

## Apnea ostruttiva durante il sonno: review clinica per l'internista

### *Obstructive sleep apnea: a clinical review*

M. Marvisi, E. Bassi, L. Zanlari, G. Civardi \*

UO Complessa di Medicina Interna (Direttore: Giuseppe Civardi), Ospedale di Fiorenzuola d'Arda (PC)

#### KEY WORDS

Obstructive sleep  
apnea syndrome  
OSAS  
Sleep  
Hypertension

**Summary** **BACKGROUND** Since the original classification of the obstructive nature of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in 1965, much has been learned about the disorder. In 1990 respiratory disturbances during sleep have come to be recognized as extremely common disorders with important clinical consequences. **DISCUSSION** It is a condition with high prevalence of obesity as a major risk factor. Premenopausal women are relatively protected from the disorder: its prevalence in women rises after menopause. Although OSAS is a risk factor for excessive daytime sleepiness, there is developing evidence that it is also a risk factor for hypertension, acute cardiovascular events, and insulin resistance. Definitive diagnosis still depends on in-laboratory polysomnography. This involves recording of multiple variables during sleep, including electroencephalogram. There is a considerable interest in the role of unattended home sleep-monitoring and some evidence of its usefulness has yet to be established. The first line of therapy is nasal continuous positive airway pressure (CPAP). Data into the efficacy of CPAP in severe OSAS have come from randomized, placebo-controlled clinical trials the endpoints of which being sleepiness, quality of life, and 24-h ambulatory blood pressure. Data are currently less convincing for treatment outcomes in mild to moderate OSAS, and new clinical trials to assess outcomes in this group are underway. **CONCLUSION** The field of sleep medicine has now firmly entered the mainstream of clinical practice, substantial progress has been made, and OSAS has increasingly emerged as a major public health concern. The Internal Medicine specialist has to recognize this clinical entity.

#### Introduzione

L'apnea ostruttiva durante il sonno (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, OSAS) è caratterizzata dalla cessazione del flusso aereo, dal naso e dalla bocca, quando si dorme. Per "apnea" s'intende l'interruzione del respiro per almeno 10 secondi; può essere centrale (flusso d'aria e attività dei muscoli respiratori assenti) o periferica (assenza di flusso ma vivace attività dei muscoli respiratori). Il termine "ipopnea" definisce un calo del flusso aereo di almeno il 50% accompagnato da una riduzione della saturazione di ossigeno del 4%. I due parametri sono indispensabili non solo per la diagnosi, ma anche per stabilire e quantificare la severità della malattia; infatti a tal fine si usa l'indice di apnea/ipopnea (*Apnea/Hypopnea Index*, AHI), da alcuni definito *Respiratory Disturbance Index* (RDI), che si ottiene calcolando la media di apnee e ipopnee per ora di sonno.

La patologia si considera clinicamente importante se AHI è > 15 episodi/ora [1].

#### Cenni storici

La prima accurata descrizione della patologia si deve a Charles Dickens che nel 1835, nel *Circolo Pickwick*, raffigurò così il "grasso Joe": obeso, rubicondo e in uno stato di perenne sonnolenza. Da allora e fino a pochi anni fa, la definizione "sindrome di Pickwick" ha indicato la combinazione clinica di obesità e sonnolenza diurna. Nella più recente classificazione, essa si riferisce esclusivamente ai soggetti obesi con ipoventilazione diurna [2].

Le conseguenze fisiopatologiche furono ignorate fino agli inizi degli anni Sessanta, quando Gerardy *et al.* e Drachman *et al.* hanno riconosciuto l'associazione tra apnee e alterazioni del ritmo cardiaco [3,4]. Un grande contributo è stato apportato da Lugaresi e dalla scuola di Bologna, che nel non lontano 1971 hanno descritto l'unica terapia risolutiva per le OSAS severe: la tracheotomia [5].

\* Corrispondenza:

Maurizio Marvisi, via Marconi 14, 43039 Salsomaggiore Terme (PR),  
e-mail: mmarvis@alice.it

**Tabella 1** Prevalenza dell'apnea ostruttiva durante il sonno in uomini di mezza età

Studio	Prevalenza di AHI > 5/ora (%)	Prevalenza di AHI > 15/ora (%)	Prevalenza di AHI = 5/ora + sonnolenza (%)
Young T (N Engl J Med 1993)	24,0	9,1	4,0
Beepark H (Am J Respir Crit Care Med 1995)	25,9	3,4	3,1
Bixler EO (Am J Respir Crit Care Med 1998)	17,0	5,6	3,3

Legenda: AHI = *Apnea/Hypopnea Index*.

## Epidemiologia

Fino agli anni Ottanta l'OSAS era considerata una patologia rara e priva di conseguenze fisiopatologiche rilevanti. Nel 1981 Shapiro espresse tutto il suo scetticismo in merito pubblicando su *Lancet* un editoriale intitolato: "Where are the British apnea patients?" [2].

Negli anni Novanta sono apparsi diversi studi epidemiologici condotti con rigorosi metodi statistici, i quali hanno evidenziato una prevalenza del 24% circa dell'OSAS lieve, che si riduce al 4% per le forme severe accompagnate da sonnolenza diurna. La prevalenza sembra essere maggiore negli uomini (Tab. 1) rispetto alle donne (rapporto 2:1 o 3:1). La prevalenza delle forme più severe, nel sesso femminile, è del 2% e sembra aumentare significativamente nella postmenopausa; la terapia sostitutiva estroprogestinica, d'altro canto, è in grado di ridurre il rischio [2].

## Fattori di rischio

I fattori di rischio per OSAS sono numerosi e tendono ad aumentare continuamente al progredire delle conoscenze fisiopatologiche. Il fattore di rischio più importante è senz'altro l'obesità. Nella popolazione adulta di mezza età, anche un modesto sovrappeso accresce il rischio e successivi incrementi ponderali accelerano la progressione della malattia. Nella popolazione anziana (> 65 anni), tuttavia, la stretta correlazione tra indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) e rischio di OSAS non è così evidente. Frequente è il riscontro di ipotiroidismo: un dosaggio dell'ormone tireostimolante (TSH) deve essere incluso nella routine per lo studio di questi pazienti.

Nella popolazione pediatrica il principale fattore di rischio è rappresentato dall'ipertrofia adeno-tonsillare (Tab. 2) [6].

## Presentazione clinica

La diagnosi clinica di OSAS è spesso difficoltosa, perché la sintomatologia è atipica. I pazienti hanno solitamente disturbi diurni e notturni che vanno evidenziati con un'attenta anamnesi. La maggior parte di loro riferisce sonnolenza diurna con facilità all'addormentamento, ma paradossalmente alcuni lamentano insonnia notturna. I conviventi dei pazienti svolgono un ruolo chiave e spesso riferiscono russamento e ripetuti risvegli con episodi di apnea anche prolungati.

Frequente è la nicturia, che induce sovente i pazienti a rivolgersi all'urologo. Tale sintomatologia è dovuta verosimilmente alle frequenti variazioni della pressione pleurica e intratoracica che avvengono durante gli episodi apneici: queste variazioni stresserebbero i miociti dell'atrio destro, che produrrebbero il fattore natriuretico atriale in grado di determinare un'abbondante diuresi ricca di sodio.

I pazienti lamentano spesso cefalea mattutina, dovuta alla vasodilatazione cerebrale indotta dall'ipercapnia, irritabilità, perdita di memoria fino al decadimento cognitivo e disturbi depressivi anche maggiori. Comune è anche la riduzione della libido [1].

## L'apnea ostruttiva durante il sonno come fattore di rischio cardiovascolare

L'ipotesi che l'OSAS sia un fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari ha determinato, negli ultimi anni, grande fermento nella comunità scientifica. Il problema principale, per i primi ricercatori, è stato quello di discriminare il possibile ruolo confondente dell'obesità, riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare e nello stesso tempo fattore predisponente le OSAS [7]. Di recente, sono stati prodotti ampi studi di coorte che hanno permesso di valutare il ruolo dell'obesità (BMI e misura dell'obesità addominale) come covariabile e studi caso-controllo con accurata selezione dei soggetti obesi. I risultati sembrano essere incontrovertibili: l'OSAS è una componente determinante e indipendente nel meccanismo che conduce i soggetti obesi a presentare un aumentato rischio cardiovascolare [8].

**Tabella 2** Fattori di rischio per apnea ostruttiva durante il sonno

- Obesità
- Circonferenza del collo > 37 cm
- Sesso (rapporto maschi/femmine 2:1)
- Ipertrofia adenotonsillare
- Ostruzione nasale (rinite allergica, deviazione del setto)
- Malformazioni cranio-facciali (sindromi di Treacher-Collins e di Pierre-Robin)
- Endocrinopatie (ipotiroidismo, acromegalia)
- Sindrome dell'ovaio policistico
- Amiloidosi (variante AL)
- Malattie del connettivo (spondilite anchilosante)
- Portatori di allele APOε4 con età < 65 anni

## Apnea ostruttiva durante il sonno e ipertensione

L'evidenza che l'OSAS può causare ipertensione è provenuta da studi sperimentali su animali: l'induzione di un'iposia intermittente per almeno 8 ore/die determina un aumento della pressione arteriosa media di 13,7 mmHg dopo solo 35 giorni [9].

Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato l'elevata prevalenza di OSAS nei soggetti ipertesi e la maggiore frequenza dell'ipertensione nei soggetti con OSAS. Alcuni studi trasversali hanno confermato l'associazione tra grado di AHI e ipertensione. Il *Wisconsin Sleep Cohort Study* ha dimostrato che il rischio è presente anche in pazienti con patologia lieve o media (AHI compreso tra 5 e 15/ora) [10].

D'altro canto sembra che il 40% dei soggetti con ipertensione refrattaria, intesa come mancata risposta all'assunzione contemporanea di tre farmaci ipotensivi, possano avere un'OSAS [1].

## Apnea ostruttiva durante il sonno e resistenza insulinica

Tre grandi trial hanno dimostrato che l'OSAS è un fattore di rischio indipendente per il determinismo di un'insulino-resistenza. Al contrario, sono piuttosto scarsi i dati relativi al ruolo degli interventi terapeutici nel normalizzare tale parametro [11].

L'insulino-resistenza sembra migliorare nei soggetti non obesi trattati CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) e, secondo alcuni autori, nei soggetti con OSAS e diabete mellito di tipo 2 si assiste a un miglioramento del metabolismo glucidico dopo tale trattamento [12]. I recenti dati della letteratura sembrano avvalorare il concetto che l'OSAS sia parte integrante – insieme all'obesità addominale, all'ipertensione, alla dislipidemia e all'insulino-resistenza – della sindrome metabolica.

## Apnea ostruttiva durante il sonno, aterogenesi, eventi cardiovascolari e mortalità

Lo *Sleep Heart Health Study* ha evidenziato la stretta associazione tra apnee ostruttive, ictus e infarto del miocardio [8]. Altri studi epidemiologici caso-controllo hanno confermato questa osservazione: il rischio aumenta nei soggetti con OSAS anche se il gruppo di controllo è costituito da pazienti con lo stesso grado di obesità. Marin *et al.*, in un recente studio osservazionale longitudinale durato 10 anni, hanno dimostrato che soggetti con OSAS severa non trattata presentano un rischio cardiovascolare triplicato; il trattamento con CPAP sembra ridurre drasticamente il rischio, che diventa sovrapponibile a quello del gruppo di controllo.

L'aumento del rischio cardiovascolare in questi pazienti lascia supporre anche un aumento della mortalità; tale supposizione è stata confermata da diversi studi retrospettivi e dallo stesso studio prospettico di coorte di Marin *et al.* [13].

L'apnea nel sonno può facilitare l'aterogenesi con due meccanismi, diretto e biologico, che s'intersecano tra di loro nel determinare la disfunzione endoteliale.

Il fenomeno della deossigenazione-reossigenazione ciclica è in grado di determinare un aumento dei radicali liberi, un'alterata espressione genica con aumento dei livelli plasmatici di sostanze proflogogene e delle molecole di adesione, eventi capaci di provocare il danno endoteliale [14].

D'altro canto, diversi studi osservazionali evidenziano l'aumento, nel siero di tali soggetti, di alcuni fattori di rischio cardiovascolare (omocisteina) e di alcune citochine infiammatorie (interleuchina-6, proteina C-reattiva, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  ecc.) [15-17].

## Diagnosi

Il gold standard per la diagnosi definitiva di OSAS è ancora la polisonnografia, eseguita in un laboratorio del sonno, completa di elettroencefalografia. Negli ultimi anni la tecnologia ha messo a disposizione diversi dispositivi portatili in grado di valutare, al domicilio del paziente, le principali variabili implicate nel determinismo delle apnee: saturazione, attività dei muscoli della parete toracica e addominale, ritmo cardiaco, flusso d'aria dal naso e dalla bocca, posizione del corpo durante il sonno. Questi presidi sembrano efficaci nell'aiutare lo specialista a pervenire a una diagnosi corretta e sono entrati nella comune pratica clinica, anche se in proposito manca a tutt'oggi una forte evidenza scientifica. Ciò non tanto per una carenza della tecnologia, ma piuttosto per l'assoluta mancanza di importanti studi di confronto con la metodica di riferimento [1].

In un prossimo futuro diventerà importante, anche nel nostro Paese, lo screening dei soggetti a rischio: piloti, controllori di volo, autisti, camionisti ecc. Per tale motivo negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi studi atti a dimostrare l'efficacia di questionari sintomatologici, come la *Epworth Sleepiness Scale*, scala semplice (Tab. 3) e a variabili multiple (sintomi, età, sesso, BMI), e della saturimetria notturna [18].

Tutte queste metodiche, meglio se utilizzate insieme, sembrano utili per una selezione della popolazione.

## Terapia

Prima di pensare a qualsiasi approccio terapeutico è necessario definire il grado di severità della malattia e la presenza di un'eventuale sintomatologia clinica, soprattutto la sonnolenza diurna.

La maggior parte degli autori concordano nel trattare soggetti con AHI > 15/ora con sonnolenza diurna, complicanze cardiovascolari e neuropsicologiche (depressione, deficit cognitivi). D'altro canto, non vi è accordo sul management dei soggetti che russano ma sono asintomatici.

Grande incertezza esiste anche sul follow-up dei soggetti con OSAS di grado medio (AHI < 15/ora), anche perché

**Tabella 3** Scala di Epworth per la sonnolenza

Che probabilità ha di appisolarsi nelle seguenti situazioni?  
(Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto a ogni situazione)

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

## Situazioni

- a. Seduto mentre leggo .....  
b. Guardando la televisione .....  
c. Seduto, inattivo (teatro, cinema ecc.) .....  
d. Passeggero in auto, un'ora senza sosta .....  
e. Sdraiato per riposare nel pomeriggio .....  
f. Seduto mentre parlo con qualcuno .....  
g. Seduto dopo pranzo (senza aver bevuto alcol) .....  
h. In auto, fermo per pochi minuti nel traffico .....

## Somma

.....

(Se il punteggio totalizzato è > 10  
è indicativo di eccessiva sonnolenza diurna)

esistono pochi dati riguardanti la storia naturale della malattia [1,2].

Il primo approccio nei soggetti con OSAS di grado lieve e/o medio consiste in semplici modificazioni dello stile di vita: nel calo ponderale (soggetti con BMI > 25), nell'abolizione del consumo di alcol e sedativi e nell'evitare di dormire in posizione supina. In casi refrattari, un trattamento più invasivo prevede l'applicazione degli avanzatori mandibolari, dispositivi in grado di impedire la retroposizione della lingua e di far avanzare la mandibola. L'efficacia nel ridurre il russamento è notevole, in alcune casistiche arriva anche al 100%. L'effetto collaterale più frequente è la scialorrea; rara è la lussazione dell'articolazione temporo-mandibolare [19].

Il trattamento invasivo più validato è senz'altro l'uvulopalatofaringoplastica (UVFP), eseguibile con tecnica chirurgica tradizionale o laser-assistita. Il fine della metodica è quello di aumentare il diametro del lume orofaringeo asportando l'uvula, la parte posteriore del palato molle e in alcuni casi le tonsille. L'effetto collaterale più frequente è senz'altro l'odinofagia, che di solito scompare in 2 settimane. La UVFP è molto efficace nel ridurre il russamento (80% dei casi). L'efficacia nelle OSAS di grado elevato è meno evidente e varia, secondo le casistiche, tra il 40 e il 50%; sembra aumentare con un'accurata selezione dei pazienti [20].

Il trattamento più studiato e più efficace è senz'altro la CPAP nasale.

Nel 1997 il *British Medical Journal* ha pubblicato un interessante e provocatorio articolo firmato da Wright *et al.* che denunciava la scarsa evidenza scientifica sull'efficacia della CPAP nel trattamento dell'OSAS [21]. Da allora numerosi e robusti trial randomizzati e controllati hanno di-

mostrato che tale metodica è in grado di migliorare diversi outcome collegati all'OSAS come la sonnolenza diurna, la qualità di vita, l'abilità nella guida e la depressione [22].

La CPAP, inoltre, consente di ridurre significativamente la pressione arteriosa media (l'effetto è più evidente nei soggetti con OSAS severa) e migliora il metabolismo glucidico e l'emoglobina glicata nei pazienti diabetici [23].

In ultima analisi, la CPAP è l'unica metodica in grado di contrastare il rischio cardiovascolare di questi soggetti.

## Bibliografia

- [1] Bradley TD, Phillipson EA. Sleep disorders. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA (eds). Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005:2091-109.
- [2] Pack AI. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(1):7-15.
- [3] Gerardy W, Herberg D, Kuhn HM. [Comparative studies on pulmonary function and the electroencephalogram in 2 patients with Pickwick's syndrome.] *Z Klin Med* 1960;156:362-80. German.
- [4] Drachman DB, Gumnit RJ. Periodic alteration of consciousness in the "pickwickian" syndrome. *Arch Neurol* 1962;6:471-7.
- [5] Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Brignani F. Effect of tracheotomy in hypersomnia with periodic respiration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971;30(4):373-4.
- [6] Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004;291(16):2013-6.
- [7] Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999;14(1):179-84.
- [8] Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19-25.
- [9] Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC 3<sup>rd</sup>, Unger T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992;19(6 Pt 1):555-61.
- [10] Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
- [11] Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160(6):521-30.
- [12] Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165(4):447-52.
- [13] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. 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(9464):1046-53.
- [14] Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7(1):35-51.

- [15] Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003;94(1):179-84.
- [16] 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(8):1129-34.
- [17] Mehra R, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al. Soluble interleukin 6 receptor. A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Arch Intern Med* 2006;166(16):1725-31.
- [18] Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, et al. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep* 1995;18(3):158-66.
- [19] Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1457-61.
- [20] Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996;19(2):156-77.
- [21] Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997;314(7084):851-60.
- [22] Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163(5):565-71.
- [23] 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 syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167(8):757-64.