza di morso profondo e overjet grave nei pazienti con OSAS rispetto alla popolazione generale e una correlazione significativa tra AHI e overjet nei pazienti non obesi. Gli autori hanno affermato che un overjet molto aumentato è strettamente legato alla gravità dei disturbi della respirazione durante il sonno nei pazienti non obesi suggerendo che le strutture maxillo-facciali sono un fattore chiave per stabilire la gravità OSAS. La nostra mancanza di evidenze di associazione dei parametri occlusali con l'AHI potrebbe essere dovuta a due fattori: da un lato, lo studio delle possibili associazioni è stato condotto sull'intero

campione non stratificato per fattori di rischio quali obesità, genere, esposizione a fumo e alcol. Il secondo motivo è riconducibile alla metodologia con cui sono stati rilevati i parametri occlusali, che, per ragioni di semplicità operativa legate alla natura epidemiologica del progetto, è avvenuta solo attraverso l'osservazione clinica e non attraverso una valutazione quantitativa mediante l'analisi cefalometrica e lo studio di modelli in gesso.

I nostri risultati sono in accordo con Alqahtani et al. che ha usato un semplice esame dentale e non ha trovato alcuna associazione significativa tra le diverse caratteristiche di occlusione di molari, canini e incisivi e gravità dell'OSAS [65](#). Gli Autori, infatti sottolineano come l'uso di un semplice esame dentale, senza l'analisi cefalometrica e l'analisi dei modelli in gesso può essere utilizzato solo come valutazione iniziale.

In questa prospettiva, il ruolo dell'ortodontista è fondamentale: infatti, per trovare possibili associazioni tra i parametri occlusali e la gravità dell'OSAS è richiesto un metodo di valutazione obiettivo basato sulla misurazione dell'occlusione su tutti i piani dello spazio e sull'analisi cefalometrica.

Per quanto riguarda, invece, il parametro dell'edentulia parziale in relazione all'AHI, abbiamo riscontrato un'associazione statisticamente significativa. È da sottolineare come questa relazione sia stata riscontrata nonostante lo studio non abbia tenuto conto del tipo di edentulia del singolo soggetto. Secondo alcuni autori, che hanno studiato la relazione tra perdita dei denti e segni e sintomi di apnea ostruttiva del sonno, la perdita dei denti può essere un fattore di rischio indipendente per l'OSAS; Josef et al. mostrano, nel loro

studio basato su 26 soggetti, come ci sia una differenza statisticamente significativa tra il campione degli edentuli ed il campione dei controlli tenendo conto di età, sesso e BMI 66. Inoltre, la completa perdita dei denti potrebbe favorire l'insorgere dell'ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, data la diminuzione della dimensione verticale del terzo inferiore.

Per quanto riguarda la relazione tra bruxismo e AHI, in accordo con la letteratura precedente, nel presente studio non è stata trovata alcuna associazione statisticamente significativa. 65, 67

Per quanto riguarda i parametri antropometrici presi in esame, un dato statisticamente significativo è rappresentato dall'attesa alta correlazione tra BMI e Circonferenza del collo. Per quanto sussista una differenza tra i coefficienti dei campioni di uomini e donne, la correlazione rimane alta per entrambi i sottogruppi.

È stata, inoltre, osservata una correlazione statisticamente significativa di BMI e Circonferenza collo con l'AHI sia nel campione degli uomini sia in quello delle donne. Questi risultati confermano i dati riportati in letteratura, che indicano come l'obesità, ovvero un aumento del BMI, è uno dei principali fattori di rischio per OSAS in età adulta. Lo studio mostra anche come la Circonferenza del collo sia un indicatore migliore rispetto al BMI, in quanto la correlazione tra AHI e Circonferenza del collo rimane pressoché invariata rispetto a quella tra AHI e BMI per il campione degli uomini, mentre per quello delle donne questa migliora di un fattore superiore a 2.

Anche la letteratura supporta il risultato che la Circonferenza collo sia positivamente correlata con l'AHI e che questa sia un predittore per OSAS migliore del BMI [65](#), [67](#). Una possibile spiegazione è che l'aumento della deposizione di grasso nella regione del collo porta all'allargamento delle strutture delle vie aeree superiori portando ulteriormente al restringimento e al collasso dello spazio delle vie aeree e alla difficoltà di respirazione.

Un approfondimento dello studio è stato svolto considerando la correlazione tra la gravità dell'OSAS e il BMI e la gravità dell'OSAS e la Circonferenza del collo in funzione della scala FTP. Escludendo la prima classe di Friedman (dove le statistiche sono molto più piccole), il coefficiente di correlazione tra i parametri risulta essere fondamentalemente costante all'aumentare del grado di severità della patologia OSAS, suggerendo quindi che la scala FTP non influisce sull'intensità della componente lineare della relazione tra AHI e questi parametri antropometrici. In aggiunta, sfruttando i migliori risultati ottenuti in termini di correlazione, è stato effettuato un fit lineare ai grafici di AHI vs Circonferenza del collo. La pendenza risultante è praticamente costante al variare della classe FTP: escludendo il grado 1 le variazioni sono inferiori al 10%; in ogni caso, considerando gli errori, le quattro pendenze risultano tra di loro compatibili. Questo implica che la classe FTP non modifica la dipendenza tra AHI e Circonferenza del collo e quindi il valore di AHI non ne è influenzato.

Liistro et al, postulando che la coesistenza di punteggio di Mallampati elevato e ostruzione nasale potrebbe aumentare il rischio di sviluppare l'OSAS, hanno osservato un'associazione e una correlazione significativa di BMI e Circonferenza collo con l'AHI,

ma un'assenza di associazione tra Mallampati e AHI nei soggetti senza ostruzione nasale **68**. Gli stessi Autori affermano che BMI e Circonferenza del collo sono predittori indipendenti di AHI mentre il punteggio Mallampati è associato ad AHI solo nei pazienti con ostruzione nasale. Questi risultati sono in accordo e supportati dai risultati del presente studio, che non hanno trovato un'associazione statisticamente significativa tra FTP e AHI.

Alcuni studi in letteratura hanno mostrato che il sistema di stadiazione di Friedman (FSS, dall'inglese Friedman Staging System) è correlato positivamente e significativamente con la gravità dell'OSAS misurata dall'AHI **69, 70**. In altre parole, i pazienti con stadi più alti hanno una maggiore probabilità di OSAS grave. Il FSS è determinato dal FTP, dalla dimensione delle tonsille e dal BMI. Il presente studio è uno studio epidemiologico, volto a misurare solo il FTP senza utilizzare la dimensione delle tonsille che, invece, richiede un'indagine specialistica. Di conseguenza l'assenza di associazione tra FTP e AHI potrebbe essere dovuta alla natura dello studio stesso.

Considerando i risultati del presente studio, l'uso del FTP, durante la valutazione clinica, sebbene sia relativamente rapido e facile da eseguire, può avere un'utilità limitata nel predire la gravità dell'OSAS. Anche se il punteggio FTP potrebbe non essere così utile tra i pazienti con una minore probabilità di avere OSAS, può essere uno strumento utile quando integrato con altre valutazioni cliniche.

È importante che i medici comprendano che l'OSAS è un disturbo complesso di molteplici fattori fisiologici e non può essere completamente descritto dal risultato di un singolo esame obiettivo.

Il FTP, pur avendo limitazioni come test diagnostico, potrebbe essere una parte utile dell'esame fisico dei pazienti prima della polisonnografia e potrebbe essere utilizzato per dare la priorità ai pazienti per la polisonnografia, una considerazione importante dato il grande arretrato di pazienti in attesa di valutazione per OSA.

Conclusioni:

L'OSAS è un problema di salute che può avere importanti ricadute sulla qualità e sull'aspettativa di vita degli individui colpiti. Sulla base dei risultati del presente studio, l'indagine clinica svolta sui parametri occlusali di morso profondo, overjet aumentato e bruxismo non ha evidenziato un'associazione significativa alla gravità dell'OSAS nei pazienti adulti con comorbidità. Di contro, l'edentulia parziale mostra una associazione statisticamente significativa con l'AHI.

Per quanto riguarda i parametri antropometrici presi in esame, la Circonferenza del collo risulta essere un predittore clinico per OSAS migliore del BMI, oltre che facilmente misurabile, essendo questo più correlato all'AHI.

Sebbene il FTP non sia correlato in modo significativo alla gravità dell'OSAS, ci sono anche prove che il FTP può essere uno strumento clinico utile nella valutazione del rischio di OSA durante lo screening di pazienti adulti in sovrappeso che hanno una Circonferenza del collo aumentata. Il FTP può ancora svolgere un ruolo se incorporato nel quadro clinico generale di un paziente in sovrappeso e ha ancora il potenziale per svolgere un ruolo nello screening per l'OSA. Alla luce di quanto esposto è possibile concludere come l'importanza dell'approccio multidisciplinare all'OSAS, la cui diagnosi precoce può avvalersi di strumenti clinici di semplice e facile esecuzione, sia emersa nell'ambito di questa attività di ricerca.

Appendice 1: Il Protocollo clinico

Di seguito è riportato il protocollo dello studio sottomesso e approvato dal comitato etico.:

Protocollo *BRIC INAIL 2018 – ID 04*

Final version Ver 1.0 del 19-10-2020

“Sleep@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea: un’epidemia silenziosa

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

EOS	End Of Study
GCP	Good Clinical Practice
ICF	Informed Consent Form
ICH	International Council of Harmonisation
IEC	Independent Ethics Committee
FeNO	Ossido nitrico aria espirata
OSAS	Disturbi respiratori del sonno
BMI	Indice di Massa Corporea
AHI	Indice di Apnea-Ipopnea
EDS	Eccessiva Sonnolenza Diurna
ECG	Elettrocardiogramma
ADMA	Dimetilarginina Asimmetrica

1. INTRODUZIONE

1.1 Razionale

Il piano d'Azione Globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili (2013-2020) definisce tra i 9 obiettivi globali la riduzione relativa del 25% della mortalità precoce dovuta a malattie croniche entro il 2025. La Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome*) o OSA è una patologia cronica con gravi implicazioni economiche e sociali, ad elevata prevalenza, spesso sotto-diagnosticata (i casi non diagnosticati nella popolazione generale risultano 40-70%) e quindi non trattata. Nel 2001 nella popolazione europea adulta (30-70 anni) veniva riportata tra gli uomini una prevalenza di OSA lieve ossia *Apnea-Hypopnea Index* ≥ 5 (AHI=numero di apnee e ipopnee per ora di sonno) del 26% e di OSA moderata-grave (AHI ≥ 15) del 14%. Dati epidemiologici più recenti indicano una prevalenza molto più elevata. Nel 2013 Peppard (2013) ha mostrato che su 1520 partecipanti (età 30-70 anni) il 33.9% degli uomini (il 43.2% sopra i 50 anni) presentava almeno un AHI ≥ 5 , la metà di questi aveva sonnolenza diurna e il 13% riportava un AHI ≥ 15 . Più recentemente, uno studio di Heinzer (2015) su un ampio gruppo di cittadini svizzeri (2121 persone di 40-85 anni) ha riportato una prevalenza di OSA moderata-grave (AHI ≥ 15) di 49,7% negli uomini e di 23,4% nelle donne. In Italia non esistono dati di prevalenza basati sugli attuali criteri diagnostici-clinico-strumentali: stime non recenti parlano di circa 6 milioni di persone affette da OSA (2 milioni con quadro conclamato), i casi non diagnosticati sarebbero pari a circa il 40-60%. Sebbene l'obesità sia il maggior fattore di rischio, l'OSA è significativamente presente anche nei soggetti normopeso (1/3 circa dei casi). La patologia è inoltre una delle cause più frequenti di eccessiva sonnolenza diurna (EDS), fattore di rischio indipendente di incidenti stradali (22% degli incidenti annui) e sul lavoro e causa di ridotta performance lavorativa. Nelle fasi più conclamate della Sindrome si realizza una condizione di ipossiemia notturna che determina alterazioni cardiocircolatorie che possono condurre all'insorgenza di: ipertensione arteriosa, spesso farmaco resistente, aritmie cardiache sopraventricolari e ventricolari, cardiopatia ischemica cronica, *ictus cerebri* e alterazioni metaboliche (es. diabete mellito, dislipidemia e sindrome metabolica). Altre gravi conseguenze dell'OSA sono: depressione, irritabilità, perdita di memoria, cambiamento di personalità e alterazione della libido. È possibile inoltre che OSA e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva coesistano nella cosiddetta *Overlap Syndrome*: le desaturazioni notturne risultano più marcate, così come le conseguenze.

Sulla base di tali evidenze nasce il documento *La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel sonno (OSAS)*, approvato in conferenza Stato Regioni il 12 maggio 2016, al fine di proporre, attraverso un approccio multidisciplinare, una strategia finalizzata alla prevenzione ottimale dell'OSA e al controllo delle sue comorbidità, suggerendo la necessità di promuovere azioni preventive in grado di ridurre i fattori di rischio associati (prevenzione primaria) e di realizzare una diagnosi precoce per consentire un tempestivo intervento terapeutico (prevenzione secondaria/terziaria).

Attualmente, come indicato dal Documento approvato in Conferenza Stato Regioni il 12 maggio 2016 e dalle Linee Guida sull'OSA del Ministero della Salute (2015-2016), la diagnosi strumentale di OSA si basa sull'identificazione di episodi di apnea e ipopnea per ora di sonno attraverso il monitoraggio cardio-respiratorio. Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale deve però partire dalla formulazione del sospetto clinico che dovrebbe essere formulato da medici di medicina generale, medici competenti, medici specialisti e odontoiatri tramite accurata anamnesi e ricerca di segni/sintomi sentinella. Va tuttavia sottolineato che anamnesi ed esame clinico possono non essere esaustivi in quanto:

- a) i sintomi spesso non sono percepiti e/o riferiti nella loro importanza dal paziente
- b) nessun segno/sintomo risulta effettivamente avere da solo un ruolo diagnostico.

Va inoltre evidenziato che nel percorso diagnostico dell'OSA deve essere adeguatamente considerata l'eventuale presenza di una patologia cardiovascolare. Recenti studi hanno mostrato un'elevata prevalenza dei disturbi respiratori del sonno nelle patologie cardio-vascolari (in pazienti con stroke e attacco ischemico transitorio 60%, con ipertensione 45% e con coronaropatie 30%) e, spesso, un significativo rapporto causale.

Il presente progetto si propone di superare i limiti sopra descritti, sviluppando e applicando, attraverso la creazione di un team interdisciplinare, a partire dall'analisi della letteratura, dalle linee guida e i protocolli per la sorveglianza dei disturbi respiratori del sonno e dalle conoscenze sui fattori di rischio per l'OSA, acquisite anche attraverso lo studio, un algoritmo clinico-anamnestico applicabile nella sorveglianza sanitaria dei lavoratori, valorizzando i sintomi e segni clinici caratteristici dei disturbi nelle fasi precoci (pauci-sintomatiche) della patologia. Altro risultato atteso riguarda l'approfondimento della relazione esistente tra l'OSA e gli infortuni/errori/incidenti lavorativi in attività lavorative a maggior rischio (ad esempio settore dei trasporti) e la stima dei costi sociali, non sanitari o indiretti della patologia (ad es. perdita di giornate di lavoro, danni alla persona, danni materiali). Il progetto si propone inoltre di investigare il rapporto tra OSA e stress ossidativo e tra OSA e comorbidità, in particolare cardiovascolare, attraverso lo studio di specifici marcatori precoci di danno d'organo. I marcatori così individuati potrebbero essere proposti nella pratica clinica ad integrare le metodologie diagnostiche attualmente in uso.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

2.1 Obiettivo primario

Ricerca la prevalenza dell'OSAS nella popolazione generale e la popolazione lavorativa a rischio di incidentalità e di infortuni.

2.2 Obiettivi secondari

1. Elaborazione dello strumento clinico-anamnestico in grado di rilevare il sospetto dell'OSAS
2. Migliorare le conoscenze su OSAS nella popolazione generale e su comorbidità correlate con le patologie cardiovascolari
3. Valutazione del legame fra stress ossidativo, infiammazione e OSAS
4. Valutazione del rapporto tra OSAS e alterazioni della secrezione di ormoni
5. Valutazione di misurazioni multiple notturne con apparecchiature portatili quale possibile strumento di screening
6. Elaborazione di un protocollo di sorveglianza sanitaria per i lavoratori.

3. DISEGNO DELLO STUDIO

3.1 Progettazione e piano generale dello studio

Studio osservazionale prospettico volto alla valutazione della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in lavoratori del settore dei trasporti, loro prevenzione, diagnosi precoce e impatto.

Miglioramento della conoscenza del fenomeno OSAS, sua prevalenza ed impatto nei lavoratori del settore dei trasporti e diffusione delle conoscenze. Redazione del protocollo di studio e dell'algoritmo diagnostico da utilizzare e diffondere tra i medici competenti e proposta di gestione dei casi.

Finalizzazione del protocollo dello studio e del questionario in base alle conoscenze disponibili e attraverso il confronto con il gruppo multidisciplinare di esperti.

3.2 Durata dello studio

L'arruolamento durerà 12 mesi a partire dal 1 Novembre 2020 a 31 Ottobre 2021

4. POPOLAZIONE IN STUDIO

4.1 Criteri di inclusione

1. Età lavorativa: tra 18 e 65 anni
2. Ipertensione arteriosa da almeno 1 anno
3. Obesità: BMI>30

4. Diabete
5. Sindrome metabolica
6. Firma del consenso informato

4.2 Criteri di Esclusione

I soggetti per essere idonei e quindi per essere ammessi all'arruolamento nello studio non devono soddisfare nessuno dei seguenti criteri di esclusione:

1. Rifiuto di firma del consenso informato
2. Diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (per escludere overlap syndrome)

5. CALENDARIO DELLE ATTIVITA'

Tutte le valutazioni saranno eseguite secondo la pratica clinica comune, in accordo con le attuali linee guida cliniche per la valutazione dei pazienti con OSAS.

Obiettivo Primario: Ricerca della prevalenza dell'OSAS nella popolazione generale e nella popolazione lavorativa a rischio di incidentalità stradale e di infortuni lavorativi.

Reclutamento del campione di studio (lavoratori a maggior rischio di incidentalità stradale e di infortuni lavorativi, ad es. settore trasporti).

Il contatto con Enti/Aziende e con realtà lavorative piccole e medio-grandi consentirà il reclutamento di un numero adeguato di lavoratori del settore dei trasporti da sottoporre al protocollo di studio.

- a. Osservazione. I soggetti reclutati verranno sottoposti ad osservazione, ovvero sottoposti a normale sorveglianza sanitaria obbligatoria e/o all'interno di programmi di promozione della salute, così come previsto dalla normativa vigente (D.Lgs. 81/08 e ss.mm.ii.) e, se previsto, effettueranno approfondimenti in merito alla patologia OSAS anche all'interno di programmi di promozione della salute nei luoghi di lavoro. L'osservazione include: ricerca di segni/sintomi caratteristici per OSAS, fattori di rischio associati alla patologia, somministrazione del questionario clinico anamnestico teso anche ad approfondire la storia lavorativa del soggetto (incidenti stradali/infortuni lavorativi/conseguenze e assenze dal lavoro) e visita medica con valutazione dei dati antropometrici, valutazione delle prime vie aeree (classificazione Mallampati) ed eventualmente *screening* poligrafico notturno.
- b. Analisi dei dati. I dati anamnestico/clinico/laboratoristici raccolti durante lo studio verranno strutturati in un unico database e analizzati sia con metodiche classiche sia con strumenti più idonei al volume di dati che verrà prodotto, tenendo conto anche della differenza di genere, differenza di età e provenienza da altri Paesi. Verrà stimata la prevalenza del fenomeno OSAS

specifico finalizzato tra l'altro ad ottenere/indagare: 1) dati generali; 2) presenza/assenza di fattori di rischio correlati alla patologia oggetto di studio (ad es. alterazioni anatomico-funzionali delle prime vie aeree superiori, obesità, tabagismo, consumo di alcol, età, genere e menopausa); 3) presenza/assenza di sintomi/segni/sintomi sentinella (eccessiva sonnolenza diurna, fatica, insonnia, russamento, disturbi respiratori notturni soggettivi, apnee osservate); presenza di comorbidità (ad es. ipertensione arteriosa, patologia coronarica, fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca cronica, ictus, diabete).

- Confronto con le principali linee guida *evidence-based*, sua finalizzazione e creazione di un questionario clinico-anamnestico suggestivo di disturbi respiratori durante il sonno anche attraverso il confronto del gruppo di lavoro multidisciplinare. Confronto con gli strumenti di studio del fenomeno OSAS disponibili, confronto tra valore predittivo del questionario e risultati del monitoraggio-cardiorespiratorio. Confronto con i dati disponibili in letteratura.

Obiettivo secondario 2 - Migliorare le conoscenze su OSAS e comorbidità, in particolare le associazioni tra OSAS e patologie cardiovascolari

Su pazienti affetti da patologia OSAS, in presenza di fattori di rischio cardiovascolari, verranno eseguiti: a) monitoraggio con holter ECG (valutazione elettrocardiografica e classificazione delle aritmie); b) monitoraggio pressorio con holter (valutazione media sistolica e diastolica, diurna e notturna, *dipping*, variabilità pressoria, *morning surge*, carico pressorio, indici di rigidità arteriosa); c) valutazione di alcuni indicatori di rischio cardiovascolare nelle urine (L-arginina, ADMA, creatinina); d) valutazione della funzione adrenomidollare (dosaggio delle catecolamine, epinefrina, norepinefrina). I prelievi verranno eseguiti durante la normale attività di sorveglianza sanitaria obbligatoria dei lavoratori e/o all'interno di programmi di promozione della salute, così come previsto dalla normativa vigente (D.Lgs. 81/08 e ss.mm.ii.)

Obiettivo secondario 3 – Valutazione del legame fra stress ossidativo, infiammazione e OSAS.

Su lavoratori affetti da OSAS che si sottopongono a prelievi di sangue durante la sorveglianza sanitaria nei luoghi di lavoro verranno eseguiti: a) misurazioni dell'ossido nitrico nell'aria espirata (FeNO); b) indicatori generici di danno ossidativo (ad es. acidi nucleici), c) indicatori di stress ossidativo (ad es. 8-isoprostano).

Ciò permetterà di misurare gli indici di stress ossidativo e di flogosi in rapporto con AHI (in particolare AHI>15), di effettuare determinazioni di ossido nitrico nell'aria espirata (FeNO), test della cometa e indicatori di stress ossidativo nei casi di OSAS e nei controlli. In particolare: a) FeNO; b) 8-idrossi-2'-deossiguanosina, 8-idrossi-guanosina e 8-idrossi-guanina urinarie; c) 8-isoprostano, 8-idrossi-2'-deossiguanosina urinarie.

nei lavoratori in rapporto alla classificazione della patologia, alla presenza di sintomi e/o comorbidità, al genere, età e provenienza da altri Paesi e in rapporto agli incidenti stradali/infortuni lavorativi. Confronto con i dati del campione storico di pazienti con OSAS. Correlazione tra AHI e scale anamnestiche validate (ad esempio Epworth Sleepiness Scale, Test di Berlino e STOP BANG) nei soggetti sottoposti a osservazione.

Quantificare il fenomeno OSAS nella popolazione generale

Verranno reclutati pazienti inviati da centri endocrinologici per l'obesità e pazienti indirizzati verso il percorso ipnologico su indicazione del curante.

- a. Osservazione. I pazienti reclutati verranno sottoposti a osservazione: ricerca di segni/sintomi caratteristici per l'OSAS, fattori di rischio associati alla patologia, somministrazione del questionario clinico anamnestico teso anche ad approfondire la storia lavorativa del soggetto (incidenti stradali/infortuni lavorativa) e visita medica con valutazione dei dati antropometrici e valutazione delle prime vie aeree (classificazione Mallampati) e screening poligrafico notturno.
- b. Analisi dei dati. I dati anamnestico/clinico/laboratoristici raccolti durante lo studio verranno strutturati in un unico database e analizzati sia con metodiche classiche sia con strumenti più idonei al volume di dati che verrà prodotto, tenendo conto anche della differenza di genere, differenza di età e provenienza da altri Paesi. Verrà stimata la prevalenza del fenomeno OSAS nei lavoratori in rapporto alla classificazione della patologia, alla presenza di sintomi e/o comorbidità, al genere, età e provenienza da altri Paesi e in rapporto agli incidenti stradali/infortuni lavorativi. Confronto con i dati del campione storico di pazienti con OSAS. Correlazione tra AHI e scale anamnestiche validate (ad esempio Epworth Sleepiness Scale, Test di Berlino e STOP BANG) nei soggetti sottoposti a osservazione.
- c. Prevalenza di indice di apnea/ipopnea al monitoraggio cardio-respiratorio in rapporto alla presenza di sintomi, di comorbidità e di infortuni lavorativi/incidenti stradali. Prevalenza del fenomeno OSAS in rapporto alla classificazione della patologia, al genere, età e provenienza da altri Paesi e in rapporto agli infortuni lavorativi/incidenti stradali. Confronto con i dati del campione di lavoratori.

Obiettivo secondario 1 – Elaborazione dello strumento clinico-anamnestico in grado di rilevare il sospetto dell'OSAS

Studio delle metodiche e dei percorsi di *screening* esistenti per lo studio dei disturbi respiratori del sonno, delle principali linee guida *evidence-based* per lo sviluppo di uno strumento clinico assistenziale da applicare a questa categoria di lavoratori.

- Analisi dei principali strumenti standardizzati disponibili per lo studio clinico-anamnestico dei disturbi respiratori del sonno ed elaborazione del questionario

Obiettivo secondario 4 - Valutazione del rapporto tra OSAS e alterazioni della secrezione di ormoni.

Su pazienti affetti da OSAS verranno eseguite misurazioni multiple notturne con apparecchiature portatili semplici per il monitoraggio della saturazione ossiemoglobinica al fine di ottenere: il valore del Delta index, la distinzione tra desaturazioni fasiche (o rapide) e toniche (o prolungate), la frequenza del polso e l'indice di variazione, l'analisi della posizione (mediante segnale accelerometrico) per consentire l'identificazione di casi di OSAS posizionali.

Verranno confrontati nell'analisi soggetti con diverso indice AHI. In particolare verranno effettuate determinazioni salivari di melatonina e cortisolo nei partecipanti allo studio. Confronto tra dati OSAS e alterazioni ormonali in rapporto ai dati anamnestici. Verrà eseguito il confronto tra monitoraggi "one night" e "more than one night" in base a quanto eseguito tra i pazienti previa disponibilità delle misurazioni strumentali della saturazione ossiemoglobinica, della frequenza cardiaca e delle variazioni posturali attraverso accelerometro.

Obiettivo secondario 5 - Valutazione di misurazioni multiple notturne con apparecchiature portatili quale possibile strumento di screening

Su pazienti affetti da patologia OSAS, quando indicato, verranno eseguite misurazioni multiple notturne con apparecchiature portatili semplici per il monitoraggio della saturazione ossiemoglobinica al fine di ottenere: il valore del Delta index, la distinzione tra desaturazioni fasiche (o rapide) e toniche (o prolungate), la frequenza del polso e l'indice di variazione, l'analisi della posizione (mediante segnale accelerometrico) per consentire l'identificazione di casi di OSAS posizionali.

Questi dati consentiranno di verificare la stabilità dell'AHI in 2 o 3 notti consecutive attraverso i monitoraggi notturni della saturazione ossiemoglobinica, della frequenza cardiaca e delle variazioni posturali durante il sonno con strumentazione portatile dotato di accelerometro. Inoltre sarà possibile correlare i dati anamnestici e i ossimetrici rispetto ai dati dell'esame polisinnografico, gold standard diagnostico della sindrome e valutare la predittività dell'ossimetria notturna in termini diagnostici rispetto allo strumento anamnestico e all'eventuale uso combinato di entrambi gli strumenti.

Verrà eseguito il confronto tra monitoraggi "one night" e "more than one night" in base a quanto eseguito tra i pazienti previa disponibilità delle misurazioni strumentali della saturazione ossiemoglobinica, della frequenza cardiaca e delle variazioni posturali ottenute con accelerometro.

Obiettivo secondario 6 – Elaborazione di un protocollo di sorveglianza sanitaria per i lavoratori.

Attraverso la validazione finale del protocollo di studio, si identificherà un percorso diagnostico e programmi di *screening* e *follow up* mirati, facilmente utilizzabili nella sorveglianza sanitaria dei lavoratori a maggior rischio di infortuni.

6. VALUTAZIONI DELLO STUDIO E PROCEDURE

La sorveglianza sanitaria per OSAS nei soggetti arruolati prevede la raccolta di dati attraverso le valutazioni seguenti:

- somministrazione del questionario clinico anamnestico teso anche ad approfondire la storia lavorativa del soggetto,
- visita medica nell'ambito della sorveglianza sanitaria, con valutazione dei dati antropometrici e valutazione delle prime vie aeree (classificazione Mallampati)
- screening poligrafico notturno qualora necessario.
- monitoraggio con holter ECG (valutazione elettrocardiografica e classificazione delle aritmie);
- monitoraggio pressorio con holter (valutazione media sistolica e diastolici, diurna e notturna, *dipping*, variabilità pressoria, *morning surge*, carico pressorio, indici di rigidità arteriosa);
- valutazione di indicatori di rischio cardiovascolare nelle urine (L-arginina, ADMA sierica/plasmatica e urinaria, creatinina);
- valutazione della funzione adrenomidollare (dosaggio delle catecolamine: norepinefrina ed epinefrina).
- misurazioni dell'ossido nitrico nell'aria espirata (FeNO);
- indicatori generici di danno ossidativo (acidi nucleici e test della cometa);
- indicatori di stress ossidativo (8-idrossi-2'-deossiguanosina, 8-idrossi-guanosina e 8-idrossi-guanina urinarie; 8-isoprostano, 8-idrossi-2'-deossiguanosina urinarie)
- monitoraggio della saturazione ossiemoglobinica;
- delta index;
- distinzione tra desaturazioni fasiche (o rapide) e toniche (o prolungate);
- frequenza del polso e indice di variazione;
- analisi della posizione (mediante segnale accelerometrico) per consentire l'identificazione di casi di OSAS posizionali.

7. TERMINE DELLO STUDIO

7.1 Fine dello studio

La fine dello studio (EOS) è definita come l'ultima valutazione eseguita nello studio e corrisponde all'ultima analisi. Un soggetto che completa l'ultima valutazione è considerato completato.

L'EOS potrebbe coincidere con il ritiro del soggetto dallo studio (vedere la sezione 7.2 Ritiro prematuro dallo studio) e il soggetto che si ritira prematuramente dallo studio non viene considerato come completo ai fini dello studio. In questo caso, la data EOS è definita come l'ultimo tentativo di contatto di follow-up non riuscito, ritiro del consenso o data di morte.

7.2 Discontinuazione prematura

I soggetti possono ritirarsi volontariamente dallo studio senza giustificazione per qualsiasi motivo e in qualsiasi momento. Si considera che il soggetto si ritira se dichiara di voler ritirare l'ulteriore partecipazione a tutte le componenti dello studio (es. ritiro del consenso), muore o si perde al follow-up. Se un soggetto ritira il consenso, non verranno raccolti ulteriori dati nel modulo elettronico di segnalazione del caso dalla data di revoca in poi. Il ritiro dallo studio può anche derivare da una decisione del promotore per qualsiasi motivo, inclusa la cessazione anticipata o la sospensione dello studio.

Il soggetto è considerato perso al follow-up se tutti i tentativi ragionevoli dell'investigatore di comunicare con il soggetto falliscono. Il sito di sperimentazione deve adottare misure preventive per evitare che un soggetto venga perso al follow-up (es. documentare diverse modalità di contatto come numero di telefono, indirizzo di casa, indirizzo e-mail, persona da contattare nel caso in cui il soggetto non possa raggiungerlo). Devono essere utilizzate le seguenti modalità: almeno tre telefonate devono essere effettuate all'ultimo numero di telefono disponibile e una raccomandata deve essere inviata per posta o e-mail all'ultimo indirizzo disponibile. Se il soggetto è ancora irraggiungibile dopo tutti i tentativi di contatto elencati, viene considerato smarrito al follow-up. Il sito sperimentale deve documentare tutti i tentativi e inserire la perdita di informazioni di follow-up nella scheda raccolta dati.

8. STATISTICA

8.1 Dimensione del Campione

La dimensione del campione è stata stimata sulla base della prevalenza attesa di OSA che viene riportata nell'introduzione e viene adottata come obiettivo primario. In studi non italiani si ipotizzano prevalenze del 26%, 33% e maggiori o pari al 50%. In Italia i dati riportano una prevalenza di circa il 10%. Considerando una prevalenza del 14%, una precisione assoluta del 3% e un errore alpha del 5% è necessario arruolare 514 soggetti in totale.

8.2 Metodi Statistici

Tutte le variabili quantitative saranno descritte come media e deviazione standard (SD) e le variabili categoriche sintetizzate con frequenze assolute e percentuali. I confronti tra due gruppi saranno effettuati con il t-test per dati indipendenti per le variabili quantitative normalmente distribuite o con il Mann-Whitney test nel caso in cui le variabili non seguano una distribuzione normale. I confronti per le variabili di tipo categorico saranno effettuati con il test del Chi-quadro o con il test esatto di Fisher quando necessario. Verrà effettuata un'analisi di regressione logistica multivariata per valutare i determinanti maggiormente associati con la categoria dei lavoratori nel settore trasporti. Tutte le variabili con un p-value <0,15 nell'analisi univariata saranno incluse nel modello multivariato.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Conferenza Stato-Regioni del 12 maggio 2016. Intesa sul documento recante “La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)”. (SALUTE) Intesa ai sensi dell’articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n.131. Repertorio Atti n.: 87/CSR del 12/05/2016
2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-318.
3. Hillman DR, Murphy AS, Pezzullo L. The economic cost of sleep disorders. *Sleep.* 2006;29(3):299-305.
4. Jennum P, Ibsen R, Kjellberg J. Social consequences of sleep disordered breathing on patients and their partners: a controlled national study. *Eur Respir J* 2014;43(1):134-44.

5. Malhotra A, Orr JE, Owens RL. On the cutting edge of obstructive sleep apnoea: where next? *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):397- 403.
6. Ministero della Salute - Segretariato generale Ufficio III ex DCOM. Linee guida nazionali per la prevenzione ed il trattamento odontoiatrico del russamento e della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in età evolutiva. Allegato al parere del Consiglio Superiore di Sanità – Sezione III 15 marzo 2016.
http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2484_allegato.pdf
7. Namen AM, Chatterjee A, Huang KE, Feldman SR, Haponik EF. Recognition of Sleep Apnea Is Increasing. Analysis of Trends in Two Large, Representative Databases of Outpatient Practice. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):2027-2034.
8. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014.
9. Robb G, Sultana S, Ameratunga S, Jackson R. A systematic review of epidemiological studies investigating risk factors for work-related road traffic crashes and injuries. *Inj Prev.* 2008;14(1):51-58.
10. Ward KL, Hillman DR, James A, et al. Excessive daytime sleepiness increases the risk of motor vehicle crash in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:1013–1021.

Appendice 2: Lo strumento di indagine clinico anamnestico

Di seguito è riportato lo strumento clinico anamnestico somministrato ai soggetti partecipanti allo studio.

SISTEMA SANITARIO REGIONALE

 **AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I** 

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CODICE IDENTIFICATIVO:

QUESTIONARIO A CURA DEL PAZIENTE

DATI ANAGRAFICI

1. **Genere** M F

2. **Anno di nascita** _____

3. **Titolo di studio** (Scegli 1 sola risposta)

Licenza Scuola Elementare Scuola Media Superiore/Istituto Professionale

Scuola Media Inferiore Diploma universitario

Laurea e oltre Altro _____

4. **Anno in cui hai iniziato a lavorare** _____

5. **A quale gruppo professionale appartiene la tua attività lavorativa?** (Scegli 1 sola risposta)

Legislatori, imprenditori e alta dirigenza Professioni intellettuali, scientifiche e di alta specializzazione

Professioni tecnica Professioni esecutive nel lavoro d'ufficio Professioni qualificate nelle attività commerciali e nei servizi

Artigiani, operai specializzati e agricoltori Conduttori di impianti, operai di macchinari fissi e mobili e conducenti di veicoli Professioni non qualificate Forze armate

6. **Mansione specifica** (Riporta la descrizione dei compiti/mansione lavorativa che svolgi attualmente)

7. **Anno in cui hai iniziato a svolgere l'attuale mansione lavorativa** _____

8. **Hai un lavoro che prevede turnazione?** SI NO

Se hai risposto SI, compila le domande nel riquadro, altrimenti passa alla domanda n. 9

A. Da quanti anni svolgi lavoro a turni? _____

B. Che tipo di turno?
notturno (tra le ore 24.00 e le 5.00 del mattino successivo per almeno 3 ore) diurno

9. **Bevi abitualmente caffè o altre bevande energetiche** (te, ginseng, coca-cola, etc.)? SI NO

Se SI, quante ne beve nelle 24 ore? Nessuno 1-3 >3

10. **Ti capita di bere alcolici o superalcolici?** SI NO

Se SI, compila le domande nel riquadro altrimenti passa alla domanda n. 11

Quanti bicchieri di BIRRA bevi abitualmente al giorno _____ alla settimana _____

Quanti bicchieri di VINO bevi abitualmente al giorno _____ alla settimana _____

Quanti bicchieri di SUPERALCOLICI bevi abitualmente al giorno _____ alla settimana _____

11. **Nucleo familiare**
(Riportare descrizione) _____



SISTEMA SANITARIO REGIONALE



**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I**



CODICE IDENTIFICATIVO:

VALUTAZIONE DEL SONNO

15. **Sei abituato a bere qualcosa subito prima di andare a letto?** SI NO
Se hai risposto SI, cosa bevi? acqua altro (specificare) _____
16. **Quanto tempo trascorre prima di addormentarti di notte?** (Scegli 1 sola risposta)
 5 minuti entro 20 minuti entro 1 ora 1 ora oltre 1 ora
17. **Quante volte mediamente ti capita di svegliarti di notte?** (Scegli 1 sola risposta)
 MAI 1-3 volte 4-6 volte >6 volte
18. **Parli o ti lamenti durante il sonno?** (Scegli 1 sola risposta)
 MAI occasionalmente 1-2 volte per mese più di 2 volte al mese
19. **Ti capita abitualmente di svegliarti con il mal di testa?** SI NO
20. **Altri sintomi?**
 Calo della memoria recente SI NO
 Calo della capacità di concentrazione SI NO
 Riduzione della libido SI NO
 Cambiamento del carattere (ad esempio maggiore irritabilità) SI NO
 Cambiamento dell'emotività (ad esempio sbalzi di umore) SI NO
 Recente variazione delle abitudini alimentari: Iperfagia diurna SI NO

TEST DI EPWORTH

21. Indica, per ogni situazione sotto riportata, il grado di facilità (0 - 1 - 2 - 3) all'addormentamento o all'addormentamento?

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo. Usa la scala seguente e indica con una X la casella corrispondente ad **1 solo numero** per ogni situazione

0= non potrei sonnecchiare/addormentarmi 1= scarsa probabilità di dormire
 2= moderata probabilità di dormire 3= elevata probabilità di dormire

	0	1	2	3
Seduto a leggere				
Guardando la TV				
Seduto, inattivo, in un posto pubblico				
Passeggero di un'auto, per un'ora, senza soste				
Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione				
Seduto a parlare con qualcuno				
Seduto, rilassato, dopo un pranzo senza alcolici				
In macchina, mentre sono fermo per pochi minuti in mezzo al traffico				

TOTALE (da riportare a cura del clinico)

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
 Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
 Centralino (+39) 06 49971
 C.F. e P.IVA 05865511009
 www.policlinicoumberto1.it



SISTEMA SANITARIO REGIONALE



AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CODICE IDENTIFICATIVO:

INCIDENTI STRADALI/INFORTUNI

12. Nel corso della tua vita hai mai avuto infortuni sul lavoro? SI NO Non ricordo

Se hai risposto SI, Quanti _____

In quali anni (esempio 2012, 2015) _____

13. Nel corso della tua vita hai mai avuto infortuni non lavorativi? SI NO Non ricordo

Se hai risposto SI, Quanti _____

In quali anni (esempio 2012, 2015) _____

14. Hai la patente? (ciclomotore/scooter, motocicletta, auto, etc.) SI NO

Se hai risposto SI, compila le domande nel riquadro altrimenti passa alla domanda n. 15

A. Che tipo di patente hai?

Patente A Patente B Patente C Patente D Altro specificare _____

B. Pensa alle tue abitudini quotidiane, con quale frequenza guidi un mezzo (ciclomotore/scooter, motocicletta, auto, etc.)? (Scegli 1 sola risposta)

Tutti i giorni o quasi Qualche giorno durante la settimana 1 volta a settimana o meno
Mai o quasi mai Non so

C. La tua attività lavorativa prevede la guida di un mezzo (ciclomotore/scooter, motocicletta, auto, etc.)? (Scegli 1 sola risposta)

Tutti i giorni o quasi Qualche giorno durante la settimana 1 volta a settimana o meno
Mai o quasi mai Non so

D. Nel corso della tua vita, hai mai avuto incidenti stradali mentre eri alla guida di un mezzo (ciclomotore/scooter, motocicletta, auto, etc.)? SI NO Non ricordo

Se hai risposto SI, Quanti _____

In quali anni (esempio 2012, 2015) _____

E. Nel corso della tua vita, hai mai avuto infortuni stradali durante lo svolgimento di attività lavorativa o in itinere (spostamento casa/lavoro) alla guida di un mezzo (ciclomotore/scooter, motocicletta, auto, etc.)? SI NO Non ricordo

Se hai risposto SI, Quanti _____

In quali anni (esempio 2012, 2015) _____

F. Quante volte, a seguito di questi incidenti, sei dovuto andare al Pronto Soccorso (senza essere ricoverato)?

Mai 1 2 3 4 5 o più Non ricordo

G. Quante volte, sempre a seguito di questi incidenti, sei stato ricoverato in ospedale?

Mai 1 2 3 4 5 o più Non ricordo

H. Nel corso della tua vita hai mai avuto episodi di addormentamento alla guida?

SI NO Non ricordo

Se hai risposto SI,

Quanti _____

In quali anni (esempio 2012, 2015) _____

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I

Viale del Policlinico 155, 00161 Roma

Centralino (+39) 06 49971

C.F. e P.IVA 05865511009

www.policlinicoumberto1.it



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO ISAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CODICE IDENTIFICATIVO:

QUESTIONARIO DI BERLINO

Scegli solo 1 risposta per ogni domanda e segna con una X

SEZIONE 1		
A. Sei solito russare durante il sonno?		
Si		1
No		2
Non so		3
B. Se russi, il tuo russare è...		
Lievemente più rumoroso del respiro		1
Rumoroso come il parlare		2
Più rumoroso del parlare		3
Molto rumoroso (lo si può sentire dalla stanza vicina)		4
C. Se russi, ti capita di russare...		
Più o meno tutte le notti		5
3-4 notti la settimana		4
1-2 notti la settimana		3
1-2 notti al mese		2
Mai o quasi mai		1
D. Il tuo russare ha mai disturbato altre persone		
Si		1
No		2
E. Qualcuno ha notato che interrompi il respiro durante il sonno		
Più o meno tutte le notti		5
2-3 notti la settimana		4
1-2 notti la settimana		3
1-2 notti al mese		2
Mai o quasi mai		1
Nota per il verificatore	SI	NO
SEZIONE 2		
F. Quante volte si sente stanco o affaticato dopo aver dormito?		
Più o meno tutti i giorni		5
3-4 volte a settimana		4
1-2 volte a settimana		3
1-2 volte al mese		2
Mai o quasi mai		1
G. Durante il giorno, si sente stanco, affaticato o svogliato?		
Più o meno tutti i giorni		5
3-4 volte a settimana		4

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
 Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
 Centralino (+39) 06 49971
 C.F. e P.IVA 05865511009
 www.policlinicoumberto1.it



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I**



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CODICE IDENTIFICATIVO:

1-2 volte a settimana		3
1-2 volte al mese		2
Mai o quasi mai		1
H. Si è mai appisolato o addormentato durante la guida di un veicolo?		
Si		1
No		2
I. In caso affermativo, con quale frequenza Le succede?		
Più o meno tutti i giorni		5
3-4 volte a settimana		4
1-2 volte a settimana		3
1-2 volte al mese		2
Mai o quasi mai		1
Nota per il verificatore	SI	NO
SEZIONE 3 (Compilata a cura del sanitario)		
L. Ha la pressione alta?		
Si		1
No		2
Non lo so		3
M. BMI		
Riportare il valore		
Nota per il verificatore	SI	NO

22. Prendi farmaci abitualmente? NO SI

Se SI, quali?

Riporta di seguito i nomi dei farmaci scrivendoli in stampatello

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
 Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
 Centralino (+39) 06 49971
 C.F. e P.IVA 05865511009
 www.policlinicoumberto1.it



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I

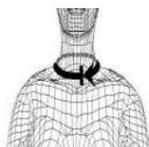


CODICE IDENTIFICATIVO:

QUESTIONARIO COMPILATO CURA DEL CLINICO

DATI CLINICO-ANAMNESTICI

23. **Altezza** (misurata con stadi metro, senza scarpe, trago parallelo a suolo) in cm _____
24. **Peso** (misurata con bilancia, senza scarpe e/o indumenti pesanti) in kg _____
25. **BMI** _____
26. **Il suo peso è cambiato nell'ultimo anno?** NO SI è diminuito SI è aumentato
27. **Se ha risposto SI alla domanda precedente, il suo peso è variato di quanti Kg?**

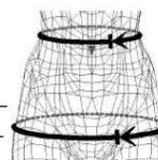


+ _____ - _____

28. **Circonferenza collo** in cm _____

29. **Circonferenza vita** in cm _____

30. **Circonferenza fianchi** in cm _____



31. **Attuali condizioni di salute** Buone Discrete Scadenti

32. **Abitudine al fumo** NO SI EX Fumatore

Se EX Fumatore

Da quanti anni ha smesso _____

Motivo della cessazione? Scelta autonoma Evento Patologico

Se evento patologico (specificare) _____

Numero medio di sigarette fumate/die _____

Numero di anni trascorsi con abitudine al fumo _____

Se Fumatore attuale

Numero medio di sigarette/die _____

Numero di anni trascorsi con abitudine al fumo _____

Pack-year _____ (n° medio sigarette/die x anni fumo/20)

33. **Soffre di dispnea da sforzo?** NO SI

34. Familiarità per

Apnee nel sonno Altri disturbi del ritmo sonno-veglia

Morte improvvisa nel sonno TIA/Ictus cerebrali Ipertensione arteriosa Aritmie cardiache

Cardiopatia ischemica BPCO (o Bronchite cronica/Enfisema) Allergie respiratorio/Asma Bronchiale

Fibrosi polmonare/altre malattie respiratorie Ipercolesterolemia/Ipertrigliceridemia Iperglicemia/diabete

Sindrome Metabolica Altri Disturbi metabolici (mixedema, acromegalia)

Altro (specificare) _____

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I

Viale del Policlinico 155, 00161 Roma

Centralino (+39) 06 49971

C.F. e P.IVA 05865511009

www.policlinicoumberto1.it



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I**



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

CODICE IDENTIFICATIVO:

35. Specificare se ha o ha avuto

Patologia	NO	SI	Anno
Ipertensione arteriosa			
Infarto del miocardio			
Fibrillazione atriale			
Scompenso cardiaco cronico			
Diabete mellito			
Ipertiroidismo			
Ipotiroidismo			
Aumento del colesterolo			
Aumento dei trigliceridi			
Aumento acido urico			
Reflusso gastroesofageo			
Ernia iatale			
Rinosinusite			
Rinite allergica o non allergica			
Asma			
Bronchite cronica/Enfisema/BPCO			
Ansia			
Depressione			
Varici alle gambe			
Bruxismo			
Glaucoma			
Pregresso TIA/Ictus			
Pregressa Embolia Polmonare			
Altro			
Altro			

36. Specificare se ha subito uno dei seguenti interventi chirurgici

Intervento	NO	SI	Anno
Tonsillectomia			
Setto nasale/Polipi nasali			
Rinoplastica			
Chirurgia bariatrica			
Varici arti inferiori			
Faringoplastica			
Altro			
Altro			

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I
 Viale del Policlinico 155, 00161 Roma
 Centralino (+39) 06 49971
 C.F. e P.IVA 05865511009
 www.policlinicoumberto1.it



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
POLICLINICO UMBERTO I



CODICE IDENTIFICATIVO:

ESAME OBIETTIVO

PA SISTOLICA (posizione seduta) _____ mmHg

PA DIASTOLICA (posizione seduta) _____ mmHg

Saturazione O2 (a riposo, posizione seduta, arco di tempo di 3 minuti) _____ %

ESAME DELLE VIE AEREE SUPERIORI

Test di Friedman SI NO

Se SI, compilare la classificazione nel riquadro

Classe 1 <input type="checkbox"/> Sono ben visibili: intera uvula e tonsille/pilastrici	Classe 2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> E' visibile l'uvula ma non le tonsille	Classe 3 <input type="checkbox"/> E' visibile il palato molle ma non l'uvula	Classe 4 <input type="checkbox"/> Strutture visibili: solo il palato duro

ESAME ODONTOIATRICO

Morso profondo (deep-bite): SI NO

Mancanza denti (più di 3 per arcata): SI NO

Morso arretrato: SI NO

Allegare 3 fotografie intraorali del paziente

(realizzate a 30cm di distanza dal paziente a denti stretti, frontali e laterali)

Esame Polisonnografico

SI NO

Data _____

Risultati (riportare le conclusioni diagnostiche ed allegare copia del tracciato)

AHI _____

AI _____

HI _____

ODI _____

Saturazione media _____

Desaturazione media _____

T90 _____

POSA (positional OSA) _____

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I

Viale del Policlinico 155, 00161 Roma

Centralino (+39) 06 49971

C.F. e P.IVA 05865511009

www.policlinicoumberto1.it

Appendice 3: Il manuale di lavoro

Di seguito è riportato il manuale per la corretta compilazione dello strumento di indagine clinica

Premesse generali

Questo manuale è stato prodotto per dare indicazioni e standardizzare l'esecuzione del protocollo di studio del Progetto BRIC INAIL 2018 ID04 SLeEP@SA (Responsabile scientifico: Prof.ssa Antonella Polimeni).

L'obiettivo principale dello studio che coinvolge le quattro unità operative - UO1 (Università Sapienza), UO2 (Università di Cagliari), UO3 (IDI - Policlinico Tor Vergata) e UO4 (Inail) – è rappresentato dalla valutazione delle apnee ostruttive nel sonno in lavoratori maggiormente a rischio di incidentalità stradale e di infortuni lavorativi (es. lavoratori del settore trasporti), loro prevenzione, diagnosi precoce e impatto della malattia. Uno degli obiettivi specifici del progetto "l'obiettivo specifico 2" è finalizzato a quantificare il fenomeno OSAS nella popolazione generale attraverso un percorso clinico che consenta anche la validazione dello strumento clinico anamnestico, utilizzabile nella sorveglianza sanitaria di lavoratori esposti maggiormente al rischio di incidentalità stradale, e la migliore conoscenza dei quadri clinici, dell'impatto (lavorativo e non) e delle comorbidità associate.

Il protocollo sanitario di studio prevede:

1. **un questionario compilato dal paziente** (autosomministrato), anche a domicilio, e riconsegnato (all'atto della riconsegna del poligrafo o della consegna del referto del monitoraggio cardio-respiratorio) e **controllato dal Centro di riferimento**.
2. **un questionario clinico-anamnestico** compilato dall'operatore sanitario;
3. **esecuzione del monitoraggio cardio-respiratorio domiciliare**, su una o due notti consecutive, i cui risultati saranno parte integrante del progetto di ricerca;
4. **raccolta di ulteriori esami di laboratorio e strumentali di interesse** già effettuati dal paziente

Come previsto dal comitato etico, **prima di consegnare al paziente il questionario** per la compilazione e' **necessario CONSEGNARE AL PAZIENTE il Foglio Informativo (CE_1) e FAR FIRMARE AL PAZIENTE: a) Consenso Informato (CE_2) e b) Informativa e Consenso Dati Personali (CE_3).**

E' importante

1. Scrivere il **CODICE IDENTIFICATIVO SU CIASCUNA PAGINA DEL QUESTIONARIO**,
2. Raccomandare al paziente di **SCEGLIERE**, dove previsto e indicato, **SOLO 1 RISPOSTA**,
3. Raccomandare al paziente di condividere con l'operatore sanitario **EVENTUALI DUBBI**,
4. Raccomandare al paziente di scrivere **IN STAMPATELLO L'ELENCO DI TUTTI I FARMACI** assunti in maniera abituale.

CODICE IDENTIFICATIVO (CI)

- Il CI deve essere riportato su **CIASCUNA PAGINA DEL QUESTIONARIO** a cura dell'operatore
- Il CI deve essere riportato sulla modulistica del Comitato Etico firmata dal paziente:
a) Consenso Informato (CE_2) e b) Informativa e Consenso Dati Personali (CE_3).

Il CI è composto da 11 caratteri alfanumerici così definiti:

- Caratteri 1 e 2:** iniziali del cognome e del nome del paziente.
In caso di cognomi o nomi doppi utilizzare l'iniziale del primo termine.
Esempi: Luzzi Valeria: LV; Di Luigi Gabriele: DG.
- Caratteri da 3 a 8:** data di inizio somministrazione del questionario (giorno, mese anno) nella forma ggmmaa
Esempio: 1 dicembre 2020: 011220.
- Carattere 9:** Centro di reclutamento dove viene somministrato il questionario.
 - A: Policlinico "Umberto I" – Prof.ssa Polimeni
 - B: Policlinico "Umberto I" – Prof. Palange
 - C: Policlinico di Tor Vergata – Dott. Zerrillo
- Caratteri 10 e 11:** numero d'ordine cronologico di somministrazione del questionario in riferimento al Centro di reclutamento di cui al punto c.
Esempi: primo paziente della giornata: 001; secondo paziente della giornata: 002; ecc...

Esempi: il giorno 1 dicembre 2020 presso il Policlinico "Umberto I", centro di reclutamento A, vengono somministrati 6 questionari. Il quarto paziente a cui viene somministrato il questionario si chiama Luzzi Valeria. Il Codice Identificativo del questionario corrispondente a questo paziente sarà quindi: LV011220A04.

QUESTIONARIO COMPILATO DAL PAZIENTE

La prima parte del questionario viene compilato da paziente

La prima parte del questionario prevista in auto-somministrazione da parte del paziente/lavoratore è costituita da n. 20 item ed è dedicata alla raccolta dei dati: a) **anagrafici** (genere, età anagrafica, titolo di studio e nucleo familiare); b) **relativi alla attività lavorativa** (anno di inizio attività, mansione svolta e settore lavorativo, anzianità lavorativo ed eventuale turnazione); c) **relativi alle abitudini di vita** (bere abitualmente caffè e bevande alcoliche e superalcoliche); d) **relativa agli incidenti stradali e agli infortuni lavorativi** (tipologia di patente di guida, tipologia di mezzo guidato, eventuali incidenti stradali e/o infortuni stradali e loro gravità, eventuali episodi di addormentamento alla guida). La seconda parte è dedicata alla raccolta dei dati inerenti la **valutazione del sonno** prevista in auto-somministrazione da parte del paziente/lavoratore è costituita da n. 18 item ed è dedicata alla raccolta dei dati: a) **anamnesi e sintomatologia notturna di interesse** (abitudine a bere prima di andare a letto, tempo impiegato per addormentarsi, risvegli notturni, parlare o lamentarsi durante il sonno); b) **anamnesi e sintomatologia diurna di interesse** (mal di testa, calo mnemonico, difficoltà di concentrazione, riduzione della libido, cambiamenti del carattere o dell'emotività, variazione delle abitudini alimentari). Parte integrante di questo questionario autosomministrato è **il Questionario di Berlino, il test di Epworth** autosomministrato e **l'anamnesi farmacologica**. Di seguito vengono riportate alcune indicazioni per standardizzare l'autosomministrazione del questionario.

Grandi gruppi professionali in base alla classificazione ISTAT (Domanda n. 5) IMPORTANTE PER DARE INDICAZIONI AL PAZIENTE NELLA COMPILAZIONE

Di seguito alcune specifiche relative ai 9 grandi gruppi della classificazione ISTAT.

1. Legislatori, imprenditori e alta dirigenza

Professioni che intervengono nell'organizzare gli ambiti e i modi in cui deve svolgersi il lavoro. A loro spetta la definizione degli indirizzi e degli assetti politici, sociali ed economici delle comunità, delle organizzazioni o delle imprese in cui operano.

Esempi

Dirigenti, imprenditori

2. Professioni intellettuali, scientifiche e di elevata specializzazione

Professioni che richiedono un elevato livello di conoscenza teorica per analizzare e rappresentare, in ambiti disciplinari specifici, situazioni e problemi complessi, definire le possibili soluzioni e assumere le relative decisioni. Tale livello di conoscenza è acquisito attraverso il completamento di percorsi di istruzione universitaria di II livello o post-universitaria o percorsi di apprendimento, anche non formale, di pari complessità.

Esempi

Fisici, chimici, ingegneri, architetti, biologi, farmacisti, veterinari, medici, dentisti, avvocati, scrittori, filosofi, giornalisti, registi, compositori, ricercatori, docenti universitari, professori

3. Professioni tecniche

Professioni che richiedono conoscenze tecnico-disciplinari per selezionare e applicare operativamente protocolli e procedure – definiti e predeterminati – in attività di produzione

o di servizio. Richiedono esperienza e conoscenza di principi e pratiche necessarie ad assumere responsabilità operativa e a coadiuvare gli specialisti del secondo grande gruppo in ogni ambito disciplinare. Il livello di conoscenza richiesto dall'esercizio di queste professioni è acquisito attraverso il completamento di percorsi di istruzione secondaria, post-secondaria o universitaria di I livello, o percorsi di apprendimento, anche non formale, di pari complessità.

Esempi

Tecnici chimici, tecnici statistici, tecnici web, tecnici meccanici, tecnici elettronici, tecnici edili, tecnici del settore sanitario, zootecnici, agenti assicurativi, tecnici contabili, agenti di viaggio, istruttori di guida, allenatori, atleti, periti, ufficiali della Guardia di Finanza, Ufficiali della Polizia di Stato, tecnici dei vigili urbani, tecnici dei vigili del fuoco e del Corpo Forestale

4. Professioni esecutive nel lavoro d'ufficio

Questo grande gruppo racchiude le professioni che si dedicano al lavoro esecutivo d'ufficio, svolgendo compiti legati alla ricezione, all'elaborazione, alla produzione e all'archiviazione di informazioni attraverso la voce parlata, i mezzi cartacei, quelli elettronici o altri mezzi. I compiti previsti non richiedono funzioni direttive e di coordinamento del personale. Tali attività richiedono in genere conoscenze di base assimilabili a quelle acquisite completando l'obbligo scolastico o un ciclo breve di istruzione secondaria superiore o, ancora, una qualifica professionale o esperienza lavorativa.

Esempi

Impiegati di segreteria, impiegati di banca, impiegati per la gestione amministrativa, bancaria, finanziaria, addetti al call center, addetti smistamento posta, addetti archiviazione, addetti biblioteche

5. Professioni qualificate nelle attività commerciali e nei servizi

Professioni che assistono i clienti negli esercizi commerciali, forniscono servizi di ricezione e di ristorazione, servizi ricreativi e di supporto alle famiglie, di cura della persona, di mantenimento dell'ordine pubblico, di protezione delle persone e della proprietà. Tali attività richiedono in genere conoscenze di base assimilabili a quelle acquisite completando l'obbligo scolastico o un ciclo breve di istruzione secondaria superiore o, ancora, una qualifica professionale oppure attraverso l'esperienza lavorativa.

Esempi

Esercenti e addetti alle vendite, indossatori, modelli, venditori, cassieri, commessi, vetrinisti, cuochi, camerieri, baristi, esercenti attività di ristorazione, hostess, steward, accompagnatori turistici, acconciatori, estetisti, addestratori e custodi animali,

6. Artigiani, operai specializzati e agricoltori

Professioni manuali che utilizzano l'esperienza e applicano la conoscenza tecnico-pratica dei materiali, degli utensili e dei processi per estrarre o lavorare minerali; per costruire, riparare o mantenere manufatti, oggetti e macchine; per la produzione agricola, venatoria e della pesca; per lavorare e trasformare prodotti alimentari e agricoli destinati al consumo finale. Tali attività richiedono in genere conoscenze di base assimilabili a quelle acquisite completando l'obbligo scolastico o un ciclo breve d'istruzione secondaria superiore o, ancora, una qualifica professionale oppure attraverso l'esperienza lavorativa.

Esempio

artigiani, agricoltori, allevatori e professioni operaie di maggiore qualificazione e abilità, meccanici, collaudatori, verniciatori, installatori, orafi, gioiellieri, vasai, pittori, stampatori,

agricoltori specializzati, pescatori, panettieri, pasticciere, attrezzisti, falegnami, tessitori e conciai

7. Conduttori di impianti, operai di macchinari fissi e mobili e conducenti di veicoli

Professioni che conducono e controllano il corretto funzionamento di macchine industriali e di impianti automatizzati o robotizzati di lavorazione; alimentano impianti di assemblaggio e di lavorazione in serie di prodotti; guidano veicoli, macchinari mobili o di sollevamento. Tali attività richiedono in genere conoscenze di base assimilabili a quelle acquisite completando l'obbligo scolastico o una qualifica professionale oppure attraverso l'esperienza lavorativa.

8. Professioni non qualificate

Professioni che richiedono lo svolgimento di attività semplici e ripetitive, per le quali non è necessario il completamento di un particolare percorso di istruzione e che possono comportare l'impiego di utensili manuali, l'uso della forza fisica e una limitata autonomia di giudizio e di iniziativa nell'esecuzione dei compiti.

Esempi

Attività ambulanti e lavori manuali non qualificati nell'agricoltura, nell'edilizia e nella produzione industriale; lavori di manovalanza e di supporto esecutivo nelle attività di ufficio, nei servizi alla produzione, nei servizi di istruzione e sanitari; compiti di portierato e di pulizia degli ambienti

9. Forze armate

Il nono grande gruppo comprende le professioni svolte nell'ambito delle Forze armate (Esercito, Marina, Aeronautica e Carabinieri) che garantiscono l'integrità territoriale e politica della nazione e la sua sicurezza in tempo di pace e di guerra.

Per ulteriori approfondimenti:

https://www.istat.it/it/files/2013/07/la_classificazione_delle_professioni.pdf

<http://professioni.istat.it/sistemainformativoprofessioni/cp2011/>

QUESTIONARIO DI BERLINO

E' importante raccomandare di **scegliere solo 1 risposta.**

Sezione 1

Nota per il verificatore: se la risposta è nelle caselle rosse in due o più delle domande in B,C,D,E barrare la Sezione 1 a rischio

Sezione 2

Nota per il verificatore: se la risposta è nelle caselle rosse nelle risposte F e G barrare la Sezione 2 a rischio

Sezione 3 (deve essere compilata a cura del sanitario)

Si raccomanda di **riportare il valore di BMI** che l'operatore sanitario deve calcolare e trascrivere sul foglio **dopo aver verificato peso e altezza del paziente**

BMI= Peso corporeo (Kg)

Altezza² (m)

Nota per il verificatore se la risposta alla domanda L è nella casella rossa o se il BMI è ≥ 30 barrare la Sezione 3 a rischio

QUESTIONARIO COMPILATO DAL CLINICO

Questo questionario è curato e compilato da parte del clinico, è costituita da n. 15 item dedicati **all'anamnesi generale** (abitudine al fumo, abitudini alimentari, uso abituale di farmaci), **all'anamnesi familiare e patologica** (remota e attuale in particolare respiratoria e cardiovascolare).

Il questionario è completato **dall'esame obiettivo generale** (peso, altezza, circonferenza vita, collo e fianchi, misurazione della pressione arteriosa, valutazione pulsossimetrica), **l'esame delle vie aeree superiori, la valutazione odontoiatrica dell'occlusione** e include la raccolta dei dati relativi **all'esame polisonnografico effettuato** (due registrazioni) e **agli esami di laboratorio e strumentali** aggiuntivi di interesse effettuati dal paziente/lavoratore.

Di seguito vengono riportate alcune indicazioni per standardizzare la compilazione del questionario e l'esecuzione del protocollo di studio.

DATI CLINICO-ANAMNESTICI

Circonferenza collo

Porre il nastro metrico appena al di sotto della prominente laringea - nota come pomo di Adamo - ed esercitando una lieve tensione.

Circonferenza vita

Circonferenza minima tra la gabbia toracica e l'ombelico misurata con un metro da sarta, in piedi, secondo un piano orizzontale parallelo al pavimento, senza trattenere il respiro. Qualora tale zona non fosse ben evidente, la misura viene presa a livello dell'ombelico.

Circonferenza fianchi

Circonferenza minima tra la gabbia toracica e l'ombelico misurata con un metro da sarta in piedi, secondo un piano orizzontale parallelo al pavimento, senza trattenere il respiro.

Abitudine al fumo

Se il paziente riferisce attuale o pregressa abitudine al fumo si calcherà il **pack year (PY)**. Il PY si ottiene moltiplicando il numero medio di sigarette al giorno per il numero di anni di fumo attivo totalizzati dal fumatore nella sua vita diviso 20 (contenuto di un pacchetto di sigarette), cioè: n° sigarette/die x anni fumo/20

$$n^{\circ} \text{ di sigarette/die} \times n^{\circ} \text{ anni di fumo}/20$$

Esempio: un paziente di 64 anni che fuma 10 sigarette, di media, al giorno, da quando aveva 20 anni, avrà un PY di $10 \times 44 / 20 = 22,2$

ESAME OBIETTIVO

Pressione arteriosa

Eseguire 3 misurazioni a distanza di 2 minuti l'una dall'altra. L'ambiente deve essere tranquillo e il soggetto deve essere rilassato e in posizione seduta.

Saturimetria

Innanzitutto è indispensabile effettuare l'operazione lontano dai pasti e da esercizio fisico intenso, in posizione seduta e in un ambiente tranquillo. Il dito utilizzato (*preferibilmente l'indice della mano destra*) per la misurazione deve essere ben pulito e non deve esserci smalto per unghie o unghie finte. La misurazione a riposo deve essere effettuata possibilmente in un arco di tempo di 3 minuti.

Esame delle vie aeree superiori

Il test di Friedman dell'anatomia dei tessuti molli orofaringei deve essere eseguito facendo aprire la bocca al paziente e chiedendo di mantenere la lingua "morbida", rilassata all'interno della bocca (NON lingua protrusa, NON far dire "AAAA" al paziente!)

Esame obiettivo odontoiatrico

Morso profondo (DEEP BITE): condizione in cui gli incisivi superiori coprono eccessivamente quelli inferiori.	
Mancanza di denti	Mancanza di denti >3 per arcata
Malocclusione di II Classe (MORSO ARRETRATO): la mandibola si trova posizionata posteriormente rispetto al mascellare superiore. Gli incisivi superiori sporgono per più di 2 mm rispetto agli incisivi inferiori.	

Allegare 3 fotografie intraorali del paziente

Il nome dei file contenenti le 3 foto intraorali del paziente dovrà prevedere l'utilizzo del codice identificativo del paziente, indicando dopo il trattino basso (_): a) se foto frontale "Foto_F", b) se foto sinistra "Foto_LS", c) se foto laterale destra "Foto_LD"

Esempio:

Valeria Luzzi esame eseguito il 1 dicembre 2020 nel Centro A04

– Foto frontale: LV011220A04_Foto_F.jpg

- Foto laterale sinistra: LV011220A04_Foto_LS.jpg
- Foto laterale destra: LV011220A04_Foto_LD.jpg

Monitoraggio cardio-respiratorio:

Per i risultati del monitoraggio cardio respiratorio indicare:

- AHI
- AI
- HI
- ODI
- Saturazione media
- Desaturazione media (media di tutti i nadir delle desaturazioni)
- T 90
- POSA (positional OSA)

Si raccomanda la verifica del questionario prima del “congedo del paziente” (alla riconsegna del poligrafo od alla consegna del referto, in caso di revisione).

ESAMI STRUMENTALI

La pagina 9 dovrà essere utilizzata se ci saranno esami di laboratorio e/o altri strumentali di interesse

Allegare conclusioni e/o copia dei referti degli accertamenti di laboratorio o strumentali di interesse portati da paziente in visione

Esempio

- *esami di laboratorio*
- *esame polisonnografico portato dal paziente*
- *elettrocardiogramma*
- *esame spirometrico*
- *ossimetria nel sonno*
- *pulsossimetria delle 24 ore*
- *holter EC,*
- *holter pressorio*
- *laringoscopia con manovra di Muller*
- *cefalometria*

Per salvare il file contenente la copia digitale dei questionari utilizzare il Codice Identificativo del paziente.

Esempio:

*Valeria Luzzi esame eseguito il 1 dicembre 2020 nel Centro A04
LV011220A04_Questionario.pdf*

Bibliografia:

- 1) Frank Ralls et al. Curr Opin 2019 Una revisione contemporanea dell'apnea ostruttiva del sonno
- 2) Arnold WC, Guilleminault C. Upper airway resistance syndrome 2018: non-hypoxic sleep-disordered breathing. Expert Rev Respir Med. 2019 Apr;13(4):317-326.
- 3) Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RCZ. Recognition of sleep-disordered breathing in children. Pediatrics 1996;98:871-82.
- 4) Peppard, P.E., Young, T., Barnet, J.H., Palta, M., Hagen, E., Hla, K.M. (2013). Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. Am J Epidemiol, 177, 1006-1014..
- 5) Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006-1014
- 6) Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., et al. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med, 3, 310-318..
- 7) McEvoy, R.D., Antic, N.A., Heeley, E., et al. (2016). CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med, 375, 919-931.).
- 8) Benjafeld AV et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet 2019; 7(8): 687-698

- 9) Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, et al. Potenziamento selettivo della sensibilità periferica chemoreflessa nell'apnea ostruttiva del sonno. *Circolazione*. 9 marzo 1999; 99 (9): 1183–9. [PubMed] [Google Scholar] [Lista rif]
- 10) Bradley, T.D., Floras, J.S. (2009). Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*, 373, 9657, 82–93.:
- 11) Lévy, P., Ryan, S., Oldenburg, O., Parati, G. (2013). Sleep apnoea and the heart. *European Respiratory Review*, 22, 129, 333–352..
- 12) Kendzerska, T., Gershon, A.S., Hawker, G., Tomlinson, G. Leung, R.S. (2014). Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, 190, 218–225
- 13) Redline, S., Yenokyan, G., Gottlieb, D.J., Shahar, E., O'Connor, G.T., Resnick, H.E., Diener–West, M., Sanders, M.H., Wolf, P.A., Geraghty, E.M., Ali, T., Lebowitz, M., Punjabi, N.M. (2010). Obstructive sleep apnea–hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*, 182, 2, 269–277..
- 14) Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care*. 2010 Oct;55(10):1333-44; discussion 1344-6. PMID: 20875160; PMCID: PMC3387564.
- 15) Eckert, D.J., White, D.P., Jordan, A.S., Malhotra, A., Wellman, A. (2013). Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*, 188, 8, 996–1004..

- 16) Morrell, M. J, Palange, P., Levy, P., De Backer, W. (2012). ERS Handbook of Respiratory Sleep Medicine. Edited by Simonds and Wilfried de Backer.
- 17) Wellman, A., Malhotra, A., Jordan, A.S., Stevenson, K.E., Gautam, S., White, D.P. (2008). Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol*, 162, 2, 144–151
- 18) Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, et al: Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnoea. *Thorax* 73(5):472–480, 2018. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210431
- 19) Prevalenza dei disturbi respiratori del sonno nella popolazione generale: lo studio HypnoLaus .Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. *Lancetta Respir Med*. 2015 aprile;3(4):310-8. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0. Epub 2015 12 febbraio.PMID:25682233
- 20) Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1067-74. doi: 10.1161/01.HYP.0000101686.98973.A3. Epub 2003 Nov 10. PMID: 14610096
- 21) 12) Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, Torigian DA, Pack AI, Schwab RJ. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014 Oct 1;37(10):1639-48. doi: 10.5665/sleep.4072. PMID: 25197815; PMCID: PMC4173920.)

- 22) Gasá M, López-Padrós C, Monasterio C, Salord N, Mayos M, Vilarrasa N, Fernandez-Aranda F, Montserrat JM, Dorca J. Anthropometrical phenotypes are important when explaining obstructive sleep apnea in female bariatric cohorts. *J Sleep Res*. 2019 Oct;28(5):e12830. doi: 10.1111/jsr.12830. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30740836
- 23) Spiegel, K., Knutson, K., Leproult, R., Tasali, E., Van Cauter, E. (2005). Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol*, 99(5), 2008–2019. doi: 10.1152/jappphysiol.00660.2005.
- 24) Punjabi, N.M., Shahar, E., Redline, S., Gottlieb, D.J., Givelber, R., Resnick, H.E. (2004) Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, 160(6), 521–530. doi: 10.1093/aje/kwh261.
- 25) Elmasry, A., Janson, C., Lindberg, E., Gislason, T., Tageldin, M.A., Boman, G. (2000). The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med*, 248(1), 13–20. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00683.x.
- 26) Hu, G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Borch-Johnsen, K., Pyorala, K. (2004) DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*, 164(10), 1066–1076. doi: 10.1001/archinte.164.10.1066.

- 27) Coughlin, S.R., Mawdsley, L., Mugarza, J.A., Calverley, P.M., Wilding, J.P. (2004). Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*, 25(9), 735–41. doi: 10.1016/j.ehj.2004.02.021.
- 28) Bonsignore, M.R., Borel, A.L., Machan, E., Grunstein, R. (2013). Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev*, 22(129), 353–64. doi: 10.1183/09059180.00003413.
- 29) Bague JP. Sindromi aortiche aigus e sindrome d'apnées du sommeil. *Presse Med*. 2016 ottobre; 45 (10): 892–897. [PubMed] [Google Scholar]),
- 30) [Bordier P. Apnea notturna in pazienti con scompenso cardiaco, Parte I: diagnosi, definizioni, prevalenza, fisiopatologia e conseguenze emodinamiche. *Arco cardiovasc dis*. 2009 agosto-settembre; 102 (8-9):651–61. [PubMed] [Google Scholar] [Lista rif]]
- 31) [Jilek C, Krenn M, Sebah D, et al. Impatto prognostico della respirazione disordinata del sonno e del suo trattamento nello scompenso cardiaco: uno studio osservazionale. *Eur J Heart Fail*. gennaio 2011; 13 (1):68–75. [PubMed] [Google Scholar] [Lista rif]],
- 32) Revisione *Toro Acad Natl Med*.2005 marzo;189(3):445-59; discussione 460-4. [Sindromi da apnea notturna e malattie cardiovascolari] [Articolo in francese] Jean-Paul Bounhoure 1, Michel Galinier , Alain Didier , Paolo Leofonte Affiliazioni espanderePMID: 16149210
- 33) Roure N, Gomez S, Mediano O, Duran J, Peña Mde L, Capote F, Teran J, Masa JF, Alonso ML, Corral J, Sánchez-Armengod A, Martinez C, Barceló A, Gozal D, Marín JM,

Barbé F. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med.* 2008 Oct;9(7):727-31. doi: 10.1016/j.sleep.2008.02.006. Epub 2008 May 15. PMID: 18482866.

34) Baiardi S, Cirignotta F. La diagnosi clinic-strumentale della Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) [The clinical diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)]. *Med Lav.* 2017 Aug 28;108(4):267-275. Italian. doi: 10.23749/mdl.v108i4.6414. PMID: 28853424.

35) La diagnosi clinica della sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS).

Baiardi S 1 , Cirignotta F *Med Lav.* 28 agosto 2017; 108 (4): 267-275

36) Fava, C., Dorigoni, S., Dalle Vedove, F., Danese, E., Montagnana, M., Guidi, G.C., Narkiewicz, K., Minuz, P. (2014). Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 145(4), 762–771.).

37) Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. (2002). Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, 165(5), 670–676. doi: 10.1164/ajrccm.165.5.2103001.

38) Harsch, I.A., Schahin, S.P., Radespiel-Tröger, M., Weintz, O., Jahreiss, H., Fuchs, F.S., Wiest, G.H., Hahn, E.G., Lohmann, T., Konturek, P.C., Ficker, J.H. (2004). Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 169(2), 156–162. doi: 10.1164/rccm.200302-206OC.

- 39) Babu, A.R., Herdegen, J., Fogelfeld, L., Shott, S., Mazzone, T. (2005). Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*, 165(4), 447–452. doi: 10.1001/archinte.165.4.447.
- 40) West, S.D., Nicoll, D.J., Wallace, T.M., Matthews, D.R., Stradling, J.R. (2007). Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007, 62(11), 969–674. doi: 10.1136/thx.2006.074351.
- 41) Bonsignore, M.R., Baiamonte, P., Mazzuca, E., Castrogiovanni, A., Marrone, O. (2019). Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*, 14, 8. doi: 10.1186/s40248-019-0172-9.
- 42) Carberry, J.C., Amatory, J., Eckert, D.J. (2018). Personalized Management Approach for OSA. *Chest*, 153, 3, 744–755.
- 43) Diaféria, G., Santos–Silva, R., Truksinas, E., Haddad, F.L.M., Santos, R., Bommarito, S., Gregório, L.C., Tufik, S., Bittencourt, L. (2017). Myofunctional therapy improves adherence to continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath*, 21, 2, 387–395.
- 44) Chan, A.S., Lee, R.W., Cistulli, P.A. (2008). Non–positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc*, 5, 2, 179–184.
- 45) Furukawa, T., Suzuki, M., Ochiai, M., Kawashima, H., Yokoyama, N., Isshiki, T. (2014). Long–term adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy by hypertensive patients with preexisting sleep apnea. *J Cardiol*, 63, 4, 281–285.

- 46) Luzzi V, Brunori M, Terranova S, Di Paolo C, Ierardo G, Vozza I, Polimeni A. Difficult-to-treat OSAS: Combined continuous positive airway pressure (CPAP) and mandibular advancement devices (MADs) therapy. A case report. *Cranio*. 2020 May;38(3):196-200. doi: 10.1080/08869634.2018.1496628. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30048222.
- 47) (Martini.A, PietrafesaE, Luzzi V, Guaragna M, Polimeni A, La sindrome delle apnee ostruttive del sonno. Una lettura interdisciplinare del fenomeno. Editore: Aracne Editore (Genzano di roma); 2022; pp. 13-20 ISBN 9791259945471
- 48) Purtle MW, Renner CH, McCann DA, Mallen JC, Spilman SK, Sahr SM. Driving with undiagnosed obstructive sleep apnea (OSA): High prevalence of OSA risk in drivers who experienced a motor vehicle crash. *Traffic Inj Prev*. 2020;21(1):38-41. doi: 10.1080/15389588.2019.1709175. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31999487.
- 49) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540. PMID: 1798888
- 50) Berlino Kiciński P, Przybylska-Kuć SM, Tataro K, Dybała A, Zakrzewski M, Mysliński W, Mosiewicz J, Jaroszyński AJ. Reliability of the Epworth Sleepiness Scale and the Berlin Questionnaire for screening obstructive sleep apnea syndrome in the context of the examination of candidates for drivers. *Med Pr*. 2016 Dec 22;67(6):721-728. English. doi: 10.13075/mp.5893.00494. Epub 2016 Dec 13. PMID: 28005081.
- 51) Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, et al: Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnoea. *Thorax* 73(5):472–480, 2018. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210431

- 52) Berg LM, Ankjell TKS, Sun YQ, Trovik TA, Sjögren A, Rikardsen OG, Moen K, Hellem S, Bugten V. Friedman Score in Relation to Compliance and Treatment Response in Nonsevere Obstructive Sleep Apnea. *Int J Otolaryngol*. 2020 Mar 19;2020:6459276. doi: 10.1155/2020/6459276. PMID: 32256602; PMCID: PMC7106919.
- 53) Correlation Between the Friedman Staging System and the Upper Airway Volume in Patients With Obstructive Sleep Apnea Marcos Marques Rodrigues, MD,* Mario Francisco Real Gabrielli, DDS, MD, MS, PhD,y Evenson Raphael Watanabe, DDS,z Julio Americo Pereira Batatinha,x Valfrido Antonio Pereira Filho,DDS,MS, PhD,k and Luis Augusto Passeri,DDS,MS, PhD{
- 54) Medical Advisory Secretariat. Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2006;6(13):1-38. Epub 2006 Jun 1. PMID: 23074483; PMCID: PMC3379160
- 55) Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*. 2021 Apr;199(2):87-101. doi: 10.1007/s00408-021-00426-w. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33713177.
- 56) Dari M, pacella e, giovannoni d, caterini l, mezio M. The role of orthodontist in OSAS diagnosis during childhood.. *WebmedCentral ORTHODONTICS* 2017;8(10):WMC005343.
- 57) Ahmad L, Kapoor P, Bhaskar S, Khatter H, Screening of obstructive sleep apnea (OSA) risk in adolescent population and study of association with craniofacial and

upper airway morphology, *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* (2020), doi:
<https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.10.006>.

58) Lobbezzo, F., Ahlberg, J., Raphael, K.G., Wetselaar, P., Glaros, A.G., Kato, T., Santiago, V., Winocur, E., De Laat, A., De Leeuw, R., Koyano, K., Lavigne, G.J., Svensson, P., Manfredini, D. (2018). International consensus on the assessment of bruxism. *J Oral Rehabil*, 45, 11, 837–844.

59) Fernandes, G., Franco, A.L., Goncalves, D.A., Speciali, J.G., Bigal, M.E., Camparis, C.M. (2013). Temporomandibular disorders, sleep bruxism and primary headaches are mutually associated.

J Orofac Pain, 27, 1, 14–20.

60) Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76. PMID: 19960649; PMCID: PMC2699173

61) <https://aasm.org/clinical-resources/practice-standards/practice-guidelines/>
(accessed on 30 January 2022).

62) Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(4):540–547

- 63) Friedman M, Salapatas AM, Bonzelaar LB. Updated Friedman Staging System for Obstructive Sleep Apnea. *Adv Otorhino-laryngol.* 2017;80:41-48. doi: 10.1159/000470859. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28738388.
- 64) Miyao, E.; Noda, A.; Miyao, M.; Yasuma, F.; Inafuku, S. The Role of Malocclusion in Non-Obese Patients with 331 Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Intern. Med.* 2008, 47, 1573–1578.
- 65) Alqahtani, N.D.; Algowaifly, M.I.; Almehezia, F.A.; Alraddadi, Z.A.; Al-Sehaibany, F.S.; Almosa, N.A.; Albarakati, S.F.; Bahammam, A.S. The Characteristics of Dental Occlusion in Patients with Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea in Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2018, 39, 928–934.
- 66) Cillo JE Jr, Schorr R, Dattilo DJ. Edentulism Is Associated With More Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Jun;78(6):1013-1016. doi: 10.1016/j.joms.2020.02.012. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32171598.
- 67) Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Intern. Med.* 2008, 47, 1573–1578 (Luzzi V, Altieri F, Di Carlo G, Guaragna M, Pirro V, Marasca B, Cotticelli L, Mazur M, Di Giacomo P, Di Paolo C, Brunori M, Piperno G, Magliulo G, Martini A, Pietrafesa E, Polimeni A. OSAS Severity and Occlusal Parameters: A Prospective Study among Adult Subjects with Comorbidities. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 May 1;19(9):5517. doi: 10.3390/ijerph19095517. PMID: 35564910; PMCID: PMC9105419)
- 68) Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep

apnoea. Eur Respir J. 2003 Feb;21(2):248-52. doi: 10.1183/09031936.03.00292403. PMID: 12608437

69) Friedman M, Salapatas AM, Bonzelaar LB. Updated Friedman Staging System for Obstructive Sleep Apnea. Adv Otorhinolaryngol. 2017;80:41-48. doi: 10.1159/000470859. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28738388.

70)..... Rodrigues MM, Real Gabrielli MF, Watanabe ER, Batatinha JA, Pereira Filho VA, Passeri LA. Correlation between the Friedman Staging System and the upper airway volume in patients with obstructive sleep apnea. J Oral Maxillofac Surg. 2015;73:162-7. doi: 10.1016/j.joms.2014.07.030. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25443383.