

# Sindromi delle apnee notturne e disturbi cardiovascolari

**L. De Lio**

## ***Definizione e prevalenza***

Si definisce con il termine OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) la sindrome delle apnee ostruttive notturne.

Secondo uno studio osservazionale su 11 mila autotrasportatori durato dal 2016 al 2017 risulterebbero affetti da OSAS soggetti tra 40 e 70 anni in numero elevato e si stima che circa 6 milioni di italiani in età lavorativa ne siano affetti (55%). È una prevalenza di malattia simile a quella del diabete.

È un disturbo del sonno con impatto sui costi sanitari e sociali sia per le associate comorbilità cardiovascolari e metaboliche, che per la ridotta produttività lavorativa dei pazienti. La sonnolenza diurna che la caratterizza è spesso causa di incidenti stradali e lavorativi.

Si stima che se i potenziali 6 milioni di soggetti affetti da OSAS fossero diagnosticati e trattati preventivamente si otterrebbe un risparmio di circa 15 miliardi di euro (*Convegno della prevenzione dell'OSAS: Guadagno in benessere e salute e risparmio nella vita e sul lavoro, Roma Marzo 2019*). La prevalenza nelle donne è del 2%, aumentando in fase post menopausa.

È stata identificata come sindrome da un neurologo Italiano nel 1956.

È una sindrome multifattoriale e pertanto dovrà essere gestita nell'iter diagnostico terapeutico da un team multidisciplinare composto da Internista, Broncopneumologo, Diabetologo, Neurologo, Cardiologo, Otorinolaringoiatra.

Sarebbe auspicabile una gestione con integrazione tra servizi ospedalieri e la rete dei servizi territoriale, attualmente non facilmente realizzabile nelle diverse realtà regionali.

## ***Cenni di fisiopatologia***

OSAS è un disturbo caratterizzato da episodi di ostruzione notturna durante il sonno con riduzione o sospensione totale del flusso aereo.

Il sonno è un processo attivo che coinvolge varie strutture cerebrali situate nel tronco encefalico. Attraverso mediatori chimici, serotonina e noradrenalina, si inibisce la azione della formazione reticolare del tronco, la cui funzione è quella di mantenere la veglia.

Durante il sonno diminuisce il tono dei muscoli delle prime vie aeree, rendendo le pareti di tali strutture, ed in particolare del faringe, più facilmente collassabili in quanto prive di scheletro osteo-cartilagineo.

La riduzione del lume determina un incremento delle resistenze al passaggio dell'aria la cui manifestazione clinica è costituita dal "russamento".

La posizione declive riduce l'efficacia meccanica del sistema toraco-addominale condizionando una alterazione degli scambi gassosi<sup>1</sup>.

Il sonno è una condizione relativamente sfavorevole per la respirazione poiché manca il “drive” centrale indotto dallo stato di veglia, la posizione declive riduce invece l’efficace meccanica del torchio addominale.

I disturbi respiratori del sonno si possono classificare in ordine di gravità in: russamento saltuario, russamento saltuario ed intermittente, RERA, Ipopnea, Apnea.

**RERA** (Respiratory effort-related arousals) identifica atti respiratori con aumento progressivo dello sforzo inspiratorio che termina con un “Arousal (risveglio) con riduzione del flusso aereo <30%, non desaturazione di O<sub>2</sub>, di durata uguale o superiore a 10 sec.

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

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

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

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

Le apnee si definiscono **centrali** quando l’interruzione del flusso aereo è associato alla assenza di movimenti toraco-addominali, **ostruttive** se nonostante la assenza di flusso persistono i movimenti toraco-addominali, **miste** quelle ad esordio simile alle centrali con successive caratteristiche di tipo ostruttivo.

Le apnee ostruttive rappresentano l’85% di tutte le manifestazioni e riconoscono una causa periferica.

Le centrali nei 2/3% sono correlate a danni dei centri nervosi

Le forme miste sono circa il 13%.

La diagnosi si effettua mediante polisonnografi cardiorespiratori. Vi sono in commercio sistemi diagnostici semplificati per uso domiciliare con rilevazione del flusso oro nasale, dei movimenti toraco-addominali, della Sa O<sub>2</sub>, FC, del russamento e della rilevazione della posizione del corpo. Apparecchiature più complesse di uso ospedaliero includono anche la registrazione EEG, EOG, EMG, ECG, movimenti delle gambe (dx e sn) e pressione CPAP.

L’OSAS è ancora una sindrome scarsamente diagnosticata forse perché scarsamente ricercata<sup>2</sup>.

Le comorbilità associate spesso spostano l’interesse diagnostico terapeutico sulla singola patologia d’organo tralasciando la concomitante patologia respiratoria causa della esacerbazione delle concomitanti morbilità.

Sono fattori di rischio oltre l’età, anche l’uso di farmaci quali i tranquillanti e gli ipnotici, il fumo per correlata ipertrofia della tonsilla linguale, l’alcool per il suo effetto miorelassante<sup>3</sup>.

È nota da studi clinici Sleep 2008 la correlazione tra sopravvivenza e grado di severità dell’OSAS. Il 60% in un follow up di 18 anni per pazienti con AHI > 30, dell’85% tra 15 e 30.

Numerose sono le patologie correlate alla sindrome delle apnee notturne: patologie cerebro vascolari quali stroke, patologie cardiache quali angina, infarti, morte improvvisa, aritmie notturne quali bradicardie, blocchi AV, FA, ipertensione arteriosa, ipertensione del circolo polmonare, insufficienza ventricolare sinistra ed insufficienza ventricolare destra.

Una flow chart diagnostica dell'OSAS prevederà dunque:

- 1) analisi del sonno;
- 2) valutazione dell'apparato cardiovascolare
- 3) valutazione dell'apparato respiratorio
- 4) valutazione dell'apparato neurologico.

L'OSAS deve essere sempre considerata una malattia sistemica.

Quale è la sua incidenza nelle malattie cardiovascolari? Per l'ipertensione farmaco resistente 80%, il 60% per lo stroke, 50% per le aritmie e l'insufficienza cardiaca, 30% per la patologia coronarica.

L'obesità sappiamo essere presente nell'80% dei pazienti affetti da OSAS, il diabete nel 50%.

L'OSAS è la causa primaria di ipertensione e nel 30% dei casi trattasi di ipertensione resistente, ma essa stessa è fattore di rischio indipendente di ipertensione<sup>4,5</sup>.

Il pz iperteso con OSAS è in genere un non dipper notturno all'holter pressorio.

Come già evidenziato l'OSAS può esacerbare patologie preesistenti attraverso la convergenza di meccanismi multipli: meccanici, infiammatori, autoimmuni, chimici. I risvegli intermittenti alterano l'espressione genica del metabolismo cardiaco che regola con ritmo circadiano l'incremento del lavoro cardiaco.

Il sonno interrotto crea una aggressione del cuore in un periodo metabolicamente meno preparato. La attivazione orto simpatica del risveglio condiziona aumento delle catecolamine circolanti realizzando vasocostrizione, tachicardia<sup>1</sup>.

È presente una disfunzione endoteliale sia per incrementati livelli di endotelina, causa ulteriore di vasocostrizione periferica, che per stress ossidativo vascolare da incremento della PCO<sub>2</sub> e riduzione di O<sub>2</sub> con riduzione di NO<sup>6</sup>.

L'intermittenza di ipossia - riossigenazione produce radicali liberi con conseguente stato infiammatorio vascolare, testimoniato dall'incremento della PCR, della IL-6, di citochine proinfiammatorie e molecole di adesione TNF- $\alpha$ <sup>7</sup>.

Si verifica inoltre una aumentata attività protrombotica per attivazione del fibrinogeno, dell'attività piastrinica, del fattore VIIc e della viscosità ematica.

L'alterata meccanica respiratoria con sforzi inspiratori inefficaci riduce la pressione intratoracica aumentando lo stress di parete del ventricolo sinistro con incremento della richiesta di ossigeno. L'ipertono simpatico e la conseguente vasocostrizione periferica rappresentano per il cuore una "somministrazione di agenti vasopressori intermittenti per anni". Ne consegue ipertrofia ventricolare con progressiva evoluzione verso l'insufficienza ventricolare sinistra<sup>8</sup>.

Riassumendo l'ipossiemia da alterata meccanica respiratoria condiziona incremento della PCO<sub>2</sub> causa di stress ossidativo infiammazione e disfunzione endoteliale, peggiora la perfusione miocardica, attiva la risposta simpatica causando ipertensione, ischemia-infarto miocardico, insufficienza cardiaca aritmie.

La alternanza ipossiemia-riossigenazione provoca instabilità elettrica, la vasocostrizione del letto vascolare polmonare crea ipertensione polmonare con ripercussione sulla compliance atriale<sup>9-11</sup>.

L'ipercapnia aumenta il periodo refrattario atriale, substrato fisiopatologico per l'insorgere della FA.

La downregulation del sistema nervoso centrale contribuisce a sviluppare il diabete condizionando una ridotta tolleranza allo zucchero, è causa altresì della obesità per riduzione della leptina (ormone della sazietà) ed incremento della grelina (ormone della fame). Diabete ed obesità contribuiscono a completare il quadro della sindrome metabolica causa di patologia cardio e cerebro vascolare.

Questi in sintesi sono meccanismi fisiopatologici alla base del rischio cardiovascolare nell'OSAS.

The *Sleep Heart Health Study* pubblicato nel 2006 segnalava la prevalenza 4 volte maggiore della FA nei pazienti affetti da OSAS rispetto ai non affetti (4,8 vs 0,9) ed in una successiva pubblicazione sull'*European Heart Journal* del 2008 si dimostrava una correlazione significativa tra grado di OSAS espresso come AHI tra 15 e 30 e frequenza di FA, ma anche una riduzione delle recidive in pazienti trattati rispetto ai non trattati<sup>12-14</sup>.

Si è stimato che parossismi di FA o episodi di TVNS abbiano una probabilità di insorgere nei 90 sec di apnea ipopnea 18 volte maggiore rispetto a soggetti con normale respirazione.

Si deve poi sottolineare una maggiore recidiva di FA post ablazione<sup>14</sup>. Se infatti l'ablazione induce una alterazione della compliance atriale a causa della estensione cicatriziale con incremento della pressione post capillare, nei pazienti OSAS le alterazioni fisiopatologiche già in atto si sommano a quelle post procedurali. La terapia con CPAP favorirebbe una migliore risposta alla ablazione.

Le aritmie ventricolari TVNS o TVS sono spesso causa di morte aritmica più frequentemente nelle prime ore della notte<sup>15</sup>.

Nei pazienti con prevalenza di aritmie ventricolari in un quadro di insufficienza ventricolare, l'ICD ha dimostrato di prevenire eventi aritmici fatali, per interventi appropriati specie in coloro con AHI >15 in apnee di origine centrale<sup>4, 16-18</sup>.

## **Conclusioni**

Lo sforzo della comunità scientifica attuale è di proseguire mediante la realizzazione di ampi studi randomizzati l'osservazione di questa popolazione con patologie intersecanti.

Infatti l'osservazione che alcune patologie cardio vascolari possano beneficiare dal concomitante trattamento dell'OSAS ha implicazioni cliniche<sup>5, 19</sup>.

In un editoriale Somers e coll sottolineano quanto segue: *"I pazienti non sono consapevoli che le apnee notturne siano una patologia, anche il rischio cardiovascolare ed il deficit cognitivo progressivo ad essa associato è generalmente sottovalutato nella popolazione generale. I pazienti non accettano di buon grado la terapia ventilatoria, spesso non percepita come terapia al pari dei farmaci assunti per le concomitanti patologie cliniche. D'altra parte le comorbilità spesso offuscano il ruolo etiologico*

*dell'OSAS. Vi è inoltre carenza di grandi trial randomizzati che dimostrino il beneficio della terapia ventilatoria nel migliorare la prognosi cardiovascolare. È giunto il momento, concludono gli Autori, di definire le conseguenze delle alterazioni del sonno, non solo come sintomi ma soprattutto come acceleratrici del rischio cardiovascolare”.*

Non si hanno al momento dati per raccomandare un trattamento a tappeto per tutti i pazienti affetti da OSAS, ma i dati clinici attualmente disponibili confortano sul trattamento dei pazienti sintomatici con maggiore rischio cardiovascolare.

L'accettazione della diagnosi da parte del paziente, il suo coinvolgimento nel trattamento terapeutico con l'ausilio di nuove tecnologie respiratorie, le evidenze attese dai numerosi trial in corso modificheranno certamente l'approccio a tale patologia<sup>20</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Taranto Montemurro L, Floras JS, Millar PJ, et al: Inverse relationship of subjective daytime sleepiness to sympathetic activity in patient with heart failure and obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 142: 1222-8.
2. Monahan K, Redline S. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 541-7.
3. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors in the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 50-9.
4. Kuniyoshi FHS, Garcia-Touchard A, Gami AS, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 343-6.
5. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-23.
6. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270-8.
7. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010; 121: 1114-21.
8. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-31.
9. Karkoulis 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 antagonist. *Curr Med Chem* 2010; 17: 1059-66.
10. Fridman O, Bradley TD, Chan CI, Parkers R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 56: 1077-82.
11. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome. *Thorax* 2000; 55: 934-9.

12. Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR, et al. Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 2010; 137: 1078-84.
13. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 47-51.
14. Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P, et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1364-71.
15. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-6.
16. Mooe T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmoström K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patient with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117: 1597-602.
17. Sharf SM, Bianco JA, Tow DE, Brown R. The effect of large negative intrathoracic pressure on left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981; 63: 871-5.
18. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea- hypopnea and incident stroke: The Sleep heart health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269-77.
19. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J AM Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-37.
20. Covassin N, Somers VK. From resistant airway to resistant hypertension: sleep apnea and disparities in cardiovascular disease. *Circulation* 2019; 139: 1285-8.

Dott.ssa Lucia De Lio, UTIC, Cardiologia 1, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza: [lucia.delio@alice.it](mailto:lucia.delio@alice.it)