

F. DE PAOLIS, E. COLIZZI,
G. MILIOLI, A. GRASSI,
S. RICCARDI, L. PARRINO,
M.G. TERZANO

La sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno

PROGRESS IN NUTRITION
VOL. 14, N. 1, 8-22, 2012

TITLE

Obstructive sleep apnea syndrome

KEY WORDS

OSAS, metabolic syndrome, obesity, Continuous Positive Airways Pressure (CPAP), polysomnography

PAROLE CHIAVE

OSAS, sindrome metabolica, obesità, Continuous Positive Airways Pressure (CPAP), polisomnografia

Centro di Medicina del Sonno,
Clinica Neurologica, Dipartimento
di Neuroscienze, Azienda
Ospedaliero-Universitaria di Parma.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Liborio Parrino,
Tel. 0521-702693
Fax 0521-704107
E-mail: liborio.parrino@unipr.it

Summary

The obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a sleep breathing disorder of considerable epidemiological impact and a well-documented risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases, because of the close relationship with hypertension, endocrine and glyco-lipid metabolism impairments, thrombophilic state and systemic inflammation, as well as with obesity: between 40 and 60% of obese subjects have a sleep breathing disorder while about 70% of patients with OSAS are obese. This work, after pointing out the features of OSAS as a systemic disease, examines the key points of the optimal diagnosis and treatment of this sleep breathing disorder. Aiming to a desirable "personalization" of the treatment, different therapeutic instruments are available, ranging from behavioral measures, to orthodontic and ventilatory devices or surgical treatments. Anyway control of body weight is crucial for the optimal treatment of an OSAS patient.

Riassunto

La sindrome delle apnee notturne (OSAS) è una patologia di notevole impatto epidemiologico e un ben documentato fattore di rischio cardiocerebrovascolare, anche in virtù dello stretto rapporto fisiopatogenetico con ipertensione arteriosa, alterazioni endocrino-funzionali e del metabolismo glico-lipidico, trombofilia e flogosi sistemica, nonché con l'obesità: tra il 40 e il 60% dei soggetti obesi presentano un disturbo respiratorio nel sonno e tra i pazienti con OSAS il 70% sono obesi. Il lavoro, dopo aver sottolineato pertanto i tratti dell'OSAS come vera e propria malattia sistemica, analizza i punti cardine del percorso diagnostico-terapeutico ottimale dei pazienti affetti da un disturbo respiratorio ostruttivo nel sonno. La proposta terapeutica può comprendere, nell'ottica di una auspicabile "personalizzazione" della stessa, il ricorso a misure comportamentali, terapie protesico-ortodontiche, terapie protesico-ventilatorie o terapie chirurgiche. Indipendentemente dalla gravità sindromica il controllo del peso corporeo risulta fondamentale.

La sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (nell'acronimo inglese di Obstructive Sleep Apnea Syndrome o OSAS) è un disturbo respiratorio del sonno caratterizzato da episodi ripetuti di completa (apnea) o parziale (ipopnea) ostruzione delle vie aeree superiori associate a fasi cadute dell'ossigenazione e conseguenti desaturazioni dell'emoglobina arteriosa. Le ripetute apnee ed ipopnee determinano uno sforzo respiratorio notturno con possibili modificazioni della frequenza cardiaca ed aumento dei valori pressori durante il sonno, possibile compromissione della ossigenazione notturna, e frammentazione del sonno. I sintomi notturni suggestivi per tale patologia sono: il russamento abituale, le pause respiratorie nel sonno riferite dal partner, i risvegli con sensazione di soffocamento, un sonno notturno agitato, la nicturia ed in misura minore la sudorazione notturna eccessiva e l'enuresi.

I sintomi e le conseguenze diurne a breve termine di tale disturbo respiratorio nel sonno sono rappresentate principalmente da: sensazione di sonno notturno non riposante e facile stancabilità diurna, eccessiva sonnolenza diurna, aumentato rischio di incidenti stradali (da 3.5 a 8 volte maggiore della popolazione di controllo), deficit cognitivi, in particolare disturbi di memoria, concentrazione ed attenzione, ed in misura minore

depressione del tono dell'umore, impotenza sessuale e cefalea (soprattutto nelle ore mattutine o al risveglio).

Il riconoscimento e l'inquadramento diagnostico e la gestione dell'OSAS richiedono competenze specifiche nel campo della Medicina del Sonno e attrezzature dedicate.

Infatti esistono oltre 90 patologie del sonno riconosciute nella classificazione internazionale e molte di queste possono presentare una sintomatologia parzialmente sovrapponibile a quella dell'OSAS.

Va tenuto presente inoltre che tutte le patologie che incidono sulla stabilità del sonno (in termini di microrisvegli e frammentazione del sonno) possono determinare sonnolenza diurna, e che l'OSAS si associa spesso ad altre patologie del sonno in un contesto di comorbilità molto complesso.

Epidemiologia

Gli studi di prevalenza della Sindrome delle Apnee Ostruttive nel sonno hanno dimostrato che:

- 1) nei soggetti fra 30 e 65 anni con Body Mass Index (BMI) fra 26 e 28 una percentuale oscillante fra 3% e 28% presenta più di 5 apnee per ora di sonno (indice considerato limite inferiore di malattia), mentre fra 1% e 15% manifestano più di 15 apnee per

ora di sonno (considerato limite di malattia di gravità moderata); tale percentuale è stata rilevata solo sulla base del dato strumentale indipendentemente dalla presenza di sintomi clinici associati.

- 2) gli uomini presentano un numero patologico di apnee nel sonno in una percentuale doppia o tripla rispetto alle donne; il rischio nelle donne aumenta dopo la menopausa e nell'ultimo trimestre di gravidanza
- 3) la prevalenza della malattia, ossia la presenza di sintomi diurni e di apnee nel sonno, nei soggetti normopeso fra 30 e 65 anni è del 4% negli uomini e del 2% nelle donne;
- 4) negli anziani con più di 65 anni la definizione della sindrome è molto meno distinta ma è dimostrato che il 70% degli uomini ed il 58% delle donne in questa fascia di età presentano più di 10 apnee per ora di sonno.
- 5) nei soggetti obesi con BMI > 30 la prevalenza del disturbo oscilla tra il 40 e il 60%.

OSAS: effetti sistemici, comorbilità e rischio cardiovascolare

OSAS e infiammazione sistemica

È noto che, indipendentemente dall'eziologia della sindrome apnoica,

l'OSAS si associa a intensa flogosi sia locale (a livello dei tessuti molli delle vie aeree superiori o a livello bronchiale) che sistemica (1, 2). Nei soggetti apnoici vi è un incremento di citochine pro infiammatorie come tumor necrosis factor- α (TNF α), interleuchina-1b (IL-1b), e interleuchina-6 (IL-6), coinvolte tra l'altro nella fisiologica regolazione della sonnolenza e in grado di indurre fatica e sonnolenza se somministrate esogenamente nell'uomo. Tale incremento, che scompare in corso di terapia ventilatoria con CPAP, potrebbe avere un ruolo di mediazione nel determinismo della sonnolenza diurna di questi pazienti, essendo stato riscontrato anche in altri disturbi del sonno caratterizzati da eccessiva sonnolenza diurna quale la narcolessia (3).

L'incremento di tali markers sistemici e della leptina in soggetti OSAS correla inoltre significativamente con il BMI (4).

OSAS e adiponectine

L'OSAS spesso coesiste con l'obesità: se, come abbiamo detto, almeno il 40% dei soggetti obesi sono apnoici, tra i pazienti con OSAS il 70% sono obesi. (5)

Negli ultimi anni notevole attenzione è stata dedicata ai rapporti tra OSAS e molecole regolatorie del metabolismo glico-lipidico prodotte dal tessuto adiposo come

leptina, adiponectina e ghrelina. La leptina è un ormone che regola il peso corporeo attraverso il controllo dell'appetito e della spesa energetica. Studi su animali hanno riscontrato elevati livelli di leptina in condizioni di ipercapnia ed ipossiemia indotte, mentre è noto un analogo trend di incremento dei livelli sierici di tale ormone in soggetti apnoici. In tal caso gli alti livelli di leptina correlano tra l'altro con altri markers di obesità.

L'adiponectina è una citochina prodotta dal tessuto adiposo coinvolta nella regolazione del metabolismo glicolipidico e con azione antinfiammatoria e antiaterogena. I livelli plasmatici di adiponectina sono ridotti in pazienti obesi o con sindrome metabolica. L'OSAS d'altro canto correla, indipendentemente da altri fattori, con la riduzione dei livelli plasmatici di adiponectina rispetto ai controlli.

La ghrelina, ormone che influenza l'accumulo dei lipidi con azione sostanzialmente opposta a quella della leptina, appare avere ad oggi correlazione meno stretta della leptina con la presenza di OSAS: in alcuni studi su soggetti OSAS (ma anche obesi) i livelli di tale sostanza risultavano aumentati o invariati rispetto ai controlli, con un possibile ruolo svolto appunto dalla contestuale obesità. Tuttavia i livelli aumentati di ghrelina in questi pazienti tendevano a normalizzarsi durante terapia con CPAP.

OSAS, sindrome metabolica e patologie cardiovascolari

Già da anni l'OSAS viene descritta come parte di una disfunzione endocrino/metabolica che ha la sua massima espressione nella resistenza insulinica e nella più ampia definizione di sindrome metabolica, ossia una costellazione di fattori di rischio cardio- e cerebrovascolare rappresentata da obesità centrale, resistenza insulinica e ridotta tolleranza glucidica, dislipidemia e ipertensione arteriosa (4, 6, 7)

La prevalenza dei disturbi respiratori nel sonno e in particolare dell'OSAS è aumentata nei pazienti diabetici, mentre il 70% dei diabetici obesi presenta OSAS medio-grave. L'OSAS compromette la tolleranza glucidica e gli indici di sensibilità e secrezione insulinica indipendentemente dalle variabili antropometriche (8, 9).

L'ipossia intermittente e la frammentazione del sonno dei soggetti apnoici è in grado di associarsi a insulino-resistenza sia in modelli animali che nell'uomo: alla base di ciò ci sarebbero anche gli effetti indiretti favorevoli della deprivazione "qualitativa" o "quantitativa" di sonno sulla resistenza insulinica operati dalle variazioni endocrine e pro-infiammatorie descritte nell'OSAS, in particolare l'iperleptinemia, l'impairment corticotropo, l'alterata secrezione centrale nonché l'alterata sensibilità periferica

al GH e non per ultimo gli incrementi delle citochine pro-infiammatorie (10-15).

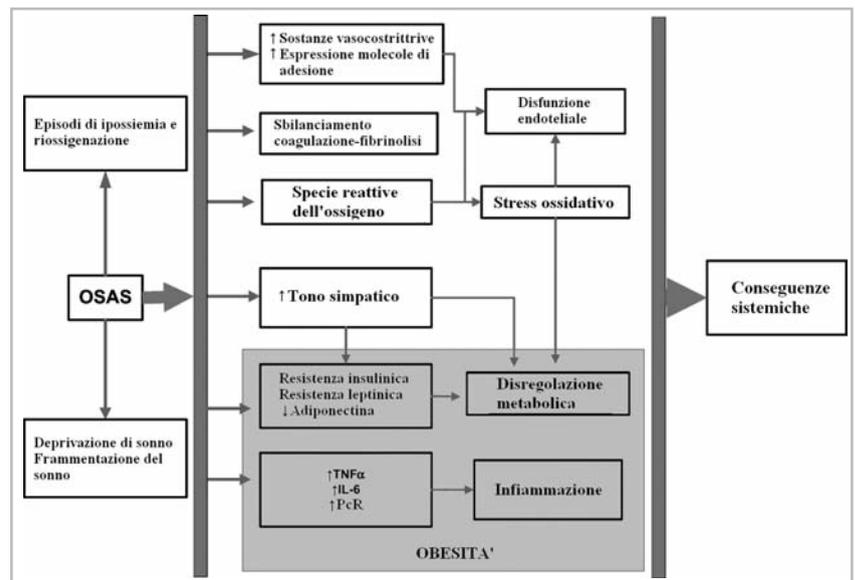
Non per ultimo, l'ipossia cronica, l'ipercapnia e l'aumentata resistenza delle vie aeree dei soggetti con OSAS è in grado di determinare delle risposte neurovegetative caratterizzate da riflessi ortosimpatici cardiovascolari e respiratori che portano ad un tono ortosimpatico tonicamente aumentato con conseguente stimolo alla lipolisi, glicogenolisi e gluconeogenesi e risultante iperinsulinemia e resistenza insulinica.

Un gran numero di studi epidemiologici hanno dimostrato che l'OSAS è associata a comorbidità cardiovascolare e a diverse patologie vascolari, con le quali i complessi rapporti sono in vario modo riconducibili ad incrementi del tono ortosimpatico, stress ossidativo, infiammazione sistemica e ipercoagulabilità. È ormai noto che l'OSAS rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ipertensione arteriosa, con il tasso di rischio che si innalza fino a quasi 3 volte in presenza di un AHI (Indice di Apnea/Ipopnea per ora di sonno) superiore a 15 (16, 17). L'OSAS è inoltre associata a maggiore variabilità del profilo pressorio nelle 24 ore e a riduzione del fisiologico dipping notturno, nonché a maggior ricorrenza di farmaco resistenza in corso di trattamento (18).

Principalmente attraverso l'azione dell'ipertono ortosimpatico e dell'ipercoagulabilità l'OSAS è direttamente correlata alle sindromi cardiovascolari e cerebrovascolari acute (sindrome coronarica, aritmie, ictus cerebrale), delle quali rappresenta ovviamente un fattore di rischio maggiore, anche al netto delle conseguenze indirette e delle significative associazioni causali con gli altri principali fattori di rischio vascolare (dislipidemia, obesità, ipertensione e diabete) (19, 20). Inoltre studi ecocardiografici hanno dimostrato che gli effetti fisici e meccanici degli eventi apnoici sulla pressione intratoracica e sulle pareti delle camere cardiache determinano una disfunzione ventricolare diastolica e sistolica di

entità crescente in relazione all'AHI. Unendo a ciò gli effetti dell'ipossia intermittente sulla contrattilità cardiaca e l'aumento del post-carico ventricolare in soggetti apnoici (per negatività della pressione toracica e aumento della vasostrizione periferica) si comprende come in soggetti con vario grado di scompenso cardiaco la presenza di una sindrome apnoica rappresenti un fattore prognostico negativo, specie per AHI > 30/h. Nel complesso, tenendo conto della possibile compresenza di altri fattori di rischio, l'OSAS risulta avere una elevata prevalenza in soggetti colpiti da patologie cardiovascolari, aggirandosi attorno al 60% dei soggetti con ictus cerebrale, 50% degli ipertesi, 30% circa dei pazienti con

Figura 1 - Patogenesi delle conseguenze sistemiche dell'OSAS, con focus sul ruolo specifico nella disregolazione del controllo del peso.



IMA e attorno al 25% dei soggetti con scompenso cardiaco, nei quali tra l'altro spesso coesiste con eventi respiratori in sonno di natura centrale. La figura 1 riassume i principali meccanismi con i quali la sindrome delle apnee ostruttive può portare alle conseguenze sistemiche descritte, con particolare riferimento ai principali fattori implicati nell'incremento ponderale.

OSAS e obesità

Sebbene esistano numerosi fattori che predispongano allo sviluppo dell'OSAS (includendo soprattutto anomalie cranio-facciali e delle vie aeree) l'obesità, il fattore di rischio modificabile, è quello più frequentemente associato alla sindrome apnoica: abbiamo visto come tra il 40 e il 60% dei soggetti obesi presentino un disturbo respiratorio nel sonno, mentre il 70% dei soggetti apnoici sono obesi: se l'eccesso ponderale favorisce l'accumulo adiposo viscerale (anche periferico) e l'ostruzione delle vie aeree superiori determinando la maggior propensione a manifestare eventi apnoici ostruttivi in sonno, la presenza di una sindrome apnoica determina tutta una serie di alterazioni endocrino/metaboliche (iperleptinemia, discontrollo del metabolismo glicolipidico) che favoriscono l'incremento ponderale.

La distribuzione dell'adipe vista

nei pazienti obesi e affetti da OSAS ha condotto all'ipotesi che una elevata circonferenza del collo e un elevato rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi siano predittori di OSAS più validi rispetto al peso corporeo o al BMI. Infatti, l'obesità che si associa ad OSAS è l'obesità centrale, caratterizzata da deposizione di tessuto adiposo a livello viscerale (obesità androide) e che contribuisce allo sviluppo di apnee notturne non solo con il meccanismo appena citato della restrizione anatomica delle vie aeree superiori ma anche riducendo i volumi polmonari e la contrazione diaframmatica.

Numerosi studi hanno documentato una correlazione fra aumento dell'AHI a aumento del peso corporeo: in alcuni studi l'associazione tra eccesso di peso corporeo e disturbi respiratori del sonno è stata espressa come comparazione di valori medi di BMI con valori di AHI: i valori medi di BMI sono più elevati in soggetti con AHI >5 eventi/h a confronto con soggetti che presentano un AHI <5/h. È stata inoltre proposta un'ipotesi di uno spettro unico di progressione dei disturbi respiratori nel sonno che procedono nella gravità con l'aumento del peso corporeo, partendo dal russamento e proseguendo alla sindrome da aumentata resistenza delle vie aeree, all'OSAS e alla sindrome da ipoventilazione/obesità.

Nel capitolo dei disturbi respiratori nel sonno secondo l'International Classification of Sleep Disorder (21) tale sindrome (OHS) viene definita come la presenza, in soggetti con BMI >30, di una ipoventilazione diurna cronica ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$ e $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mm Hg}$) e di un disturbo respiratorio nel sonno che nel 90% dei casi è rappresentato da una tipica OSAS mentre nel 10% dei casi è costituito da una ipoventilazione notturna tonica senza eventi fascici ($\text{PaCO}_2 > 10 \text{ mmHg}$ rispetto alla veglia o desaturazione tonica sotto al 90% per almeno il 30% del periodo di sonno), il tutto in assenza di patologie cardio/polmonari o disventilatorie in grado di determinare ipoventilazione. In questi pazienti obesi il sovraccarico della muscolatura respiratoria, la resistenza leptinica, la tendenza all'aumento cronico dei bicarbonati (compensatorio all'acidosi respiratoria notturna da OSAS) sono tra i principali fattori che determinano una ridotta reattività chemiocettoriale del drive respiratorio e una attenuazione delle fisiologiche risposte ventilatorie centrali, conducendo all'ipoventilazione e all'ipercapnia cronica diurna (22).

In sintesi e a conclusione di questa prima parte, è dunque noto che l'OSAS si associa in alta percentuale di casi, oppure è un importante fattore di aggravamento o di rischio per:

- Ipertensione arteriosa sistemica;
- Cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco;
- Aritmie cardiache;
- Patologie cerebrovascolari;
- Sindrome Metabolica (ipertensione, obesità, dislipidemia, diabete);
- Insufficienza respiratoria ipossiêmica o ipossiêmica-iperapnoica da cause intra- ed extratoraciche.

Inoltre gli studi su popolazioni OSAS hanno dimostrato in questi pazienti una alterazione dei fattori di coagulazione in senso trombotico, soprattutto nelle prime ore del mattino, una alterazione della parete endoteliale in senso infiammatorio (con aumento degli indici di flogosi specifici ed aspecifici) e diverse alterazioni endocrino/metaboliche. Tali conseguenze dell'OSAS in ambito internistico, metabolico e vascolare configurano sempre di più tale patologia come una malattia sistemica, oltre a determinare sempre di più la necessità di una tempestiva diagnosi e di un adeguato trattamento specie per le forme gravi, sintomatiche o in pazienti già a rischio vascolare.

Il percorso clinico assistenziale nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno dell'adulto

L'OSAS nell'adulto, secondo la ICSD-2005, viene diagnosticata

in presenza di almeno uno dei sintomi maggiori (sonno non ristoratore o eccessiva sonnolenza diurna, risvegli improvvisi con sensazione di soffocamento, pause respiratorie riferite dal bedpartner) associato al riscontro polisomnografico di almeno 5 eventi respiratori fasici ostruttivi (apnee, ipopnee, micro risvegli correlati a sforzi respiratori) per ora di sonno. In presenza di un riscontro polisomnografico di almeno 15 eventi respiratori per ora di sonno, il paziente può essere considerato affetto dalla sindrome delle apnee in sonno anche in assenza dei sintomi suddetti.

L'Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS) e l'Associazione Italiana di Pneumologi Ospedalieri (AIPO), alla luce della realtà nazionale specifica, hanno messo a punto le linee guida per la diagnosi e il trattamento della sindrome delle apnee ostruttive, fornendo un modello base per tutte le fasi di gestione di tale patologia (23).

Il percorso clinico-assistenziale di un paziente con sospetta OSAS è sostanzialmente suddivisibile in una fase diagnostica, una terapeutica e una di follow up.

Fase diagnostica

I punti cardine della fase diagnostica sono la visita di accesso ad un Centro/Ambulatorio del sonno e

la registrazione polisomnografica successiva.

La visita è finalizzata a valutare la reale necessità di accertamenti strumentali notturni secondo le linee guida AIPO-AIMS, valutare eventuali comorbilità e diagnosi differenziali con altri disturbi nel sonno, impostare l'iter diagnostico e il livello di priorità, infine identificare il tipo di esame diagnostico necessario per l'accertamento.

Il *livello di priorità* nell'esecuzione dell'esame strumentale diagnostico va graduato sulla valutazione complessiva della sintomatologia clinica (esempio severa sonnolenza diurna), dei dati anamnestici specifici (es. incidenti stradali per sonnolenza alla guida o sonnolenza diurna in guidatori professionali; occupazioni e professioni a rischio di incidenti in caso di sonnolenza diurna e riduzione del livello di attenzione) e patologici remoti. In particolare andrebbero avviati alla fase diagnostica con priorità i pazienti che presentino comorbilità cardiovascolare, intendendo la presenza di ipertensione arteriosa mal controllata farmacologicamente, cardiopatia ischemica, aritmie cardiache, cardiopatia congestizia, pregresso evento cerebrovascolare, familiarità per eventi cardiovascolari prima dei 40 anni di età, nonché i pazienti affetti da ipertensione polmonare, cuore polmonare cronico, segni clinici e funzionali di scompenso cardiaco

destro o gravi pneumopatie condizionanti insufficienza respiratoria ipossiémica o ipossiémica-ipercapnica in veglia a riposo.

La *valutazione strumentale notturna*, che viene definita genericamente Polisonnografia (PSG), può essere eseguita con diverse metodiche di registrazione che presentano complessità e costi decrescenti:

- La Polisonnografia notturna completa in laboratorio (registrazione di livello I) permette la registrazione dei parametri del sonno e di qualsiasi altro parametro (respiratorio e non) necessari per poter interpretare correttamente il quesito diagnostico in esame; il paziente ed il tracciato in registrazione vengono seguiti tutta la notte da personale esperto (personale tecnico o infermieristico) e l'esame viene effettuato in ambienti dedicati con caratteristiche strutturali particolari (ad esempio l'insonorizzazione).
- La polisonnografia notturna completa con sistema portatile (registrazione di livello II) permette la registrazione degli stessi parametri (sonno e respiro) di quella in laboratorio ma il paziente, una volta posizionato il sistema di registrazione, dorme al proprio domicilio, o in reparto senza l'assistenza continua del personale esperto, richiesto solo per il montaggio e la rimozione dei sensori e senza necessità di ambienti dedicati.
- Il monitoraggio cardiorespiratorio completo con sistema portatile (registrazione di livello III) permette la registrazione di tutti i parametri cardiorespiratori necessari per l'identificazione dei diversi tipi di eventi respiratori (almeno 8 parametri), ma non la registrazione del sonno; anche in questo caso il paziente, dopo aver posizionato il sistema di registrazione, va a dormire al proprio domicilio, o in reparto senza l'assistenza continua del personale esperto, richiesto solo per il montaggio e la rimozione dei sensori e senza necessità di ambienti dedicati.
- Il monitoraggio cardiorespiratorio ridotto con sistema portatile (registrazione di livello IV) permette la registrazione solo di alcuni parametri cardiorespiratori (frequenza cardiaca, saturazione di O₂, rumore di russamento o flusso aereo, posizione del corpo) permettendo una identificazione indiretta degli eventi respiratori tramite le loro conseguenze sulla saturazione di ossigeno.
- La Saturimetria notturna (registrazione di livello V) permette solo la registrazione di saturazione di ossigeno e frequenza cardiaca: non è una metodica di valutazione strumentale accettata dalle linee guida internazio-

nali per la diagnosi di OSAS in quanto considerata non sufficientemente accurata e precisa.

Secondo l'American Academy of Sleep Medicine il "Gold Standard" per la diagnosi di OSAS è la polisonnografia notturna in Laboratorio perché esso è l'unico esame che valuta sia il sonno che i parametri cardiorespiratori contemporaneamente all'osservazione del paziente e del tracciato. È stata d'altra parte molto recentemente accettata la possibilità di pervenire a diagnosi anche con monitoraggio cardiorespiratorio notturno domiciliare non sorvegliato nei casi con alta probabilità pretest di OSAS moderata-severa (24).

Considerando i costi degli esami polisonnografici e la realtà sanitaria nazionale, le linee guida AIMS-AIPO, nell'accettare l'uso delle meno dispendiose metodiche di registrazione ambulatoriale (monitoraggi cardiorespiratori domiciliari completi o ridotti), spingono ad ottimizzare l'accuratezza diagnostica attraverso una scelta accurata ed individualizzata del tipo di esame strumentale, dal più semplice al più complesso: in sintesi la polisonnografia completa andrebbe riservata, come primo esame diagnostico, ai pazienti con un sintomo diverso dal russamento (sonnolenza diurna, pause respiratorie riferite o risvegli con sensazione di soffocamento) specie se in assenza di segni suggestivi di

OSAS, ossia BMI > 29 o circonferenza collo > 43 cm (M) o 41 cm (F) o dismorfismi cranio-facciali e anomalie oro-faringee. Per gli altri pazienti, che rappresentano la maggior parte, in cui è presente la roncopia associata a uno o più di sintomi e segni suggestivi di OSAS, la diagnosi può essere puntualizzata con monitoraggi cardio-respiratori domiciliari.

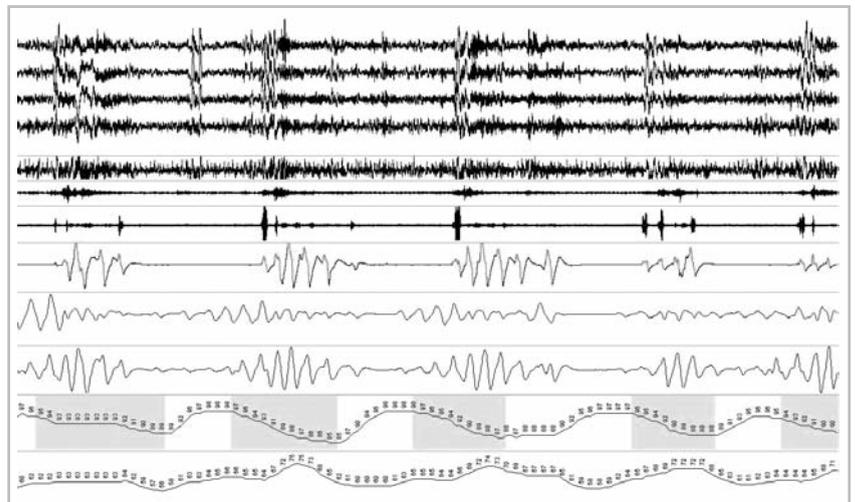
La registrazione eseguita con sistemi portatili andrebbe tuttavia ripetuta quando il tempo di sonno valutabile è inferiore alle 4 ore o quando il tempo di sonno in posizione supina è inferiore al 10% del tempo totale di sonno in un paziente con AHI o ODI (Oxygen Desaturation Index) $\leq 30/h$, per evitare i falsi negativi o una sottovalutazione della gravità dell'OSA. In ogni caso la diagnosi di OSAS non può prescindere da una valutazione strumentale per l'intera durata della notte e da una lettura del tracciato non affidata alla sola analisi automatica ma effettuata o controllata da un medico esperto in medicina del sonno. Soddisfatte tali condizioni, quando il paziente è stato investigato (come per la maggior parte dei sospetti apnoici) mediante un monitoraggio cardio-respiratorio domiciliare, la diagnosi viene posta in presenza di un AHI > 5/h, mentre in caso di registrazione polisinnografica completa (in cui si possono valutare, oltre ad apnee e ipopnee, i micro-

risvegli elettroencefalografici legati a eventi respiratori ostruttivi minori o RERA) la diagnosi richiede un cut-off di RDI (Respiratory Disturb Index, equivalente a AHI+RERA/ora di sonno) di almeno 10 eventi/h (Fig. 2).

Il giudizio complessivo sulla gravità della sindrome apnoica terrà quindi conto del dato strumentale dell'AHI (forme lievi tra 5 e 15 eventi/h, forme moderate $15 < \text{AHI} < 30$ o forme gravi per $\text{AHI} > 30/h$) ma non può prescindere dal profilo saturimetrico not-

turno (ODI, saturazione media notturna, media dei minimi di desaturazione fasica, percentuale di tempo trascorso al di sotto del 90% di SaO_2), dalla modulazione del decubito e soprattutto dalla storia clinica del paziente specie in termini di sintomaticità del quadro apnoico (eccessiva sonnolenza diurna, colpi di sonno alla guida, incidenti sul lavoro attribuibili a sonnolenza) e di comorbidità cardiovascolare significativa (ipertensione arteriosa severa o mal controllata dal trattamento farmacolo-

Figura 2 - Polisinnografia in paziente con sindrome delle apnee ostruttive del sonno (finestra di 3 minuti in sonno NREM). Dall'alto in basso: 4 derivazioni EEG bipolari monoemisferiche, una traccia EEG monopolare, tono muscolare antigravitario, rumore respiratorio, flusso aereo, movimenti del torace e dell'addome, saturazione arteriosa e variazioni della frequenza cardiaca ricavate dalla pulsossimetria. Gli eventi apnoici di natura ostruttiva (assenza di flusso con persistenza di movimenti toraco-addominali) si correlano a desaturazioni fasiche, impattano negativamente sulla stabilità della frequenza cardiaca e sono strettamente associati, alla ripresa della ventilazione, a micro risvegli EEG (desincronizzazione pseudoperiodica del tracciato elettroencefalografico o arousal) che inficiano la continuità, profondità e stabilità del sonno.



gico, cardiopatia ischemica cronica severa o tale da richiedere trattamento farmacologico continuativo, cardiopatia disritmica severa o tale da richiedere terapia farmacologica continuativa; cardiopatia in precario compenso emodinamico inquadabile come classe NYHA 3 o 4 o con frazione di eiezione inferiore al 40%, pregresso stroke). A completamento della fase diagnostica (spesso per ottimizzare poi gli interventi terapeutici) o successivamente all'inizio della fase terapeutica il medico che ha in carico il paziente affetto da OSAS valuterà la necessità/utilità di eseguire accertamenti complementari, in relazione alle problematiche multidisciplinari che possono emergere nello specifico quadro clinico, e in particolare:

Valutazione neurologica: fondamentale nella diagnosi differenziale con altri disturbi del sonno associati all'OSAS, come ad esempio disturbi motori in sonno (sindrome delle gambe senza riposo o mioclono periodico notturno), disturbi comportamentali in sonno (crisi epilettiche, parasonnie NREM, REM Behaviour Disorder), insonnia non giustificata dall'OSAS o uso abituale di farmaci psicotropi che potrebbero interferire con la compliance alla terapia, sospetto di patologie motorie notturne o sospetto di altre patologie neurologiche. Le comorbidità notturne associate all'OSAS possono

avere un ruolo fondamentale nei pazienti con residua sonnolenza diurna dopo la risoluzione degli eventi respiratori con ventilazione meccanica non invasiva.

Valutazione pneumologica, emogasanalisi arteriosa (EGA) e prove di funzionalità respiratoria: utili nei pazienti con ipossiemia/ipossiemia-iperapnia in veglia, con ipoventilazione notturna o ipossiemia notturna secondaria a patologia polmonare, della gabbia toracica o neuromiopatie.

Telecefalometria: è l'esame radiologico economicamente più vantaggioso e di semplice esecuzione indicato per studiare le strutture ossee del massiccio facciale e le strutture molli circostanti. Va interpretata dagli specialisti ORL e/o dai chirurghi Plastici e/o Maxillo-facciali, sulla base di un RX latero-laterale del cranio eseguito con cefalostato, secondo i criteri proposti dalla letteratura internazionale, con particolare riferimento a questo tipo di pazienti.

Valutazione ORL con endoscopia delle prime vie aeree: l'endoscopia delle prime vie aeree va eseguita dagli specialisti ORL e serve a documentare la presenza di fattori anatomici che riducono il calibro delle vie aeree superiori, la presenza di siti di ostruzione ed il grado di collassabilità delle prime vie aeree. La consulenza ORL può essere utilizzata anche per valutare se un intervento chirurgico sulle VAS

possa migliorare l'aderenza alla terapia ventilatoria.

Valutazione chirurgica plastica/maxillo-facciale: la valutazione chirurgica plastica e/o maxillo-facciale, spesso concordata con lo specialista ORL in base ai riscontri endoscopici, va eseguita nei pazienti con OSAS accertata che presentano alla telecefalometria alterazioni della morfologia cranio-facciale (biretrusione mascellare, ipoplasia mandibolare e/o altri dimorfismi facciali responsabili di una riduzione di calibro delle prime vie aeree). La valutazione plastica e/o maxillo-facciale serve per orientare la scelta terapeutica e porre eventuale indicazione all'intervento di avanzamento bi-mascellare o altri interventi sul massiccio facciale che determinino un rimodellamento delle vie aeree superiori.

Valutazione cardiologica (ed eventuali altre valutazioni strumentali cardiologiche): andrebbe eseguita negli ipertesi, soprattutto se in trattamento con scarso controllo dei valori pressori, nei pazienti con anamnesi positiva per patologie cardiovascolari e/o cerebrovascolari, nei pazienti con dislipidemie o sindromi dismetaboliche (se non già in un follow-up specialistico). Anche i pazienti in cui all'analisi della PSG notturna sono emerse anomalie del ritmo, pattern cardiologici alterati durante il sonno, pattern di respiro periodico o ap-

nee centrali andrebbero indirizzati alla valutazione cardiologica.

Valutazione odontostomatologica: tale valutazione ha lo scopo di valutare la possibilità di trattamento con apparecchi ortodontici di avanzamento mandibolare funzionale, da usare durante il sonno.

Valutazione internistica/endocrinologica: la valutazione internistico/endocrinologica va eseguita nei pazienti con OSAS accertata e anamnesi positiva per obesità (se non già in follow up specialistico), patologie internistiche o endocrino/dismetaboliche.

Fase terapeutica

Si possono individuare i seguenti approcci terapeutici principali:

- terapia comportamentale;
- terapia posizionale;
- terapia protesico-ortodontica;
- terapia protesico-ventilatoria (con CPAP o, in casi selezionati, con BiLevel o altri supporti ventilatori);
- terapia chirurgica.

La proposta terapeutica ad un paziente con diagnosi di OSAS è un esempio di “personalizzazione” della terapia, che parte ovviamente dalla gravità della sindrome definita con i parametri prima analizzati ma che non può ignorare la generale disponibilità/capacità del paziente a seguire le prescrizioni fornite e quindi la compliance nel tempo al trattamento proposto,

senza la quale non si raggiunge e non si mantiene nel tempo il successo terapeutico.

Terapia comportamentale e posizionale

È buona norma generale, in pazienti con OSAS lieve-moderata e sovrappeso, raccomandare caldamente uno stile di vita che punti al controllo del peso corporeo, o quanto meno ad evitare incrementi ponderali che possono associarsi ad un peggioramento nel tempo del quadro apnoico.

Il calo ponderale assume ovviamente un maggior valore terapeutico per pazienti obesi: è esperienza comune che, anche in sindromi di gravi entità, variazioni modeste del peso corporeo possono determinare significativi ridimensionamenti del quadro apnoico notturno. È da sottolineare che in soggetti con BMI > 30 il ricorso alla valutazione specialistica metabolico/internistica può fornire al paziente, oltre al modello comportamentale dietetico-alimentare da seguire a domicilio, anche l'inquadramento medico generale (controllo degli altri fattori di rischio associati all'obesità) e il follow-up nel tempo con eventuale indicazione alla chirurgia bariatrica.

Fondamentale, in ambito di abitudini comportamentali, evitare assunzione serale di alcolici, cene abbondanti in prossimità dell'orario

di addormentamento e, se possibile, l'utilizzo di farmaci ad azione miorilassante (es benzodiazepine). Per i pazienti affetti da sindromi apnoiche di entità medio-lieve a componente posizionale (cioè con eventi respiratori nettamente prevalenti in decubito supino) si possono consigliare manovre dissuasive di tale decubito durante il sonno, ad esempio utilizzando delle apposite maglie presenti in commercio e dotate di riempimenti sul dorso, o ricavando una tasca sul retro di una maglia dove posizionare una pallina da tennis.

Terapia protesico-ortodontica

Per i pazienti affetti da OSAS di entità lieve-moderata, la letteratura internazionale dimostra come efficace la possibilità di ricorrere a dispositivi protesici di varia natura, nel complesso definiti come Oral Appliances o Mandibular Advancement Devices. Tali dispositivi vengono messi a punto da odontoiatri e odontostomatologi che abbiano specifica esperienza nel campo del trattamento protesico dei disturbi respiratori nel sonno. Hanno l'obiettivo di aumentare la pervietà delle vie aeree superiori (soprattutto lo spazio retrolinguale) attraverso l'avanzamento mandibolare progressivo determinato dal dispositivo a sede endorale ancorato sulle strutture dentali. Ne consegue che la messa a punto del-

la protesi debba seguire una serie di accurate valutazioni cefalometriche, endoscopiche e funzionali al fine di personalizzare la protesi alla struttura morfo-funzionale delle prime vie aeree del paziente, riducendo così i rischi di precoci effetti collaterali (malocclusioni, parodontopatie, disfunzioni dell'ATM) che inficino la resa terapeutica nel tempo. La terapia protesica può rappresentare, in pazienti selezionati, la prima scelta terapeutica ma più frequentemente si pone come alternativa alla CPAP (Continuous Positive Airways Pressure) in pazienti sintomatici, con forme di media entità ma non "complianti" alla ventilazione.

Terapia con CPAP/protesi ventilatoria

C'è unanime consenso in letteratura sul fatto che la terapia di elezione, soprattutto nelle forme di maggiore gravità, è quella protesico-ventilatoria con CPAP, in quanto i trattamenti chirurgici sono da considerarsi solo in casi selezionati o nei casi di mancata compliance alla terapia medica ventilatoria.

La terapia con CPAP si associa, oltre che ad un miglioramento clinico e ad una riduzione degli eventi apnoici, alla riduzione del rischio cardiovascolare a lungo termine, alla normalizzazione delle suddette anomalie endocrino-metaboliche e di stress endoteliale, al miglior

controllo pressorio in soggetti ipertesi (25-29). La CPAP migliora drammaticamente il profilo ipnico in relazione soprattutto alla riduzione dei microrisvegli periodici associati alle apnee, garantendo un sonno più profondo, continuativo e stabile dal punto di vista microstrutturale (30) e riducendo lo stress autonomico in sonno.

Nei pazienti con OSAS grave (AHI >30/h), dove le frequenze cumulative e la mortalità per eventi cerebrovascolari sono maggiori rispetto alla popolazione non apnoica o affetta da forme lievi, la terapia efficace con CPAP è in grado di determinare una normalizzazione di tali indici (31); risultati sovrapponibili, in termini di curve di sopravvivenza, sono emersi da recenti studi longitudinali in pazienti OSAS in overlap con BPCO e trattati con ossigenoterapia, dove la variabile CPAP correlava positivamente con migliori tassi di sopravvivenza.

La terapia con CPAP è indicata in pazienti con AHI (apnee+ipopnee/ora) >20 /h oppure RDI (apnee+ipopnee+RERA) >30/h, anche se asintomatici e senza comorbilità cardiovascolare; nei casi con AHI compreso tra 5 e 19/h oppure RDI tra 5 e 29/h andrebbe prescritta in paziente sintomatico e/o con comorbilità cardiovascolare severa (32, 33).

La titolazione del livello terapeutico di CPAP o BiLevel può essere

eseguita con uno dei seguenti metodi e modulata in base agli aggiornamenti tecnologici degli strumenti di registrazione polisinnografica e dei ventilatori:

Indagine polisinnografica completa standard con personale di laboratorio dedicato alla sorveglianza e titolazione manuale della PAP eseguita in corso di polisinnografia. Tale procedura (costosa e non impiegata di routine per la titolazione ventilatoria nei laboratori di Medicina del Sonno) è da considerarsi lo standard di riferimento.

Indagine polisinnografica completa (con o senza la presenza continua di personale di sorveglianza dedicato), con titolazione eseguita con auto-CPAP. In tal caso la titolazione della PAP terapeutica ottenuta con auto-CPAP deve derivare dall'analisi di un ampio periodo di registrazione (almeno 4 ore consecutive) durante il quale i segnali registrati siano privi di artefatti (i.e. distacco dei sensori, perdite di flusso significative dall'interfaccia, etc).

Indagine polisinnografica completa o monitoraggio cardiorespiratorio completo notturno, eseguiti durante terapia con CPAP il cui valore sia stato ottenuto sulla base di dati estrapolati da dispositivo auto-CPAP in precedenti registrazioni notturne non sorvegliate. Il risultato della fase di adattamento alla terapia ventilatoria deve essere valutato dopo un congruo periodo

di tempo durante il quale il paziente si adatta alla protesi. È opportuno che venga dedicato il massimo sforzo alla fase di adattamento del paziente alla protesi per la dimostrata ricaduta sulla compliance a breve e lungo termine. Per tale modalità di titolazione una soddisfacente individuazione del valore terapeutico di CPAP non può prescindere ovviamente dall'analisi manuale del tracciato (rivelante una soddisfacente risposta in termini di AHI, ODI, russamento intermittente), dai dati clinici (presumibile buona qualità del sonno della notte in cui è avvenuta l'esecuzione della registrazione cardiorespiratoria con CPAP fissa) e dalla valutazione indiretta della stabilità neurovegetativa del sonno (dedotta dalla variabilità della frequenza cardiaca e dalle variazioni del segnale pletismografico, legate a loro volta alle fluttuazioni dell'onda di polso nel letto vascolare periferico).

Si considera come pressione *ottimale* il valore di CPAP che è in grado di eliminare nel corso di un'indagine polisomnografica ogni apnea, ipopnea, desaturazione arteriosa, russamento, RERA in ogni stadio del sonno e posizione corporea (16). Si considera altresì come pressione ottimale il valore di CPAP che è in grado di eliminare nel corso di un monitoraggio cardiorespiratorio completo ogni apnea, ipopnea, desaturazione ar-

teriosa, russamento, portando contemporaneamente alla normalizzazione della curva di flusso in ogni posizione corporea e per tutto il periodo del "time in bed". Nella pratica clinica tuttavia si deve considerare accettabile un livello di CPAP che porta a un basso numero di eventi residui tanto nel corso di procedure di titolazione che usano l'indagine polisomnografica che di procedure basate su monitoraggio cardiorespiratorio completo: in quest'ultimo caso la pressione ottimale è quella che determina un AHI 0-5/h, ODI 0-5/h, saturazione media >90%, russamento <10%, morfologia della curva di flusso con aspetti di flow limitation lieve e per periodi di durata molto breve.

Il valore definitivo di PAP è comunque sempre funzione di un compromesso tra la compliance del paziente, il valore assoluto di PAP raggiunto e i benefici clinici derivati.

È altresì raccomandato che le procedure di titolazione della CPAP indicate nei punti 2 e 3 siano realizzate solo ed esclusivamente nei pazienti affetti da OSAS in assenza di comorbidità quali ad esempio BPCO, scompenso cardiaco cronico, patologie neuromuscolari.

La ventilazione con apparecchiature bilevel (BiPAP) è raccomandata nei casi in cui la pressione CPAP utile si posizioni su valori elevati e mal tollerati dal paziente,

oppure in caso di Overlap Syndrome (con obesità, BPCO, patologie della gabbia toracica o neuromuscolari) (34).

La ventilazione servoassistita è indicata nei casi di apnee centrali nell'ambito di un respiro di Cheyne-Stokes, di respiro periodico e di Complex-SAS (coesistenza di apnee centrali in quota rilevante).

La terapia chirurgica: chirurgia multisede o multilivello nella terapia dell'OSAS

Include gli atti chirurgici differenziati e specifici associati a trattare le sottoaree anatomiche delle VAS ritenute coinvolte nei processi di vibrazione ma soprattutto di collasso responsabili del russamento e dei fenomeni apnoici ed ipopnoici. Viene illustrata dopo counselling al paziente come terapia alternativa alla terapia medica e protesica: il paziente può accettare il trattamento chirurgico come primo approccio o in un secondo momento in caso di fallimento o di insufficiente compliance al trattamento ventilatorio.

Le procedure possono essere eseguite in narcosi, in un solo tempo: UPPP, UPF, con o senza tonsillectomia, sospensione ioidea, avanzamento genioglossa o sospensione linguale; o in anestesia locale, radiofrequenze sui vari siti di vibrazione ed ostruzione: turbinato, adenoidi, palato, tonsille, base lin-

gua, muscolo genioglosso, anche associate fra loro.

L'intervento combinato su palato, naso ed ipofaringe (Fase 1) appare indicato per il trattamento chirurgico dei disturbi respiratori nel sonno nei vari gradi di severità dell'OSAS. La sua efficacia complessiva, in una casistica selezionata, risulta di poco superiore al 50%. Inoltre, la percentuale di successo atteso varia in funzione inversa dei valori di AHI e di BMI preoperatori (più severa è l'OSAS e più obeso il soggetto, minore la probabilità di successo).

Il trattamento multilivello con radiofrequenza è indicato per OSAS di livello medio-lieve (AHI < 20) o russamento semplice in cui si abbia evidenza di siti vibranti plurimi, o in soggetti con fattori di rischio locali e/o generali che controindichino interventi maggiori in narcosi. L'indicazione può essere spinta a livello maggiori di gravità (AHI > 30 ed a livelli di obesità patologica (BMI > 30) su richiesta esplicita di pazienti desiderosi comunque di una possibilità chirurgica, previo accurato ed onesto counselling con particolare enfasi sulla limitata attesa di successo della opzione.

Terapie farmacologiche di supporto

In letteratura vengono segnalati studi preliminari sull'uso di farmaci non benzodiazepinici, in parti-

colare serotoninergici (35), per il controllo delle forma di OSAS di gravità lieve. Si va sempre più consolidando la procedura di utilizzare farmaci stabilizzatori della struttura del sonno, soprattutto per migliorare l'aderenza al trattamento ventilatorio.

Nei casi in cui l'OSAS si accompagnasse ad altre patologie del sonno (es. mioclono notturno) si possono utilizzare agenti farmacologici specifici, purchè non peggiorino il disturbo respiratorio. In caso il paziente sia trattato con supporto ventilatorio, si possono utilizzare farmaci anche benzodiazepinici, qualora indicati, con minori preclusioni.

Fase di follow-up

Il paziente avviato al trattamento con ventilatore deve essere ricontrollato da un punto di vista clinico entro 1-3 mesi dalla prescrizione e poi su base annuale.

Ad ogni controllo si raccomanda di valutare la sonnolenza attraverso l'uso della Scala di Epworth, di verificare la compliance al trattamento attraverso l'analisi delle schede di memoria e del reale impiego giornaliero nonché gli eventi respiratori (se si utilizzano ventilatori dotati di conta-ore e di scheda di memoria) e di verificare le condizioni igieniche e la funzionalità della protesi, del circuito e dell'interfaccia.

C'è indicazione ad una rivalutazione basale clinica e poligrafica dopo rilevanti modificazioni del peso corporeo ($\pm 10\%$ del basale), in caso di eventi vascolari acuti (cerebrali o cardiaci) insorti in corso di terapia ventilatoria o dopo interventi ORL o maxillo-facciali.

La persistenza di una sonnolenza residua patologica, dopo che siano stati corretti gli eventuali effetti indesiderati del trattamento che incidono negativamente sulla compliance, comporta una rivalutazione della diagnosi o una consulenza neurologica (se il caso è in carico ad una UO diversa da quella neurologica).

In caso di scarsa aderenza alla terapia, nonostante la risoluzione degli eventuali effetti collaterali riconducibili all'uso della protesi, si ritiene proponibile il ritiro del dispositivo per evitare sprechi di risorse nel caso in cui non ci sia una compliance di almeno 3 ore/die per 5 gg/7 negli ultimi 6 mesi.

Il risultato terapeutico della terapia comportamentale/posizionale, protesica-ortodontica e di quella chirurgica deve essere controllato a breve termine (sempre comunque in fase certa di stabilizzazione) usando lo strumento usato in fase diagnostica. La frequenza dei successivi controlli verrà definita in base al singolo caso.

Conclusioni

La sindrome delle apnee notturne è una patologia di notevole impatto epidemiologico e oramai un ben documentato fattore di rischio cardio- e cerebrovascolare, anche in virtù del ruolo patogenetico nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa, delle alterazioni del metabolismo glico-lipidico, delle alterazioni endocrino-funzionali nella regolazione dell'appetito e nel controllo del peso, nonché delle conseguenze trombofiliche e proinfiammatorie sistemiche. Tra i fattori di rischio per tale patologia (dalle anomalie cranio-facciali e della pervietà delle vie aeree ai fattori neurologici funzionali connessi al controllo del respiro nel sonno) l'obesità è sicuramente tra i principali, e i legami tra le due condizioni, anche solo epidemiologici, sono molto stretti: tra il 40 e il 60% dei soggetti obesi presentano un disturbo respiratorio nel sonno, mentre il 70% dei soggetti apnoici sono obesi.

Il corretto e completo inquadramento clinico in fase diagnostica di un paziente affetto da OSAS è il primo e fondamentale passo per una personalizzazione della terapia che ha sostanzialmente come obiettivo, nelle forme severe (AHI>30/h) e in pazienti già gravati da comorbidità significative, il netto ridimensionamento dei fenomeni respiratori notturni, men-

tre nelle forme di gravità inferiore soprattutto il controllo della sintomatologia soggettiva (sonno non ristoratore, sonnolenza diurna) e delle fluttuazioni neurovegetative in sonno.

Indipendentemente dalla gravità sindromica tuttavia, il controllo del peso corporeo è un punto cardine della terapia dell'OSAS in pazienti sovrappeso o obesi: riduzioni del peso corporeo possono associarsi a netti miglioramenti del quadro clinico e polisonnografico, che talvolta consentono la sospensione della ventilazione o della terapia protesica anche in forme gravi; al contrario, l'incremento ponderale può determinare comparsa o peggioramenti di OSAS o inficiare nel tempo l'iniziale efficacia delle terapie protesiche o chirurgiche sulle vie aeree superiori.

Per trattare in maniera ottimale un paziente affetto da OSAS, bisogna in ogni caso farsi carico del suo respiro, del suo sonno, del suo apparato cardiovascolare, del suo sistema endocrino-metabolico, del suo funzionamento sociale e di ogni altro aspetto medico che possa essere alterato in quella che a tutti gli effetti può essere considerata una malattia sistemica.

Bibliografia

1. Devouassoux G, Levy P, Rossini E, et al. Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous po-

sitive airway pressure-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 597-603.

2. Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev* 2007; 8: 119-27.
3. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-6.
4. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9: 211-24.
5. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 1067-74.
6. Brown LK. A waist is a terrible thing to mind: central obesity, the metabolic syndrome, and sleep apnea hypopnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 774-8.
7. Zamarron C, García Paz V, Riveiro A. Obstructive sleep apnea syndrome is a systemic disease. Current evidence. *Eur J Int Med* 2008; 19: 390-8.
8. Tassone F, Lanfranco F, Gianotti L, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables. *Clin Endocrinol* 2003; 59 (3): 374-9.
9. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153-61.
10. Gianotti L, Pivetti S, Lanfranco F, et al. Concomitant impairment of growth hormone secretion and peripheral sensitivity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (11): 5052-7.
11. Lanfranco F, Gianotti L, Pivetti S, et al. Obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome show a peculiar alteration of the corticotroph but not

- of the thyrotroph and lactotroph function *Clin Endocrinol* 2004; 60 (1): 41-8.
12. Tiemeier H, Pelzer E, Jonck L, Moller HJ, Rao ML. Plasma catecholamines and selective slow wave sleep deprivation. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 81-6.
 13. VanHelder T, Symons JD, Radomski MW. Effects of sleep deprivation and exercise on glucose tolerance. *Aviat Space Environ Med* 1993;64: 487-92.
 14. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004; 1: e62.
 15. Bonnet MH, Berry RB, Arand DL. Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1112-8.
 16. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
 17. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
 18. Williams SK, Ravenell J, Girardin JL, et al. Resistant hypertension and sleep apnea: pathophysiologic insights and strategic management. *Curr Diab Rep* 2011; 11: 64-9.
 19. Shamsuzzaman SM, Gersh Bernard J, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea: implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA* 2003; 290: 14
 20. Lattimore Jo-Dee L, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *JACC* 2003; 9: 1429-37.
 21. International Classification of Sleep Disorders (ICSD), Second edition. American Academy of Sleep Medicine 2005
 22. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respiratory Care* 2010; 55: 1347-65.
 23. Commissione paritetica AIPO-AIMS. Linee guida di procedura diagnostica nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno dell'adulto. *Rassegna Pat App. Respir* 2001; 16: 261-72.
 24. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine Task Force Members. *J Clin Sleep Med* 2008; 3: 737-47.
 25. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 6: 2076-84.
 26. Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Loreda JS, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep* 2011; 34 (1): 121-6.
 27. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obese men with and without sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (11): 4199-207.
 28. Siccoli MM, Pepperell JC, Kohler M, Craig SE, Davies RJ, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure on quality of life in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep* 2008; 31 (11): 1551-8.
 29. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5(2): 103-7.
 30. Parrino L, Thomas RJ, Smerieri A, Spaggiari MC, Del Felice A, Terzano MG. Reorganization of sleep patterns in severe OSAS under prolonged CPAP treatment. *Clin Neurophysiol* 2005; 116 (9): 2228-39.
 31. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Alvar G, Agusti N. 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.
 32. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AL, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea adult patients. A consensus statement. *Chest* 1999; 115: 863-86.
 33. Insalaco G. La terapia con dispositivo a pressione positiva nelle vie aeree: raccomandazioni per la prescrizione nel soggetto adulto affetto dalla sindrome con apnee ostruttive nel sonno. Documento AIPO a cura del Gruppo di Studio "Disturbi respiratori nel sonno". *Rassegna di Patologia Apparato Respiratorio* 2005; 20: 60-63.
 34. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adults patients with sleep related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29: 375-80.
 35. Heinzer RC, White DP, Jordan AS, et al. Trazodone increases arousal threshold in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008; 31: 1308-12.