

REVIEW

SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular risk

SIMONA BATTAGLIA¹, FRANCESCO BARATTA¹, DANIELE PASTORI¹, LICIA POLIMENI¹, MARIA DEL BEN¹, FRANCESCO ANGELICO²

¹Dipartimento di medicina Interna e Specialità Mediche;

²Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

SUMMARY

The obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is a very common condition characterized by repeated alternation of episodes of apnoea and hypopnea during night, heavy snoring, sleep fragmentation and increased daytime sleepiness. Patients with OSAS experience recurrent episodes of cessation of breathing which expose the cardiovascular system to cycles of hypoxia, exaggerated negative intrathoracic pressure and arousals. The diagnosis of OSAS has important clinical and social implications, as the result of the impact on quality of life, the risk of traffic accidents and the strong association with cardiovascular disease. In patients with OSAS there are often conditions of high cardiovascular risk, such as hypertension, endothelial dysfunction, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, dyslipidemia and insulin resistance. The cardiovascular risk is even higher when OSAS is associated with the metabolic syndrome.

In milder forms, the main therapeutic objective is the reduction of body weight, which is able to improve the overall clinical picture. In more severe forms, there is an indication for positive airway pressure therapy (CPAP) which is able to correct oxygen desaturation and, consequently, to control the clinical and metabolic alterations and reduce cardiovascular risk.

Major problems arise from the large number of undiagnosed OSA and low adherence to long term treatment with the CPAP.

Keywords: *Obstructive sleep apnoea syndrome, metabolic syndrome, oxidative stress, cardiovascular risk, CPAP.*

Introduzione

La sindrome da apnea/ipopnea ostruttiva del sonno (OSAS) è un disordine notturno caratterizzato da episodi di ostruzione del flusso aereo (apnea o ipopnea) duran-

te il sonno e da un'eccessiva sonnolenza diurna. Le apnee sono definite come pause del respiro che durano oltre 10 secondi, mentre per ipopnea si intende un episodio respiratorio inferiore ai 10 secondi durante i quali la ventilazione è ridotta di almeno il 50% rispetto al valore basale. L'alternarsi ripetuto di episodi di apnea e di ipopnea comporta la frammentazione del sonno. Ciò può indurre sonnolenza diurna, compromissione dello stato di veglia, alterazioni delle relazioni interpersonali e delle

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Francesco Angelico

I Clinica Medica,

Policlinico Umberto I

Viale del Policlinico, 155

00161 Roma

Email: francesco.angelico@uniroma1.it

capacità cognitive, con notevole impatto sulla qualità della vita dei pazienti. L'OSAS inoltre, ha anche una grande importanza sociale in quanto essa viene riconosciuta come una frequente causa di incidenti stradali dovuti ai cosiddetti "colpi di sonno durante la guida" (1, 2). La sonnolenza diurna può essere facilmente valutata attraverso l'impiego di un questionario alle cui risposte viene attribuito un punteggio secondo una scala validata: la "Epworth Sleepness Scale" (Figura 1) (3).

Oltre la sonnolenza diurna, i pazienti con OSAS possono lamentare enuresi, nicturia, cefalea al risveglio, irritabilità, perdita della libido e stanchezza cronica. Un altro sintomo tipico è il forte russamento (roncopatia) spesso riferito dal loro partner. È importante per il clinico prestare

attenzione, in corso di anamnesi, alla presenza di tali sintomi così da poter identificare anomalie della fisiologia del sonno ed indirizzare il paziente verso ulteriori accertamenti, quale la polisonnografia notturna, che rappresenta attualmente il gold standard diagnostico per l'OSAS.

La polisonnografia è un'indagine strumentale che consente la registrazione notturna della pressione arteriosa, del tracciato elettrocardiografico, elettroencefalografico, elettro-oculografico, ed elettromiografico, dei cambiamenti della posizione corporea e della funzione respiratoria. La polisonnografia consente di valutare la severità dell'OSAS attraverso il calcolo dell'indice apnea-ipopnea (Apnea-Hypopnea Index, AHI) che rappresenta il numero di episodi di apnea-ipopnea per ora di sonno. Un valore di AHI ≥ 5 permette di effettuare la diagnosi di OSAS lieve, un valore ≥ 15 indica una forma moderata e un valore ≥ 30 una forma severa. Inoltre, con l'esame polisunnografico, vengono valutati l'Indice di eventi di Desaturazione di O_2 (Oxygen Desaturation Index, ODI), che corrisponde al numero di eventi respiratori per ora di sonno durante i quali la saturazione di ossigeno del sangue scende di almeno il 4% rispetto al valore basale, la saturazione media di O_2 e il tempo di desaturazione, ovvero il tempo espresso in minuti o in percentuale, che il paziente trascorre con una saturazione rispettivamente inferiore al 90%, 85% o 80%.

Nonostante il crescente interesse clinico per i disturbi del sonno, molti casi di OSAS non vengono diagnosticati e i dati attualmente disponibili sulla prevalenza sembrerebbero in realtà sottostimare l'entità del fenomeno: si calcola infatti che circa l'1-5% della popolazione adulta ne sia affetta, con una prevalenza circa doppia negli uomini e particolarmente elevata nei soggetti con diabete, ovaio policistico

EPWORTH SLEEPNESS SCALE	
<i>Che probabilità ha di addormentarsi o di appisolarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?</i>	
0	= non mi addormento mai
1	= ho qualche probabilità di addormentarmi
2	= ho una discreta probabilità di addormentarmi
3	= ho una alta probabilità di addormentarmi
Situazioni	
A. Seduto mentre leggo	
B. Guardando la TV	
C. Seduto, inattivo in un luogo pubblico	
D. Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta	
E. Sdraiato per riposare nel pomeriggio	
F. Seduto mentre parlo con qualcuno	
G. Seduto dopo pranzo, senza aver bevuto alcolici	
H. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico	
TOTALE	
0	
Punteggio <6: normale Punteggio >10: sonnolenza diurna significativa	

Figura 1 - Questionario di Epworth sulla sonnolenza diurna.

e malattie cardiovascolari (4). Nonostante l'aggregazione familiare di alcuni fenotipi cranio-facciali consenta di ipotizzare una possibile causa genetica, ad oggi non è stato identificato alcun polimorfismo in grado di causare l'OSAS nella popolazione generale. Tuttavia, non si può escludere che l'OSAS possa essere il risultato di una interazione gene-gene in un ambiente predisponente (5).

La rilevanza clinica dell'OSAS risiede, oltre che nell'ampia diffusione epidemiologica, anche nella sua forte associazione con la morbilità cardiovascolare (6). Infatti, studi osservazionali indicano che l'OSAS è un importante fattore di rischio per cardiopatia coronarica, ictus ischemico e mortalità cardiovascolare. In particolare, la prevalenza dell'OSAS è elevata nei soggetti con ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica e ictus. Inoltre, molte co-morbidità, quali obesità, ipertensione e sindrome metabolica, sono presenti nella maggior parte dei pazienti con OSAS. Così, in uno studio prospettico di confronto tra russatori semplici, soggetti sani e pazienti OSAS non trattati di sesso maschile, quest'ultimi avevano un rischio maggiore di andare incontro ad eventi cardiovascolari fatali e non fatali (infarto del miocardio e ictus) (7). Inoltre, secondo lo "Sleep Heart Health Study", l'OSAS raddoppia il rischio relativo di sviluppare uno scompenso cardiaco indipendentemente da altri fattori di rischio noti (8). Infine, uno studio osservazionale (9) indica l'OSAS come fattore predisponente per lo stroke.

L'OSAS rappresenta anche un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione arteriosa: infatti nei pazienti affetti si osserva un aumento dei valori pressori medi sia nel periodo diurno che nel periodo notturno con scarsa risposta alla terapia farmacologica (10).

Fisiopatologia

I meccanismi attraverso i quali l'OSAS può determinare l'insorgenza e/o l'esaacerbazione di malattie cardiovascolari sono molteplici: l'aumento della pressione negativa intratoracica che si genera in concomitanza degli sforzi inspiratori inefficaci ostacola il riempimento ventricolare sinistro. Un ruolo importante è anche attribuito all'ipossia, che può danneggiare direttamente il miocardio interferendo con la contrattilità e il rilasciamento diastolico (*Figura 2*). Circa il 10% dei soggetti con OSAS lieve e il 40% di quelli con OSAS grave possono sviluppare un quadro di ipertensione polmonare (11). Tuttavia, mentre gli episodi di apnea sono in grado di indurre un aumento acuto della pressione polmonare, meno chiaro è se vi sia un effetto dell'OSAS sull'ipertensione polmonare durante il giorno (12).

È stato ipotizzato che lo stimolo ipossico intermittente possa anche alterare la funzione dell'endotelio vascolare secondo il modello del "danno da ischemia/riperfusion", ovvero attraverso l'attivazione della cascata infiammatoria e la produzione di radicali liberi dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species, ROS). Infatti i mitocondri, in condizioni di riossigenazione ipossica sono stimolati a produrre una maggiore quantità di ROS. Una questione aperta è se lo stress ossidativo dipenda dall'OSAS di per sé o sia semplicemente conseguenza della frequente associazione dell'OSAS con le altre comorbidità metaboliche. Infatti in uno studio condotto su pazienti OSAS, non affetti da altre patologie, non vi erano incrementi di stress ossidativo e di perossidazione lipidica (13); viceversa, i risultati di uno studio recente (14,15) hanno mostrato come gli isoprostani urinari, marcatori di stress ossidativo sistemico e di perossidazione lipidica, correlino con

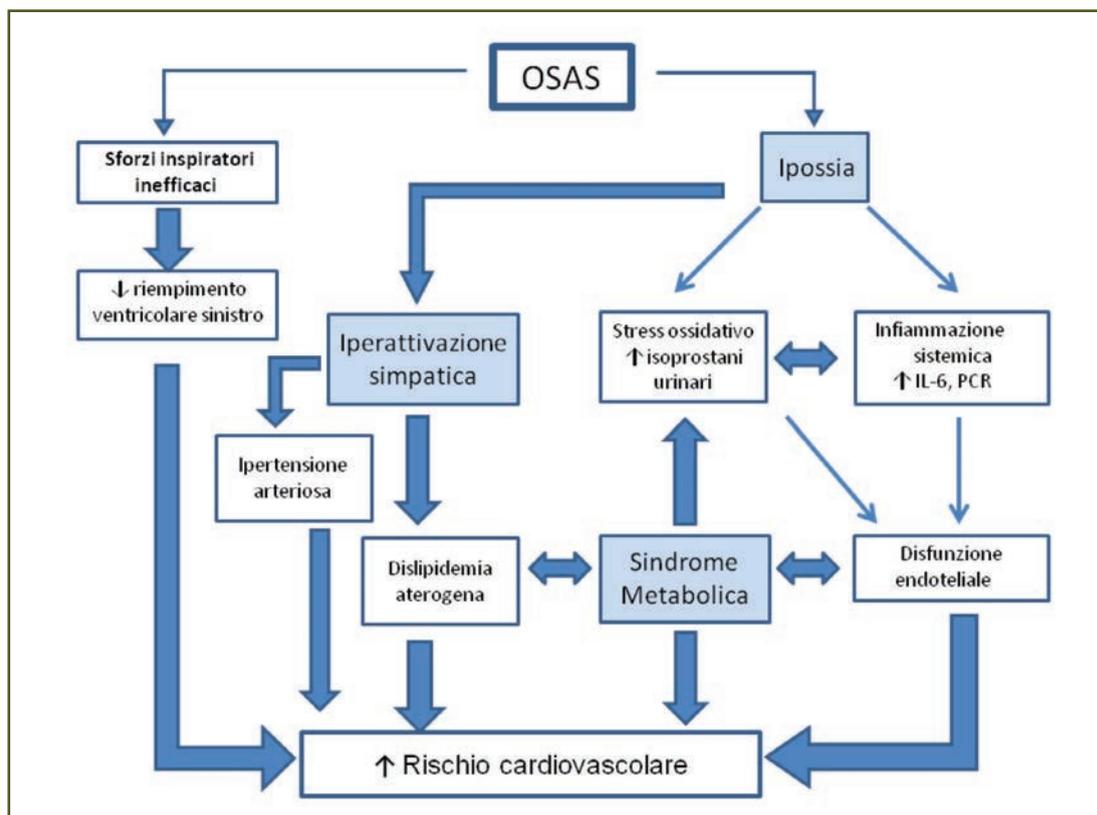


Figura 2 - Meccanismi fisiopatologici alla base del rischio cardiovascolare nell'OSAS.

l'ODI, dato polisonnografico usato nella valutazione clinica routinaria dei pazienti OSAS.

Nel circolo ematico dei pazienti affetti da OSAS (16) sono stati rilevati alti livelli di marcatori di flogosi sistemica quali l'IL-6, il TNF- α e la PCR, in rapporto ad uno stato di iperattivazione macrofagica e bassi valori di IL-10 ed adiponectina che invece esercitano un'azione antinfiammatoria. L'OSAS sembra anche favorire diverse tappe del processo di formazione delle lesioni aterosclerotiche promuovendo l'ossidazione delle lipoproteine, l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Particolare interesse ha destato il ruolo dell'IL-6, principale iniziatore della

risposta di fase acuta, ampiamente espresso a livello delle lesioni ateromasiche (17) e considerato come fattore prognostico di futuri eventi cardiovascolari. Tuttavia alcuni studi sostengono che sia l'obesità associata all'OSAS, piuttosto che l'OSAS in sé, a provocare un incremento di IL-6 e PCR.

I pazienti con OSAS presentano frequentemente una dislipidemia (18) caratterizzata da aumento dei livelli di trigliceridi, riduzione dei livelli di HDL e presenza di LDL piccole e dense che mostrano una spiccata tendenza a generare lesioni ateromasiche a livello endoteliale. Questa dislipidemia aterogena, che si riscontra caratteristicamente nei soggetti diabetici, comporta un sensibile incremento del rischio cardiovascolare. Nei soggetti con

OSAS, l'AHI, correla in maniera indipendente con i bassi livelli di colesterolo HDL (19). La dislipidemia potrebbe essere conseguenza dell'ipertono simpatico e dello stress ossidativo (20). Gli episodi intermittenti di ipossia sarebbero in grado di agire sul metabolismo dei lipidi attraverso l'attivazione di geni regolatori della lipogenesi epatica (SREBP-1 e SCD-1), la generazione dei ROS e i fenomeni di perossidazione lipidica (21).

La sindrome Z

L'aumentato rischio cardiovascolare dei pazienti con OSAS è in parte riconducibile alla coesistenza di altre patologie quali il diabete mellito, l'obesità e la sindrome metabolica. Infatti, la prevalenza di OSAS raggiunge il 50% tra i soggetti obesi e il 60% tra quelli affetti da sindrome metabolica, con percentuali ancora superiori tra i diabetici (4, 22). Nel 1998 Wilcox ha formulato l'espressione "Sindrome Z" per indicare il quadro clinico caratterizzato dalla presenza simultanea di OSAS e sindrome metabolica (23). Infatti oltre i 2/3 dei pazienti con un quadro di OSAS severo (AHI >30) sono affetti da sindrome metabolica sia nei paesi occidentali che in quelli orientali.

I risultati di un nostro studio condotto su un'ampia popolazione di forti russatori hanno confermato l'esistenza di una stretta associazione tra OSAS e sindrome metabolica (22). In particolare, i pazienti con OSAS severa presentavano un quadro di ipertensione, obesità e resistenza insulinica più grave rispetto a quelli con OSAS moderata-lieve e ai russatori senza OSAS. Inoltre, lo studio evidenziava l'esistenza di un'associazione indipendente tra il dato polisonnografico dell'ODI e l'insulino-resistenza valutata per mezzo del calcolo dell'HOMA.

Diverse teorie sono state formulate per

spiegare l'associazione OSAS - sindrome metabolica. Una di queste prende in considerazione l'obesità come comune denominatore tra le due patologie. Il maggiore rischio di OSAS nel paziente obeso dipenderebbe dal fatto che l'accumulo di grasso lungo la circonferenza del collo, a livello del palato molle e dell'area sottomentoniera, comporti un restringimento estrinseco dell'area collassabile del faringe, determinando così un'ostruzione meccanica al flusso aereo. È stato ipotizzato che il notevole aumento della prevalenza dell'OSAS a cui si è assistito negli ultimi decenni sia conseguente all'espansione pandemica del fenomeno obesità.

Tuttavia, sarebbe l'obesità centrale, tipica della sindrome metabolica, ad essere più strettamente correlata con OSAS rispetto all'obesità in generale. Infatti i pazienti con apnee notturne presentano una maggiore quota di grasso viscerale rispetto ai controlli obesi con simile BMI. È stato proposto che l'ipossia intermittente possa essere la causa del decremento della sensibilità insulinica dei pazienti con OSAS. Attualmente, si è orientati verso una teoria di associazione bidirezionale tra le due patologie, per cui se da un lato le caratteristiche cliniche della sindrome metabolica predispongono all'OSAS, dall'altro l'OSAS predispone all'insorgenza di condizioni che rientrano nella definizione di sindrome metabolica, come ad esempio l'ipertensione arteriosa.

Dati della letteratura documentano un aumento della prevalenza di ipertensione arteriosa tra i pazienti con OSAS, e diversi trials d'intervento mostrano un abbassamento della pressione sistolica e diastolica a seguito di trattamento con ventilazione continua a pressione positiva (CPAP). È stata inoltre dimostrata una relazione indipendente dose-risposta tra i disturbi respiratori correlati al sonno e lo svilup-

po d'ipertensione arteriosa a quattro anni nell'ambito di uno studio di coorte osservazionale, il Wisconsin Sleep Cohort Study (24). I pazienti con OSAS presentano non soltanto valori pressori medi elevati, ma anche il classico profilo "non-dipper", ovvero, una minore caduta pressoria durante il sonno, che si verifica in rapporto alla stimolazione ipossica dell'attività simpatica. L'ipossia intermittente inoltre, attraverso la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, determina disfunzione dell'endotelio che non è più in grado di prendere parte alla regolazione locale del flusso ematico e del calibro vascolare. Tuttavia, sembra in realtà che l'ipossia non sia l'unico fattore coinvolto nella patogenesi dell'ipertensione del paziente OSAS (25); infatti, anche la privazione del sonno e la sua frammentazione tipiche dell'OSAS, possono promuovere l'ipertensione attraverso alterazioni neuronali, vascolari ed endocrine. L'iperattivazione del sistema renina-angiotensina è un altro dei fattori chiamati in causa nella patogenesi dell'ipertensione di questi pazienti (26). L'OSAS è stata riconosciuta come causa non infrequente di ipertensione resistente alla terapia farmacologica (27). Infine, l'OSAS può associarsi anche a forme d'ipertensione cosiddetta "mascherata", ossia identificabile attraverso un monitoraggio ambulatoriale pressorio delle 24 h su soggetti che all'esame clinico presentano valori pressori nella norma. (28). L'ipertensione arteriosa sembra a sua volta incidere sulla gravità dell'OSAS (29).

Altrettanto complessa è la relazione che intercorre tra OSAS e diabete mellito. È stato ipotizzato che l'OSAS sia una condizione predisponente l'insorgenza del diabete mellito di tipo 2; ciò potrebbe spiegare perché la prevalenza di OSAS tra i soggetti diabetici sia più alta fino a superare il 23%. Le alterazioni del metabolismo glucidico che si osservano nei pazienti

con OSAS possono dipendere dall'ipossia intermittente che può costituire una causa di disfunzione endoteliale e di attivazione di uno stato infiammatorio cronico; inoltre, la frammentazione del sonno e i conseguenti aumenti del senso di appetito e dell'iperattività del sistema nervoso simpatico potrebbero contribuire a determinare l'incremento dei valori glicemici. Nel tempo, tutte queste anomalie possono accelerare l'aumento del peso corporeo con conseguente peggioramento della severità dell'OSAS e al tempo stesso del compenso glico-metabolico.

Molti soggetti diabetici affetti da OSAS sono anche ipertesi e obesi e soddisfano i criteri diagnostici per la sindrome metabolica, un aspetto questo che non bisogna sottovalutare dal punto di vista clinico, considerando l'effetto additivo che ciascuna di queste condizioni esercita sul processo di aterosclerosi e sull'amplificazione del rischio cardiovascolare. Tuttavia è probabile che l'aumentata prevalenza del diabete tra i pazienti OSAS sia indipendente dall'obesità, come dimostrato da uno studio caso-controllo in cui pazienti OSAS presentavano livelli più alti di citochine infiammatorie, IL-6 e TNF alfa, espressione di resistenza insulinica, rispetto ai soggetti obesi non OSAS con simile BMI (30).

Il ruolo della CPAP

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

Tenendo conto dei processi fisiopatologici sopra menzionati e del fatto che essi sono principalmente determinati dalla presenza intermittente di ipossia e di ri-ossigenazione, è ipotizzabile che la terapia con CPAP possa essere utile anche nella prevenzione cardio-vascolare dei pazienti OSAS. Infatti, è stato dimostrato che l'uso della CPAP è in grado di migliorare la ridotta saturazione d'ossigeno e ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare (7,31). Inoltre, è stato anche osservato che tra i pazienti con scompenso cardiaco trattati con CPAP si osserva un miglioramento dei sintomi e della frazione d'eiezione (32).

Circa la possibilità che la CPAP possa curare in maniera definitiva la sindrome metabolica si è a lungo discusso. Sharm nel 2011 ha fornito prove a sostegno di questa ipotesi con uno studio in doppio cieco con placebo, dimostrando una guarigione della patologia in 11 su 86 pazienti. Tuttavia l'articolo pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, a distanza di due anni è stato ritrattato. È controverso se la CPAP sia in grado di migliorare la resistenza insulinica e di prevenire l'aumento del peso corporeo. Alcuni studi hanno mostrato una riduzione della pressione arteriosa e dello stress ossidativo dopo CPAP senza alcun miglioramento della resistenza insulinica (33). Al contrario, una recente meta-analisi di trials clinici randomizzati ha messo in evidenza un'azione favorevole della CPAP sulla resistenza insulinica in pazienti OSAS non diabetici (34).

Il trattamento con la CPAP può contribuire al controllo dell'ipertensione arteriosa, in particolare nei pazienti con ipertensione severa. Una meta-analisi dei trials clinici conferma una maggiore riduzione della pressione ambulatoriale nei pazienti con OSAS più severa e con migliore aderenza alla terapia (35). Tuttavia, le Linee guida ESC 2013 sull'ipertensione (36), racco-

mandano per i pazienti affetti da OSAS la perdita di peso e l'esercizio fisico regolare, attribuendo un ruolo marginale alla CPAP nel garantire un buon controllo pressorio, pur riconoscendone l'utilità.

Ad oggi non ci sono dati attendibili a favore di una possibile azione favorevole della CPAP sulla dislipidemia.

Al contrario, vi sono forti evidenze che la CPAP possa controllare lo stress ossidativo. Infatti, in un recente studio, la CPAP per sei mesi era in grado di diminuire i livelli urinari di 8-isoprostani e migliorare la funzione endoteliale valutata con la dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (Flow-Mediated Dilation, FMD) (10). Inoltre, la CPAP era in grado di ridurre la perossidazione lipidica in soggetti ipertesi con OSAS severa (37).

La CPAP sembra anche in grado di migliorare i markers d'infiammazione. Infatti, in uno studio d'intervento della durata di 1 mese, la somministrazione di CPAP determinava una riduzione significativa dei livelli di PCR e IL-6 nei pazienti con OSAS da lieve a moderata (38) mentre in altre ricerche si osservavano aumento dei livelli sierici di adiponectina e riduzione dei valori di leptina (39).

Conclusioni

L'OSAS è una condizione molto frequente caratterizzata da una forte associazione con le malattie cardiovascolari e altre alterazioni cliniche e metaboliche ad esse associate. Pertanto, in tutte queste condizioni, è sempre molto importante indagare precocemente la presenza di eventuali apnee durante il sonno, molto probabili, soprattutto in presenza di russamento.

Tuttavia, molti pazienti non vengono diagnosticati e il riconoscimento dell'OSAS è frequentemente omesso anche nei pazienti obesi e in quelli con ipertensione.

Spesso, infatti, i pazienti ipertesi che non rispondono alla terapia farmacologica presentano un quadro di apnea ostruttiva misconosciuta. L'associazione con la sindrome metabolica è molto forte ed è possibile che abbia un andamento bidirezionale. La presenza contemporanea di OSAS e di sindrome metabolica concorre alla realizzazione di una condizione di elevato rischio cardiovascolare.

Pertanto, riconoscere e trattare in maniera adeguata l'OSAS è molto importante al fine di prevenire futuri eventi cardiovascolari.

Il raggiungimento di un significativo calo ponderale deve costituire l'obiettivo primario della terapia poiché consente un miglioramento generale del quadro clinico ed incide positivamente sul versante respiratorio, metabolico e pressorio. Il trattamento può avvalersi della CPAP, particolarmente indicata nelle forme più severe. Essa è molto importante per correggere la desaturazione di ossigeno e, conseguentemente, controllare le alterazioni clinico-metaboliche e ridurre il rischio cardiovascolare.

Tuttavia la CPAP, pur molto efficace per la cura dell'OSAS, presenta notevoli problemi di aderenza. Pochi pazienti la praticano con regolarità e la maggioranza la segue per brevi periodi o si rifiuta di effettuarla. Pertanto, il calo ponderale rimane la principale raccomandazione per tutti i pazienti con OSAS in sovrappeso od obesi.

Glossario

OSAS: Sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

CPAP: Ventilazione continua a pressione positiva.

ODI: Indice di eventi di desaturazione di ossigeno.

AHI: Indice di apnea/ipopnea.

ROS: Specie reattive dell'ossigeno.

IL-6: Interleuchina-6.

IL-10: Interleuchina-10.

TNF- α : Tumor necrosis factor alfa.

PCR: Proteina C reattiva.

FMD: Dilatazione flusso-mediata.

SREBP-1: Sterol regulatory element binding protein-1.

SCD-1: Stearoyl coenzyme A desaturase-1.

RIASSUNTO

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è una condizione molto frequente caratterizzata dal ripetuto alternarsi di episodi di apnea e ipopnea durante il periodo notturno, forte russamento, frammentazione del sonno ed aumentata sonnolenza diurna. I pazienti presentano episodi ricorrenti di interruzione del respiro che espongono il sistema cardiocircolatorio a cicli di ipossia ed eccessiva pressione toracica negativa. La diagnosi dell'OSAS ha importanti implicazioni cliniche e sociali, in considerazione dell'impatto sulla qualità della vita, del rischio di incidenti stradali e della forte associazione con le malattie cardiovascolari. Nell'OSAS vi sono frequentemente condizioni di elevato rischio cardiovascolare quali ipertensione arteriosa, disfunzione endoteliale, infiammazione cronica, stress ossidativo, dislipidemia ed insulino-resistenza. Il rischio cardiovascolare è ancora più elevato quando l'OSAS si associa alla sindrome metabolica.

Nelle forme più lievi, l'obiettivo terapeutico principale è la riduzione del peso corporeo, che è in grado di migliorare tutte le componenti del quadro clinico generale. Nelle forme più severe, è indicata la ventilazione a pressione positiva (CPAP) con la quale è possibile correggere la desaturazione di ossigeno e, conseguentemente, controllare le alterazioni clinico-metaboliche e ridurre il rischio cardiovascolare. I maggiori problemi derivano dall'elevato numero di OSAS non diagnosticati e dalla bassa aderenza alla terapia a lungo termine con la CPAP.

Parole chiave: *Sindrome delle apnee notturne nel sonno, sindrome metabolica, stress ossidativo, rischio cardiovascolari, CPAP.*

Bibliografia

1. Young T, Blustein J, Finn L, et al. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep*. 1997; 20: 608-13.
2. Aguiar M, Valença J, Felizardo M, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome as a cause of road traffic accidents. *Rev Port Pneumol*. 2009; 15: 419-31.
3. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14: 54-5.
4. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. *Expert Rev Respir Med*. 2008; 2: 349-64.
5. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16: 536-42.
6. Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2008; 118: 1080-111.
7. Marin J M, Carrizo S J, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
8. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al: Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010; 122: 352-60.
9. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2034-41.
10. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res*. 2009; 32: 428-32.
11. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1106-13.
12. Karkoulas K, Lykouras D, Sampsonas F et al. The role of Endothelin-1 in obstructive sleep apnea syndrome and pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and Endothelin-1 antagonists. *Curr Med Chem*. 2010; 17: 1059-66.
13. Svatikova A, Wolk R, Lerman L, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2435-39.
14. Del Ben M, Fabiani M, Loffredo L, et al. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm Med*. 2012; 23: 12-36.
15. Del Ben M, Loffredo L, Violi F et al. Strong interplay between metabolic syndrome, obstructive sleep apnoea, oxidative stress and arterial dysfunction. *Sleep Breath*. 2014; 18: 223-4
16. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*. 2007; 30: 29-34.
17. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2003; 23: 1255-61.
18. McArdle N, Hillman D, Beilin L, et al. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 190-5.
19. Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, et al. Obstructive sleep apnea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J*. 2006; 27: 121-7.
20. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, et al. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J App Physiol*. 1985; 102: 557-63.
21. Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism. *Sleep Breath*. 2014; 18: 13-8.
22. Angelico F, Del Ben M, Augelletti T, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome and the metabolic syndrome in an internal medicine setting. *Eur J Intern Med*. 2010; 21: 191-5.
23. Wilcox I, McNamara S, Collins FL et al. (1998) 'Syndrome Z': the interaction of sleep apnea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998; 3 (Suppl.): S25-8.
24. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177: 1006-14.
25. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, Sleep Apnea, and Hypertension. *Hypertension*. 2003; 42: 1067-74.
26. Ringler J, Basner RC, Shannon R, et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. 1990; 69: 2143-8

27. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25: 1751-62.
28. Baguet JP, Lévy P, Barone-Rochette G, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hyperten*. 2008; 26: 885-92
29. Steinhilber AP, Gonçalves SC, Oliveira AT, et al. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension. *Sleep Breath*. 2014; 18: 397-401.
30. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1151-8.
31. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*. 2005; 127: 2076-84.
32. Richard T, Leung T, Douglas Bradley. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 2147-65.
33. Murri M, Garcia-Delgado R, Aleàzar-Ramírez J et al. Continuous positive airway pressure therapy reduces oxidative stress markers and blood pressure in sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Biol Trace Elem Res* 2011; 143: 1289-301.
34. Itikhar IH, Khan MF, Das A, et al. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Ann Am Thorac Soc*. 2013; 10: 115-20.
35. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: evidence from meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 757-64.
36. 2013 ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31: 1925-38.
37. Alzoughaibi MA, Bahammam AS. The effect of one night of continuous positive airway pressure therapy on oxidative stress and antioxidant defense in hypertensive patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012; 16: 499-504.
38. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003; 107: 1129-34.
39. Chin K, Shimizu K, Nakamura T et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999; 100: 706-12.