Malattie cardiovascolari e OSAS

Come altre condizioni cliniche la sindrome delle apnee ostruttive notturne va considerata una condizione predisponente allo sviluppo di cardiopatia e va "messa in bilancio" nella stima del rischio cardiovascolare di ogni singolo paziente

Antonio Ferrero* - Cristina Vella**

** SC Cardiologia ASL TO5 - ** SC Laboratorio Analisi Pinerolo ASL TO3 - CdL Magistrale Professioni Sanitarie - Università degli Studi di Torino*

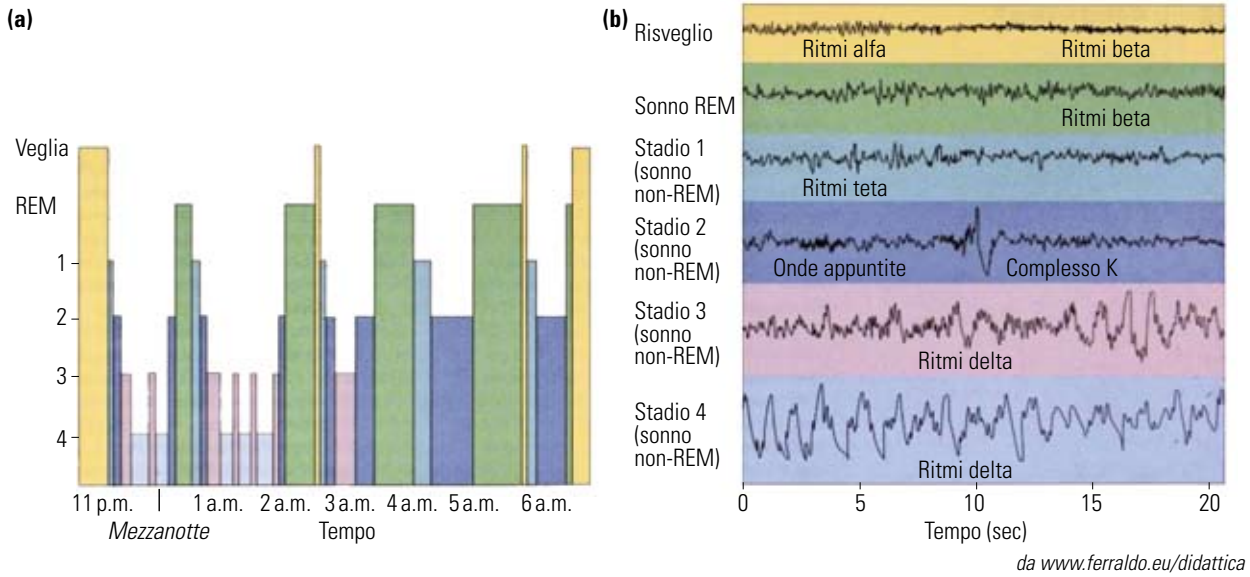
Il sonno è un fenomeno biologico naturale indispensabile nel mantenere un adeguato equilibrio psico-fisico, regolari livelli ormonali e metabolici e una buona attività cognitivo-relazionale nelle ore di veglia. Nel sonno sono distinguibili due fasi che si susseguono con un'alternanza ordinata favorendo dei processi omeostatici di regolazione cardiaca e vascolare (*Figure 1a* e *1b*). Circa il 90% del sonno è costituito dalla fase n-REM caratterizzata da un graduale rallentamento dell'attività del sistema nervoso simpatico e da uno speculare incremento dell'attività vagale, con conseguente diminuzione della frequenza e della gittata cardiaca. Il restante 10% circa del sonno è costituito dalla fase REM rappresentata da continue oscillazioni del tono simpatico e parasimpatico, individuabili con manifestazioni cicliche di rapidi movimenti oculari.

OSAS

Gli Sleep Disordered Breathing (SDB),sono fenomeni spesso sottodiagnosticati, che alterano il normale processo del sonno in termini di durata e/o qualità portando alla comparsa o all'aggravamento di manifestazioni cliniche cardiovascolari con implicazioni socio-economiche e di qualità per la vita per l'individuo colpito.

Figura 1

Fasi del sonno (a) e rispettive onde (b)



da www.ferraldo.eu/didattica

In particolare la sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS), si manifesta con un'ostruzione parziale o completa delle vie aeree superiori e conseguente sospensione del flusso respiratorio. Si stima che circa il 5% della popolazione adulta sia affetta da questa condizione, con una maggiore prevalenza nei soggetti di sesso maschile.
La OSAS viene definita da 5 o più episodi/ora di cessazione del flusso aereo per più di 10 secondi, in possibile associazione con desaturazione emoglobinica superiore al 4% ed è caratterizzata da russamento, eccessiva sonnolenza durante il giorno, cefalea mattutina, nicturia e arousal (microrisvegli).
I fattori di rischio per la OSAS sono rappresentati da: obesità, fumo, consumo di alcolici, BMI >29 kg/m^2, circonferenza del collo >43 cm nell'uomo e 41 cm nella donna, anomalie orofaringee, malattie respiratorie, ipertensione arteriosa e preesistente malattia cardiovascolare.
Molto studi e linee guida richiamano l'attenzione sull'importanza di un'attenta valutazione di questi pazienti al fine di ridurre il rischio di insorgenza di malattie cardiovascolari associate.
Per una prima valutazione dei sintomi riferiti dal paziente, viene utilizza la Epworth Sleepiness Scale (*tabella 1*) che permette di rilevare, contestualizzare e quantificare il quadro clinico tramite l'assegnazione di un punteggio che definisce la gravità degli episodi di apnea o ipopnea (grado lieve, medio o moderato e grave).
In seguito al risultato è possibile effettuare una polisonnografia in cui viene monitorata simultaneamente l'attività cerebrale, l'attivazione elettrica cardiaca, i movimenti oculari e il tono antigravitario.
Da un punto di vista fisiopatologico la OSAS deriva da un fattore di tipo anatomico, con riduzione del diametro del calibro delle vie aeree superiori, e da un fenomeno funzionale conseguente alla ridotta attività dei muscoli dilatatori del faringe, durante il sonno, i meccanismi neuromuscolari riflessi che mantengono la pervietà delle vie aeree superiori perdono di intensità ed efficacia, la sezione del lume faringeo tende a ridursi fino a collassare.
L'ipossiemia e l'ipercapnia che ne derivano determinano un aumento del lavoro respiratorio e brevi risvegli durante i quali si ristabilisce la pervietà delle vie aeree superiori.
Alla ripresa del sonno i cicli si ripetono; questa alternanza di fasi determina naturalmente perdita del normale ciclo sonno-veglia e induce stimolazioni emodinamiche e neurormonali anomale

Tabella 1

Epworth Sleepiness Scale

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo.

Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi a immaginare come si sentirebbe.

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

- Seduto mentre leggo
- Guardando la TV
- Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza)
- Passeggero in automobile, per 1 h senza sosta
- Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione
- Seduto mentre parlo con qualcuno
- Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza avere bevuto alcolici
- In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico

OSAS in età pediatrica

In età pediatrica si riscontra spesso russamento per ostruzione parziale o completa delle alte vie respiratorie soprattutto dovuta alla presenza di ipertrofia del tessuto linfatico e tonsillare. Si stima che la prevalenza di russamento primario sia dell'8% nei bambini fino ai 2 anni di età e di circa il 10% nei bambini tra i 2 e 8 anni di età. La OSAS nei bambini risulta di difficile individuazione per la mancanza di sintomatologia specifica. Infatti, nella maggioranza dei casi gli unici elementi sono appunto il russamento e scarse prestazioni scolastiche. Tuttavia alcuni studi eviden-

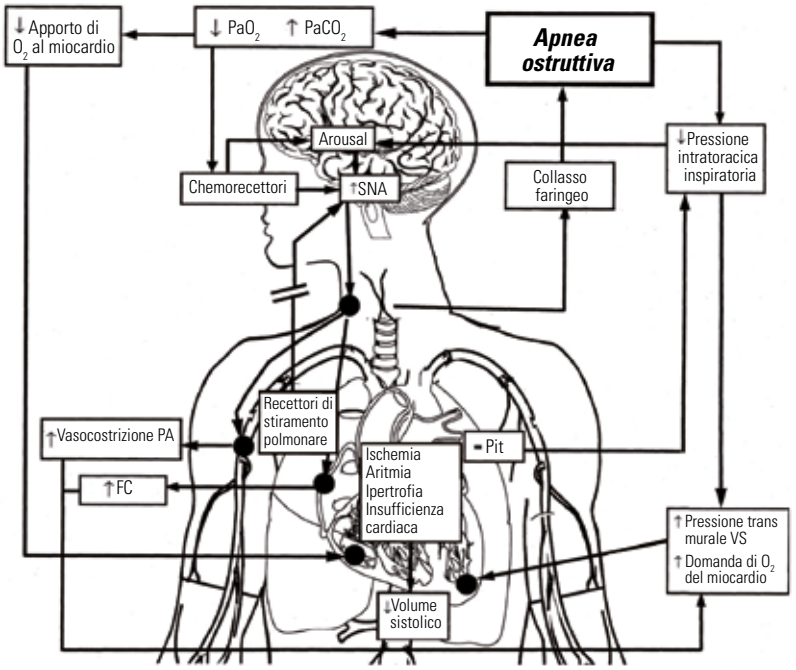
ziano come i bambini con OSAS presentino aumentata frequenza cardiaca e valori più elevati di pressione arteriosa sia durante il sonno che durante la veglia rispetto a bambini di controllo e aumentata trombofilia.
È stato inoltre evidenziato come anche nei bambini la OSAS ha effetti negativi su alcuni meccanismi umorali-fisiologici che predispongono a una maggior probabilità di sviluppare nel tempo una malattia cardiovascolare.

OSAS, meccanismi di danno cardiovascolare e malattie cardiovascolari

Le manifestazioni di OSAS durante il sonno portano a una serie di risposte meccaniche, emodinamiche, endoteliali, infiammatorie e di alterazione metabolica che hanno ricadute sul sistema cardiocircolatorio. Numerosi studi confermano come l'ipossia, l'ipercapnia e gli aumenti pressori riscontrati nella OSAS, possano condurre a produzione di specie reattive di ossigeno (ROS) e ad alterazioni del metabolismo energetico cellulare con ridotta produzione di ATP; le ROS rappresentano un potente fattore di disfunzione endoteliale, ulteriormente amplificato dalla ridotta produzione di monossido d'azoto (NO, dotato di potente vasodilatatore locale) e rilascio di sostanze vasocostrittive quali l'endotelina.
Lo stimolo ipossico può indurre produzione di citochine pro-infiammatorie, che rivestono un ruolo importante nel processo di aterosclerosi, nonché secrezione notturna di catecolamine che induce aumento delle resistenze periferiche e dei valori pressori e, secondo recenti evidenze, a un aumento del rischio trombotico.
Nei soggetti affetti da OSAS, sottoposti a monitoraggio della pressione arteriosa, è più frequente riscontrare un ridotto calo pressorio notturno e talora un rialzo dei valori pressori, fattori notoriamente correlati con lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sx (IVsx) ed eventi cardiovascolari.
Nel paziente con OSAS inoltre si evidenzia una riduzione della gittata cardiaca dovuta a un aumento del postcarico, causato da un'eccessiva pressione negativa intratoracica che tende a incrementare la pressione transmurale del ventricolo sinistro, e alla riduzione del precarico (dovuto all'aumento del ritorno venoso) (*figura 2*).
Per tali ragioni i pazienti con OSAS mostrano una maggiore prevalenza di ipertensione arteriosa e di IVsx, con incremento dell'indice di massa ventricolare, superiore ai soggetti ipertesi, esenti da OSAS.
Inoltre i pazienti con OSAS mostrano maggiori valori di glicemia, di insulinemia e di emoglobina glicosilata indipendente-

Figura 2

Effetti fisiopatologici dell'apnea notturna ostruttiva sul sistema cardiovascolare



Le ripetute apnee e il corrispettivo sforzo respiratorio generano una serie di risposte meccaniche ed emodinamiche che conducono a un aumento del postcarico e a una riduzione del precarico con incremento della scarica simpatica ed effetti negativi sulla gittata cardiaca.
FC = frequenza cardiaca; PA = pressione arteriosa; PaCO2 = pressione parziale di anidride carbonica; PaO2 = pressione parziale di ossigeno; SNA = sistema nervoso autonomico.

Da Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Obstructive sleep apnea. Circulation 2003

mente dall'IMC, per tale ragione l'OSAS sembra associata a un maggior rischio di sviluppare diabete mellito.
Non sorprende, a questo punto, che questa tipologia di pazienti abbia un'elevata prevalenza di scompenso cardiaco (CHF) sia sistolico che diastolico. Infatti circa il 50% dei pazienti con CHF è affetto da OSAS, mentre nello Sleep Heart Health Study la presenza di OSAS determinava un aumento del rischio relativo di CHF pari a 2.38, indipendentemente da altri fattori di rischio.
Un ultimo aspetto da prendere in considerazione è quello legato alle aritmie. In uno studio si è osservata un'incidenza di turbe del ritmo e della conduzione in soggetti con OSAS, pari al 39%. Il 50% circa di questi consisteva in arresti sinusali (2.500 a 3.000 msec)e in blocco atrioventricolare di primo o di secondo grado.
Inoltre l'OSAS è associata a molteplici meccanismi fisiopatologici che possono essere implicati direttamente o indirettamente nella patogenesi della fibrillazione atriale, tra questi: la desaturazione di ossigeno, la disfunzione diastolica, l'aumento di stress di parete atriale legato alle anomale variazioni di pressione intratoracica e l'aumento del drive simpatico durante le apnee.

Trattamento

Fondamentale risulta l'intervento sui fattori modificabili migliorando l'educazione alimentare e l'igiene del sonno. Per i pazienti obesi determinante è il dimagrimento con riduzione di almeno il 10% del peso corporeo.
Il trattamento chirurgico è indicato in età pediatrica, con asportazione adenotonsillare, e in pazienti con anomalie anatomiche maxillo facciali.
Per i pazienti che presentano un grado severo di OSAS è possibile applicare, nelle ore di sonno, una pressione positiva (*Continuous positive airway pressure* - CPAP).
È stato evidenziato in più studi come l'impiego della CPAP in questi pazienti porti a un miglioramento della qualità di vita e a una significativa diminuzione dell'incidenza di ipertensione arteriosa, dei livelli plasmatici di proteina C reattiva, di leptina e dello stress ossidativo.
Tuttavia i pazienti sottoposti a CPAP riferiscono aspetti negativi quali riduzione dei movimenti, fastidio legato all'uso di mascherina e rumore del sistema, secchezza oro-nasale e ulcerazioni facciali.

Conclusioni

La malattia cardiovascolare è multifattoriale e molti fattori di rischio sono comuni anche per la OSAS.
Se da un lato numerosi studi e le linee guida europee evidenziano come i pazienti con malattie cardiovascolari possano avere un peggioramento della loro situazione clinica in presenza di OSAS, dall'altro studi pediatrici e su pazienti adulti con OSAS dimostrano come questa patologia porti all'alterazione di processi metabolici-umorali implicati nell'aterosclerosi aumentando la probabilità di sviluppare patologie cardiovascolari.
Al pari di altre condizioni cliniche quali le malattie infiammatorie croniche o le terapie antiblastiche, l'OSAS va quindi considerata una condizione predisponente allo sviluppo di cardiopatia e va "messa in bilancio", nella stima del rischio cardiovascolare di ogni singolo paziente.

Bibliografia

- BAI-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC et al. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2002; 155: 387-393
- Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112: 375-83.
- Butler GC, Naughton MT, Rahman MA, Bradley TD, Floras JS. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 672-9.
- Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep.* 2007; 30: 291-303
- Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004; 25: 735-741
- Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706-12
- Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16 (8 Suppl): S15-S22
- Dart RA, Gregoire JR, Gutterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest* 2003; 123: 244-60.
- Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengul H, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005; 26: 283-8.
- Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C , Gislason T, Awad Tageldin M, Boman G. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med.* 2001; 249: 153-161
- Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-71.
- Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 44-52
- Haight JS, Djupesland PG. Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Breath* 2003; 7: 53-62.
- Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl* 1988; 6: S529-S531.
- Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1990; 8: 941-6.
- Kezirian EJ, Goldberg AN. Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidence-based medicine review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 132: 206-213.
- Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1429-1437.
- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003; 7: 35-51.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al, for the Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-6.
- Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1995; 107: 1538-44.
- 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: 179-184
- Olson LJ, Somers VK. Sleep apnea: implications for heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2007; 4: 63-69.
- Partinem M, Hublin CH. Epidemiology of sleep disorders. In: Kringer MH, Roth TH, Dement W, eds. Principles and practice of sleep medicine. 3rd edition. Philadelphia, PA: *WB Saunders*, 2000: 558-79.
- 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.
- Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 859-860
- Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-8.
- Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 669-77.
- Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 2005; 112: 2660-2667.
- Sanders MH. Nasal CPAP effect on patterns of sleep apnea. *Chest.* 1984; 86: 839-844.
- Sanders MH, Moore SE, Eveslage J. CPAP via nasal mask: a treatment for occlusive sleep apnea. *Chest.* 1983; 83: 144-145.
- 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: 156-177
- Schulz R, Seeger W, Grimminger F. Serum nitrite/nitrate levels in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10 Pt 1): 1997-8
- Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046-51.
- 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: 19-25
- Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med.* 2006; 40: 1683-92.
- Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, Sanders MH, Ballard RD, Magalang UJ. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep.* 2006; 29: 1036-1044