

## Società scientifiche

### APNEA DEL SONNO E MALATTIE CARDIOVASCOLARI Una relazione del National Center on Sleep Disorders Research (NCSDR) e del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)

Un recente relazione della National Center on Sleep Disorders Research (NCSDR) e del National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) ha riassunto le attuali conoscenze sui rapporti tra disturbi respiratori correlati al sonno (SDB: «sleep-disorders breathing») e rischio cardiovascolare allo scopo di promuovere nuovi studi intesi a migliorare la comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sono alla base della correlazione tra SDB e malattie cardiovascolari. (Quan SF, Gersh BJ: **Cardiovascular consequences of sleep disorders breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung and Blood Institute. Circulation 2004; 109: 951**). Con il termine di SDB si comprendono due sindromi: l'apnea-ipopnea ostruttiva del sonno (OSA: «obstructive sleep apnea») e l'apnea-ipopnea centrale del sonno (CSA: «central sleep apnea»). La relazione, pur ricordando che la CSA è un importante fattore che influenza morbilità e mortalità cardiovascolari nei pazienti con insufficienza cardiaca, ha rivolto l'attenzione precipuamente all'OSA.

NCSBR e NHLBI hanno preso questa iniziativa perché, come è noto, i rapporti tra SDB e cardiopatie sono tuttora oggetto di ricerche e di discussione; infatti tuttora dibattuto è il problema se l'esistenza di questi rapporti traduca un nesso di causalità o non soltanto un'associazione; inoltre, molti fattori di rischio per SDB, come obesità e sesso maschile, lo sono anche per le malattie cardiovascolari (vedi questo numero, pag. 503).

Sono presi in considerazione i diversi aspetti della correlazione tra OSA e malattie cardiovascolari.

1. *Iperensione e vasculopatie.* La relazione ricorda i risultati di recenti studi che hanno indicato che in soggetti con OSA è presente un aumento di tre volte del rischio di ipertensione, entro un periodo di quattro anni, indipendente da altri fattori di rischio. In particolare, nei pazienti in cui la pressione non si riduce adeguatamente nelle ore notturne (i cosiddetti «non-dippers») il rischio cardiovascolare è ulteriormente aumentato; inoltre i soggetti con OSA hanno frequentemente ripetuti episodi ipertensivi in coincidenza con gli episodi di apnea; spesso in questi pazienti la pressione arteriosa è difficilmente controllabile, malgrado l'uso di più farmaci antipertensivi. Sono riferite le recenti osservazioni che hanno dimostrato che il trattamento dell'OSA riduce la pressione sia nelle ore diurne che in quelle notturne.

Per quanto riguarda i meccanismi fisiopatologici che legano l'OSA all'ipertensione, è ricordato l'importante ruolo esplicato dall'iperattività del sistema simpatico, dimostrata dall'aumento delle catecolamine urinarie nell'OSA non trattata e nel loro ritorno a valori normali dopo trattamento. È inoltre sottolineato il ruolo dell'ipossia, dell'ipercapnia e dell'alterazione della pressione intratoracica che si verificano nel corso degli episodi di apnea. La stimolazione simpatica contribuisce all'insulinoresistenza che, a sua volta, può favorire l'espressio-

ne di leptina con conseguente formazione di un circolo vizioso costituito da aggravamento dell'obesità, ipertensione e aumento della frequenza degli episodi di OSA con ipossia, ipossiemia e ulteriore stimolazione simpatica.

La relazione si sofferma inoltre sulla disfunzione endoteliale che si associa agli SDB, caratterizzata da incremento di fattori vasocontrittori, come l'endotelina-1 (ET-1) e riduzione di quelli vasodilatatori, come l'ossido nitrico (NO) (vedi questo numero, pag. 503). È infine sottolineata l'importanza dell'infiammazione che può contribuire alla disfunzione endoteliale e che è dimostrata dall'aumento della proteina C reattiva (CRP) e della produzione di citochine proinfiammatorie in corso di OSA.

2. *Ipercoagulabilità e trombosi.* È stata osservata un'elevata incidenza di SDB in pazienti con embolia polmonare e trombosi venosa profonda; in questi soggetti sono aumentati i livelli di inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 e del fibrinogeno ed è aumentata l'aggregazione piastrinica. Inoltre negli ipertesi con SDB sono aumentati i livelli di complessi trombina-antitrombina e di D-dimeri. La relazione riconosce tuttavia che al momento attuale non è accertato che queste anomalie siano associate alle alterazioni arteriosclerotiche vascolari presenti negli ipertesi oppure rappresentino un contributo alla patogenesi dell'OSA.

Per quanto concerne i meccanismi fisiopatologici che legano SDB all'ipercoagulabilità, sono elencati i seguenti aspetti: 1) aumento del rilascio di superossidi da parte dei leucociti in corso di SDB, con conseguente ridotta biodisponibilità di NO e incremento della formazione di trombi, 2) aumento delle catecolamine cui consegue attivazione dei recettori adrenergici non piastrinici e aumento dell'aggregabilità, 3) ipercoagulabilità derivante dall'ipertensione di per se stessa e 4) predisposizione genetica sia alla trombosi che agli SDB (vedi in seguito).

3. *SDB e malattie delle coronarie.* Studi retrospettivi e casistiche cliniche hanno indicato che gli SDB sono associati ad aumento dell'incidenza di coronariopatie; queste osservazioni sono state confermate dallo Sleep Heart Health Study (SHHS), mentre il Nurses Heart Health Study ha riportato che il russare, che è caratteristico dell'OSA, può rappresentare un fattore indipendente di rischio coronarico.

La relazione ricorda la difficoltà nel definire con precisione il rischio di coronariopatie attribuibile agli SDB, perché questi disturbi sono associati a obesità, ipertensione e iperlipidemia che sono importanti fattori di rischio coronarico. Va comunque segnalato che, come riferito dall'SHHS, i fattori di rischio coronarico aumentano con l'aumentare della gravità degli SDB e che questi fattori sono l'età, il sesso maschile, l'obesità, il diabete, l'ipertensione e il livello della lipidemia (quest'ultimo fattore correlato all'obesità). Gli SDB sono inoltre associati all'insulinoresistenza. A questo proposito la relazione cita i recenti studi che hanno posto in risalto la presenza di insulinoresistenza nei soggetti con ipertensione non complicata, nel quadro della cosiddetta «sindrome metabolica» (vedi questa Rivista, vol. 95, pag. 340, 2004).

È inoltre sottolineato che l'insulina, oltre alla sua azione metabolica, esplica un effetto sul sistema simpatico e sulla liberazione di NO che sono implicati nella regolazione del tono vascolare, della volemia e della pressione arteriosa.

Per quanto riguarda l'obesità come importante fattore di rischio per l'apnea del sonno, la relazione si sofferma sui meccanismi di regolazione del tessuto adiposo corporeo che comportano uno stretto controllo omeostatico dell'appetito e del metabolismo basale da parte del sistema nervoso centrale e della massa degli adipociti attraverso la produzione della leptina che promuove il dispendio energetico e riduce l'appetito. Sono citati gli studi che hanno indicato che pazienti con OSA si trovano in una situazione di rischio di aumento di peso perché presentano un incremento della produzione di leptina, analogamente agli obesi, derivante da una condizione di resistenza all'azione di questo ormone; ciò trova conferma nell'aumento della secrezione di leptina a seguito di trattamento con pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP: "continuous positive airway pressure").

NCSDR e NHLBI accennano inoltre al ruolo della produzione di specie reattive dell'ossigeno nella interazione tra obesità e SDB nel rischio cardiovascolare; tale iperproduzione può sovraregolare le molecole di adesione vascolare causando aggregazione piastrinica e rimozione di NO. Nei pazienti con SDB e negli obesi sono stati rilevati aumentati livelli di specie reattive dell'ossigeno, che si riducono con il trattamento con CPAP. Infine la relazione riferisce sul ruolo della secrezione di adipochine, come leptina, adiponectina, fattori di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleuchina 6 (IL-6), che sono implicati nella patogenesi dell'ipertensione e dell'arteriosclerosi.

4. *SDB e insufficienza cardiaca.* La relazione ricorda che è frequente osservare apnea del sonno, sia nella forma ostruttiva che in quella centrale in pazienti con insufficienza cardiaca. Il fattore di rischio più importante in questi pazienti è l'obesità negli uomini e l'età superiore ai 60 anni nelle donne per l'OSA, mentre, per la CSA, i fattori di rischio sono il sesso maschile, l'ipocapnia, la fibrillazione atriale e l'età superiore ai 60 anni. Inoltre nei soggetti con CSA è frequente osservare disfunzione ventricolare sinistra già prima che si manifesti un'insufficienza cardiaca conclamata. Infine l'associazione di CSA e insufficienza cardiaca comporta un aumento di mortalità indipendentemente da altri fattori di rischio, mentre nei pazienti con OSA e insufficienza cardiaca, il disturbo respiratorio comporta un aggravamento della disfunzione ventricolare.

Per quanto riguarda il contributo degli SDB all'insufficienza cardiaca la relazione sottolinea il ruolo aggravante di questi disturbi respiratori nei riguardi dei fattori che hanno un ruolo nella patogenesi dell'insufficienza cardiaca, come ipertensione, ischemia miocardica; stimolazione del sistema simpatico, incremento della pressione negativa toracica, etc.

Il ruolo etiologico dell'OSA nell'insufficienza cardiaca sarebbe confermato dalle osservazioni sul favorevole effetto della CPAP nel ridurre il volume di riempimento tele-sistolico ventricolare sinistro e nel miglioramento della frazione di eiezione ventricolare sinistra. La relazione sottolinea, a questo proposito, che la CSA, contrariamente all'OSA, appare la conseguenza piuttosto che la causa dell'insufficienza cardiaca. La CSA è causata da variazione della PaCO<sub>2</sub> al di sopra e al di sotto della

soglia per l'apnea e i pazienti con insufficienza cardiaca sono per solito ipocapnici a causa della congestione polmonare che causa stimolazione dei recettori vagali con accentuata chemio-sensibilità centrale e periferica e frequenti risvegli. Inoltre nella CSA in genere non si verifica una pressione intratoracica negativa come nell'OSA.

5. *SDB e aritmie cardiache.* I pazienti con SDB possono presentare extrasistoli atriali e ventricolari. Altri tipi di aritmia, come tachicardia sopraventricolare persistente, fibrillazione atriale, flutter e aritmie ventricolari, di solito si verificano soltanto in pazienti con preesistenti lesioni cardiache. La relazione sottolinea che i risultati degli studi in questo campo sono discordanti. In particolare un problema tuttora non risolto è quello del ruolo degli SDB come fattore *indipendente* di rischio di aritmie, sebbene il trattamento con CPAP sembri ridurre la loro frequenza.

I probabili meccanismi mediante i quali le aritmie sono più spesso frequenti e gravi in presenza di SDB sono: 1) aumento della tensione della parete miocardica e quindi della richiesta di ossigeno con conseguente ischemia miocardica e 2) ipossiemia e ipercapnia alle quali conseguono i risvegli, l'aumento del tono simpatico e il rilascio di catecolamine.

6. *Ruolo delle interazioni tra fattori genetici e fattori ambientali.* NCSDR e NHLBI ricordano che alcuni geni che influenzano obesità, distribuzione del grasso corporeo, morfologia cranio-facciale, controllo della ventilazione e alternanza sonno-veglia sono considerati geni candidati per l'OSA, potendo influenzare alcuni fenotipi correlati a questi. Inoltre l'associazione tra OSA e insulinoresistenza potrebbe essere basata su difetti genetici che portano all'obesità viscerale e/o al diabete e a conseguenti effetti secondari, come ipertensione, malattie cardiovascolari e OSA. D'altra parte OSA e malattie cardiovascolari (ipertensione compresa) potrebbero essere collegate direttamente a motivo dell'attivazione simpatica associata all'OSA e all'ipossiemia, che a loro volta possono accentuare l'insulinoresistenza.

Tra i fattori ambientali che possono contribuire agli SDB la relazione cita l'uso di farmaci sedativi e l'etanolo, specialmente in individui geneticamente predisposti. Gli SDB possono essere aggravati dalla frammentazione del sonno in rapporto, a volte, con situazioni socio-economiche. Un'alimentazione inadeguata e una ridotta attività fisica possono aggravare l'apnea del sonno. Infine alcune infezioni croniche che favoriscono iperplasia linfonodale causando ipertrofia adenoidale e tonsillare possono rappresentare importanti fattori di rischio di OSA nei bambini.

7. *Potenziale ruolo del trattamento degli SDB nel ridurre il rischio cardiovascolare.* NCSDR e NHLBI ritengono che siano necessari studi clinici randomizzati per stabilire se la terapia degli SDB consente di ridurre il rischio cardiovascolare; questi studi dovranno inoltre stabilire se è necessario procedere a screening intesi a individuare i soggetti con SDB che possono andare incontro a malattie cardiovascolari.