

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno

**Adriana Salvaggio
Giuseppe Insalaco**

Consiglio Nazionale delle Ricerche
Istituto di Biomedicina e
Immunologia Molecolare
Palermo

La sempre maggiore disponibilità di indagini strumentali ha chiarito come l'OSAS sia una malattia ad elevata epidemiologia, ma anche se le conoscenze sono oggi notevolmente aumentate, solo il 10% dei pazienti riceve una diagnosi corretta. Numerosi studi hanno mostrato correlazioni tra prevalenza dell'OSAS e obesità; nonostante ciò risulta particolarmente importante anche nei soggetti non obesi valutare la presenza di comorbidità cardiovascolari, per indirizzare alla terapia anche pazienti con quadri di media gravità

Il sonno è lo stato nel quale si presentano i disturbi respiratori della sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) che sono assenti durante veglia. L'OSAS è una condizione caratterizzata da episodi ripetuti di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno associati alla riduzione della saturazione ossiemoglobinica, alterazioni della macro e micro-struttura del sonno, russamento intenso e sonnolenza diurna, a cui possono seguire sequele cardiovascolari e neurocomportamentali.

Di tale condizione si è iniziato a parlare in modo diffuso solo negli ultimi trent'anni. Prima del 1960 vi sono state segnalazioni occasionali nella letteratura medica di casi che rispecchiavano la clinica dell'OSAS. Solo nel 1966 le apnee ostruttive nel sonno sono state chiaramente documentate e descritte da Gastaut e coll, che hanno riconosciuto in soggetti obesi ostruzioni ripetute delle vie aeree con frequenti risvegli, fornendo in tal modo i possibili rapporti tra l'obesità, l'ostruzione delle vie aeree indotta dal sonno, la frammentazione del sonno e la sonnolenza diurna.

Le segnalazioni sempre crescenti di simili quadri clinici hanno dato l'avvio alla ricerca in questo campo specifico nella seconda metà degli anni Settanta. Il trattamento non invasivo per l'apnea ostruttiva del sonno attraverso l'applicazione di una costante pressione positiva nasale (CPAP) è solo del 1981. Dalla metà degli anni Novanta ad oggi, vi è sta-

to un aumento di interesse della ricerca sui vari aspetti fisiopatologici e clinici di questa patologia.

■ Dimensione del problema

L'impiego sempre maggiore delle indagini strumentali durante il sonno ha chiarito come l'OSAS sia una malattia a elevata prevalenza e che, a differenza dei pazienti con sindrome obesità-ipoventilazione, la maggior parte degli individui con OSAS non hanno alterazione dei gas ematici di giorno, con conseguente difficoltà ad identificare i pazienti con OSAS nel corso di indagini diurne.

Ne è affetto il 3-7% della popolazione adulta, percentuale simile alla prevalenza di diabete e asma.

Da questa forma morbosa non è esente l'età evolutiva. La prevalenza dei disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica oscilla, dallo 0.5% al 3% per l'OSAS e dal 3.5% al 27% per il russamento non associato ad apnee; se trascurato o senza un efficace trattamento, il disturbo respiratorio nel sonno tende a persistere per periodi lunghi, interferendo con i processi di apprendimento e/o con le modalità comportamentali del bambino.

Considerando tutte le età, si stima che in Italia oltre 1.600.000 persone ne sono affette e si stima che ogni medico di medicina generale con 1.500 assistiti abbia almeno 50 dei suoi pazienti affetti da apnee nel sonno. Anche se la conoscenza della sindrome è oggi notevolmente dif-

fusa, si stima che oltre il 90% dei malati restano non diagnosticati.

Ne sono affetti maggiormente i soggetti di sesso maschile, soprattutto se obesi o con anomalie delle vie aeree superiori che ne restringono il calibro. Anomalie dello scheletro facciale (soprattutto la micrognazia), da cause congenite o acquisite (come i traumi), associandosi al restringimento delle vie aeree superiori, promuovono spesso l'insorgenza di apnee ostruttive. Fattore predisponente, specie in età pediatrica, è l'ipertrofia adenotonsillare.

Possono predisporre all'OSAS anche alcune endocrinopatie: l'ipotiroidismo può favorirne l'insorgenza associandosi a obesità, a imbibizione mixedematosa dei tessuti molli delle vie aeree superiori (in particolare della lingua), a ipotonia muscolare; l'acromegalia ne favorisce l'insorgenza associandosi a macroglossia e a disordini del controllo della ventilazione.

Numerosi studi hanno mostrato correlazioni tra la prevalenza della malattia e l'obesità. Ciò inevitabilmente implica che la prevalenza dell'OSAS sta aumentando di pari passo con l'epidemiologia dell'obesità.

Tuttavia, con l'aumento della conoscenza della patologia, il problema sta diventando più evidente anche nei soggetti non obesi: quindi anche se è vero che OSAS e obesità sono spesso associate, non è certo infrequente riscontrare l'OSAS anche in soggetti non obesi, specie quando sono presenti anomalie delle vie aeree superiori.

■ Fisiopatologia

La fisiologia della ventilazione è complessa e diversa in veglia o durante il sonno. Sappiamo che durante la veglia la ventilazione è mantenuta in rapporto alle esigenze metaboliche e si modifica in funzione dello svolgimento delle normali attività di vita; lo stato di veglia fornisce uno stimolo continuo ai centri nervosi che riescono a mantenere la ventilazione anche in assenza di stimoli chimici efficaci (per esempio in condizioni di iperossia e ipocapnia) o in caso di aumento delle resistenze delle vie aeree. È infatti possibile, entro certi limiti, adeguare alcune variabili respiratorie in modo da adeguare la ventilazione per mantenere i gas ematici entro limiti normali. L'attività dei muscoli accessori della respirazione si riduce già con la posizione supina, per poi ridursi ulteriormente con l'inizio del sonno sino a scomparire durante le fasi REM, mentre permane pressoché invariata l'attività diaframmatica.

La generale caduta del tono della muscolatura scheletrica con l'addormentamento provoca una riduzione della pervietà faringea, con tendenza delle pareti a collabire. Le vie aeree superiori sono soggette a collassare perché il tratto faringeo non ha un supporto di sostegno rigido. La presenza di tessuto soffice (grasso, connettivo), che aumenta la pressione dei tessuti extraluminari sulle prime vie aeree, può predisporre al collasso faringeo. A questo si oppone l'azione dei muscoli dilatatori delle prime vie aeree che ne mantengono la pervietà tramite riflessi a partenza dal sistema nervoso centrale e dai recettori sulla parete faringea.

Schematicamente, la regione faringea è stata paragonata a un tubo collassabile (tipo resistore di Starling) posto tra due segmenti, uno a monte e uno a valle, entrambi con pressione e resistenze proprie. Il collasso avviene quando la pressione esercitata dai tessuti che stanno attorno al segmento collassabile è maggiore della pressione nel lume del segmento stesso (pressione critica). Questo è più facile accada durante il sonno per l'azione di più fattori concomitanti come l'au-

mento della resistenza a livello nasale, il ridotto tono dei muscoli faringei e l'aumento della pressione negativa endoluminale generata in fase inspiratoria dal diaframma.

Gli episodi ostruttivi delle vie aeree superiori nel sonno, in particolare le apnee ostruttive, solo raramente intervengono isolatamente nel sonno, mentre solitamente si raggruppano in sequenze nelle quali ogni apnea è seguita da iperventilazione che non di rado può riguardare tutto il periodo del sonno. Sia nel sonno non-REM sia in quello REM le apnee ostruttive solitamente cessano in coincidenza con un arousal, ossia un brusco alleggerimento o una brusca interruzione del sonno, solitamente della durata di pochi secondi (<15 secondi).

Le caratteristiche dell'attività respiratoria hanno un corrispettivo emodinamico: infatti, si presentano fluttuazioni ripetute della pressione arteriosa sistemica e polmonare, alterazioni del flusso cerebrale e coronarico. Le fluttuazioni emodinamiche nel sonno sono un fenomeno caratteristico dell'OSAS, venendo a mancare solo in rari casi in cui una grave disfunzione autonoma non ne consente la comparsa (per esempio nella sindrome di Shy-Drager). Cicli di bradicardia-tachicardia sinusale accompagnano tipicamente le sequenze di apnee ostruttive. Le fluttuazioni periodiche di frequenza cardiaca e pressione arteriosa spesso hanno una tale ampiezza da generare bradicardia durante le apnee e rilevanti picchi ipertensivi post-apnoici (con pressione sistolica anche >200 mmHg). Il ripetersi dei picchi pressori determina un'elevata variabilità pressoria durante la notte, analoga alla variabilità della frequenza cardiaca. Anche il flusso cerebrale presenta oscillazioni sincrone al ciclo apnoico.

■ Dalla clinica alla diagnosi

Per l'individuazione dei soggetti con sospetta OSAS è fondamentale la raccolta di un'anamnesi accurata, per la quale è utile - se non indispensabile - la presenza del partner, con domande che valutano oltre alla presenza di russamento, apnee, risvegli

soffocanti e nicturia, anche il grado di stanchezza e sonnolenza diurna, la qualità della vita di relazione e professionale, la presenza di incidenti d'auto fatti o evitati per sonnolenza. È utile la somministrazione di questionari specifici per l'OSAS e la sonnolenza diurna, senza dimenticare l'utilità di approfondimenti della funzionalità respiratoria, la ricerca degli effetti sistemici della malattia e gli approfondimenti strumentali e specialistici indicati nei singoli casi (tabella 1).

I sintomi principali dell'OSAS sono il russamento e la sonnolenza diurna. L'OSAS s'instaura frequentemente in soggetti che sono stati a lungo russatori. In alcuni di essi, con l'invecchiamento o con l'aumentare del peso corporeo, si assiste a un aumento dell'intensità del russamento e quindi alla comparsa sempre più frequente di apnee ostruttive.

Il russamento acquista allora un carattere intermittente: un alternarsi di silenzio dovuto alle apnee seguito da forte russamento in seguito alla loro risoluzione. Le apnee nelle forme più lievi possono essere presenti esclusivamente quando viene mantenuta la posizione supina o nei casi più gravi si succedono ininterrottamente per tutto il tempo di sonno, intervallate solo da brevi pause ventilatorie indipendentemente dalla posizione assunta.

In questi casi la struttura del sonno è estremamente alterata: per quanto il sonno possa avere una maggiore durata rispetto ai soggetti normali, esso si presenta estremamente alterato nella sua struttura per la continua intromissione di arousal. Al russamento va posta particolare attenzione se viene riferito come russamento abituale (tutte le notti) e persistente (da almeno sei mesi) con pause respiratorie nel sonno riferite dal partner. Risvegli con sensazione di soffocamento (non necessariamente abituale) sono frequentemente riferiti.

Altro sintomo su cui porre grande attenzione è l'eccessiva sonnolenza diurna. Essa deriva almeno in parte dalla frammentazione del sonno causata dai frequenti arousal. La sonnolenza è valutabile con semplici que-

Tabella 1

Valutazioni possibili per il percorso diagnostico-terapeutico in soggetti con sospetta OSAS

1. Visita specialistica di un medico esperto in disturbi respiratori nel sonno
Per la valutazione conclusiva e la eventuale identificazione della terapia più idonea
2. Visita generale e cartella clinica
Per un inquadramento generale del soggetto
3. Somministrazione questionari specifici per OSAS e sonnolenza diurna
Per un inquadramento specifico della patologia
4. Prove di funzionalità respiratoria
Per evidenziare la presenza di eventuale ostruzione delle vie aeree intratoraciche
5. Esami ematochimici (emocromo, PCR, uricemia, glicemia, insulinemia, HbA1c, colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, ecc)
Per valutazione eventuale interessamento sistemico o dismetabolismo
6. Polisonnografia o monitoraggio cardio-respiratorio notturno
Per l'identificazione di eventuali disturbi cardio-respiratori durante sonno
7. Eventuali consulenze specialistiche (pneumologia, neurologia, ORL, odontoiatria, endocrinologia, cardiologia, maxillo-facciale, ecc) e approfondimenti strumentali
Per stabilire il percorso terapeutico più idoneo al singolo paziente

stionari, tra i quali il più utilizzato è l'Epworth Sleepiness Score (ESS), o con metodi oggettivi quali il Multiple Sleep Latency Test (MSLT) o il Maintenance of Wakefulness Test (MWT), che necessitano di specifici ambienti e strumenti di registrazione.

Sono soprattutto questi due sintomi che inducono il paziente a consultare il medico di medicina generale e in seguito lo specialista.

Altro sintomo molto frequente è la nicturia, per rilascio di peptide natriuretico atriale (ANP), spesso scambiata negli uomini come segno di ipertrofia prostatica.

Altri sintomi spesso riferiti sono un deterioramento intellettivo, turbe dell'umore, deficit di memoria, cefalea al risveglio, impotenza ed enuresi.

Si sottolinea l'importanza di una precoce individuazione del disturbo respiratorio nel sonno e di un precoce trattamento nel bambino, al fine di evitare conseguenze sullo sviluppo fisico e neurocomportamentale. Il quadro clinico in età pediatrica si presenta il più delle volte con disturbi diurni del comporta-

mento caratterizzati da iperattività, deficit d'apprendimento e di concentrazione, e durante il sonno con russamento, difficoltà respiratoria, enuresi e diaforesi.

In tutti i soggetti affetti dalla patologia è importante valutare la presenza di comorbidità cardiovascolari per indirizzare alla terapia anche pazienti con quadri di media gravità. Il rapporto causa-effetto tra OSAS e alcune malattie cardiovascolari (ipertensione arteriosa, aritmie come la fibrillazione atriale, aterosclerosi, ictus) è ormai consolidato.

In questi pazienti il rischio di ictus aumenta di 3.8 volte, quello di ipertensione arteriosa di 2.5 volte.

Alterazioni del metabolismo glicidico e lipidico, predisponenti per disturbi cardiovascolari, sono stati oggetto di numerosi studi. In particolare, si è evidenziato come le alterazioni metaboliche siano direttamente causate dall'OSAS indipendentemente dalla coesistenza di obesità. Si è visto come l'OSAS induca un aumento dell'insulino-resistenza e raddoppi il rischio di diabete oltre a in-

durre leptino resistenza. La leptina è un ormone coinvolto principalmente nella regolazione del bilancio energetico che inibisce il senso dell'appetito e l'accumulo di lipidi e che ha molteplici azioni, tra le quali l'incremento della pressione arteriosa.

Molte alterazioni biomorali osservate nell'OSAS, conseguenti allo stress ossidativo e ai ripetuti cicli di ipossia-riossigenazione, possono influenzare il comportamento della pressione arteriosa e soprattutto contribuire a un'aumentata formazione di lesioni aterosclerotiche, a loro volta responsabili dell'elevato rischio per malattie cardiovascolari.

Tipici prodotti dello stress ossidativo sono gli anioni superossidi, il cui rilascio da parte dei granulociti e dei monociti è aumentato nei soggetti con OSAS e che possono contribuire a un'aumentata espressione di molecole di adesione vascolare, a una proliferazione di cellule muscolari lisce e ad un aumento dell'attivazione piastrinica. Tutti questi fattori sono considerati elementi potenzialmente a favore della comparsa e progressione di lesioni aterosclerotiche.

L'ipossiemia notturna è probabilmente responsabile degli aumentati livelli plasmatici di fattore di crescita endoteliale (VEGF) documentati nell'OSAS. Questa molecola incrementa l'angiogenesi e potrebbe partecipare ai processi aterogenetici, ma sembra esercitare anche un effetto benefico in soggetti coronaropatici per lo sviluppo di circoli collaterali. Sono state infine messe in luce alterazioni delle viscosità e coagulabilità ematica nei soggetti affetti da questa patologia.

Bisogna sottolineare come nessun quadro clinico è sufficientemente specifico per porre diagnosi di OSAS che va sempre confermata con uno studio durante sonno. L'approccio a questa patologia deve prevedere percorsi diagnostico flessibili. Per la diagnosi di OSAS e per definirne il livello di gravità è quindi indispensabile una valutazione strumentale durante il sonno. L'esame di riferimento è ancora la polisonnografia nel laboratorio del sonno, ma risultati soddisfacenti si ottengono con l'utilizzo

dei sistemi di monitoraggio cardiorespiratorio, privi della possibilità di acquisire l'elettroencefalogramma, ma sufficientemente validi per porre una diagnosi corretta di OSAS.

■ Trattamento

Le terapie più comunemente applicate sono:

- la terapia conservativa che consiste nella rimozione delle condizioni favorevoli le anomalie funzionali delle vie aeree superiori durante il sonno;
- la terapia chirurgica con lo scopo di ampliare lo spazio oro e ipofaringeo e/o ridurre l'ostruzione nasale. Scopo della terapia deve essere il ripristino di una respirazione regolare senza alcuna limitazione al flusso aereo che permetta di mantenere uno scambio gassoso efficace. A questo conseguirà una normalizzazione dell'architettura del sonno e la stabilizzazione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sistemica e polmonare. In relazione alla complessità fisiopatologica e clinica della patologia, a volte può essere necessario ricorrere a più strumenti, integrando per esempio l'applicazione di CPAP con soluzioni chirurgiche e/o con il dimagrimento.

Per il trattamento della sindrome dell'apnea ostruttiva, la CPAP, prescritta a oltre l'80% dei pazienti, rappresenta a oggi la terapia più efficace, quando correttamente prescritta ed eseguita. L'utilizzo del dispositivo a pressione positiva impedisce il collasso delle alte vie respiratorie prevenendo l'insorgenza non solo delle apnee ostruttive, ma anche di eventi respiratori minori (russamento, limitazione di flusso). È una terapia ben tollerata, scevra da effetti collaterali di rilievo, ma che richiede l'accettazione da parte del paziente per una buona aderenza al percorso terapeutico. Già dalla prima notte dopo la titolazione (ossia l'identificazione del valore di pressione necessario a garantire una stabile pervietà delle vie aeree superiori) essa consente un efficace riposo notturno con normalizzazione della funzione respiratoria e risoluzione dell'ipossiemia intermittente notturna, che rappresenta la principale causa riconosciuta delle comorbilità conseguenti alla patologia. Determina inoltre il ritorno alla normale architettura ipnica con l'effetto di ripristinare l'equilibrio del sistema nervoso autonomo e la risoluzione della sonnolenza diurna.

Il trattamento si è inoltre dimostrato efficace nel migliorare la qualità di vita dei pazienti, nel ridurre gli eventi cardiovascolari, nell'aumentare la sopravvivenza oltre a ridurre in modo rilevante i costi diretti e indiretti conseguenti alla malattia. Le linee guida contenute nel documento emanato dal gruppo di studio AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri) "Disturbi respiratori nel sonno" indicano il trattamento con la CPAP in tutti i pazienti con comorbilità. In caso di persistenza di ipossiemia con CPAP, è utile affiancare ossigenoterapia o ricorrere a ventilazione a pressione positiva a doppio livello. Altre terapie da considerare, oltre al dimagrimento sempre da consigliare quando vi sia sovrappeso, sono quelle ortodontiche con apparecchi da indossare durante il sonno che determinano un avanzamento della mandibola, quelle chirurgiche con interventi a carico del naso o delle prime vie aeree, interventi diretti sullo scheletro maxillo-facciale da riservare solo in situazioni di accertata alterazione della mandibola, o terapie volte a determinare una riduzione ponderale come la chirurgia bariatrica quando vi sono le indicazioni.

BIBLIOGRAFIA

- Aiolfi S, Aliani M, Cinti C, Canessa PA, Neri M, Insalaco G. Sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS). Aspetti diagnostici, terapeutici ed educazionali. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2001; 16: 191-211.
- American Academy Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorder in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
- Berkopf E, Insalaco G. Approccio occlusale alle Apnee Ostruttive nel Sonno. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2006; 21: 240-247.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-613.
- Bonsignore MR, Insalaco G, Salvaggio A, Marrone O, Bonsignore G. Il rischio cardiovascolare nella sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS). *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2001; 16: 181-190.
- Braghiroli A, Dal Farra F, Insalaco G. Apnee Ostruttive nel Sonno e sonnolenza. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2009; 5: 259-261.
- Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, Mishima M, Nakamura T, Nakao K, Ohi M. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100: 706-712.
- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hodge D, Sateia M, Schwab R. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007; 15: 737-747.
- Commissione paritetica AIPO-AIMS. Linee Guida di procedura diagnostica nella Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno nell'Adulto. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2001; 16: 278-280.
- Cosentini T, Le Donne R, Mancini D, Colavita N. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea. *Radiol Med* 2004; 108: 404-416.
- Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-741.
- Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007; 29: 720-727.
- Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3: 509-514.
- Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90: 47-112.
- Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, Blaschke TF. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 187-191.
- Friedman M, Schalch P. Surgery of the palate and oropharynx. *Otolaryngol Clin North Am* 2007; 40: 829-843.
- Fanfulla F, Malaguti S, Montagna T, Salvini S, Bruschi C, Crotti P, Casale R, Rampulla C. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: an early sign of nerve involvement. *Sleep* 2000; 23: 775-881.
- Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364-367.
- Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-1214.
- Gastaut H, Tassinari CA, Duro B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* 1966; 1: 167-186.

- George CFP. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56: 508-512.
- Gold AR, Schwartz AR. The pharyngeal critical pressure: the whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest* 1996; 110: 1077-1088.
- Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156-162.
- Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 175-178.
- Insalaco G, Romano S, Marrone O, Salvaggio A, Bonsignore G. A new method of negative expiratory pressure test analysis detecting upper airway flow limitation to reveal obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 128: 2159-2165.
- Insalaco G, Sanna A, Fanfulla F, Patruno V, Braghiroli A, Marrone O. La terapia con dispositivo a pressione positiva nelle vie aeree: raccomandazioni per la prescrizione nel soggetto adulto affetto dalla sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2005; 20: 60-63.
- Insalaco G, Salvaggio A, Marrone O. What effect on blood pressure can we expect from continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnoea? *J Hypertension* 2006; 24: 1927-1930.
- Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594.
- Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, Clark J, Warner TD, Sisley B, Sklar D. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep disordered breathing. *Chest* 2001; 120: 1923-1929.
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loube DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.
- Lim DJ, Kang SH, Kim BH, Kim HG. Treatment of primary snoring using radiofrequency-assisted uvulopalatoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264:761-767.
- Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2031-2035.
- Littner M, Hirshkowitz M, Davila D. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2002; 25: 143-147.
- Marin JM, Carizzo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea/hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
- Marrone O, Insalaco G. Continuous positive airway pressure titration for treatment of obstructive sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Disease* 2007; 1: 46-48.
- Mazza S, Pépin JL, Naëgelé B, Rauch E, Deschaux C, Fichoux P, Lévy P. Driving ability in sleep apnea patients before and after CPAP treatment evaluation on a road safety platform. *Eur Resp J* 2006; 28: 1020-1028.
- McFadyen TA, Espie CA, McArdle N, Douglas NJ, Engleman HM. Controlled prospective trial of psychosocial function before and after continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J* 2001; 18: 996-1002.
- Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-734.
- Mitsukawa N, Satoh K, Suse T, Hosaka Y. Clinical success of mandibular distraction for obstructive sleep apnea resulting from micrognathia in 10 consecutive Japanese young children. *J Craniofac Surg* 2007; 18: 948-953.
- Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep disordered breathing: role of upper airway dimensions. *Chest* 2001; 120: 1442-1447.
- Moe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-1913.
- Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in non-obese and obese patients with sleep apnoea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 280-283.
- Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal Continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100: 2332-2335.
- Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006; 29: 903-908.
- Pack A. Impaired performance in commercial drivers; role of sleep apnea and short sleep duration. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 446-454.
- Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, Bonsignore G, Mancia G. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *Journal of Hypertension* 1997; 15: 1621-1626.
- Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol* 2007; 102: 547-556.
- Patruno V, Bosi M, Sanna A, Fanfulla F, Braghiroli A, Insalaco G. Gli indici per la diagnosi strumentale delle apnee nel sonno: standardizzazione del calcolo con polisomnografia e monitoraggio cardiorespiratorio. *Rassegna di Patologia dell'apparato Respiratorio* 2006; 21: 22-27.
- Peled N, Kassirer M, Shitrit D, Kogan Y, Shlomi D, Berliner AS, Kramer MR. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med* 2007; 101: 1696-1701.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-3021.
- Prinsell JR. Maxillomandibular advancement surgery in a site-specific treatment approach for obstructive sleep apnea in 50 consecutive patients. *Chest* 1999; 116: 1519-1529.
- Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-143.
- Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-938.
- Resta O, Carratu P, Depalo A, Giliberti T, Ardito M, Marrone O, Insalaco G. Effects of fixed compared to automatic CPAP on sleep in obstructive sleep apnoea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 61: 153-156.
- Ryan PJ, Hilton MF, Boldy DA, Evans A, Bradbury S, Sapiano S, Prowse K, Cayton RM. Validation of British Thoracic Society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: can polysomnography be avoided? *Thorax* 1995; 50: 972-975.
- Katherine A. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of Sleep Fragmentation on Glucose Metabolism in Normal Subjects. *Chest* 2010; 137: 95-101.
- Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004; 27: 453-458.
- Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea: the importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 740-748.
- Schwartz AR, Thut DC, Brower RG, Gauda EB, Roach D, Permutt S, Smith PL. Modulation of maximal inspiratory airflow by neuromuscular activity: effect of CO₂. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1597-1605.
- Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005; 28: 309-314.
- Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouerakis GI, Klapsinos NC, Siafakas NS, Vardas PE. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004; 25: 1070-1076.
- Stradling JR, Davies RJO. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004; 59: 73-78.
- Strohl KP, Hensley MJ, Hallett M, Saunders NA, Ingram RH Jr. Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans. *J Appl Physiol* 1980; 49: 638-642.
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1(8225):862-865.
- Umlauf MG, Chasens ER. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 403-411.
- Vgontzas AN, Bixler ER, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003; 254: 32-44.
- Welt S, Maurer JT, Hörmann K, Stuck BA. Radiofrequency surgery of the tongue base in the treatment of snoring-a pilot study. *Sleep Breath* 2007; 11: 39-43.
- White SG, Fletcher EC, Miller CC. Acute systemic blood pressure elevation in obstructive and nonobstructive breath hold in primates. *J Appl Physiol* 1995; 79: 324-330.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnoea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.