

OSAS, SINDROME METABOLICA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

FERRARA 22 APRILE 2017 HOTEL IL DUCA D'ESTE

**IL CONCETTO DI RISCHIO GLOBALE NEL PAZIENTE
CON SINDROME METABOLICA/DMT2:
RISCHIO INFETTIVO, RISCHIO
CARDIOVASCOLARE, RISCHIO ONCOLOGICO**

con il Patrocinio di: **AMD EMILIA ROMAGNA** e **SINDO**



Giovanni Sorrenti

Diabetologia & Metabolismo

U.O. di Medicina Interna della Pianura

Ospedale di Bentivoglio - Azienda USL di Bologna

(Direttore: dr. G. Bragagni)



AGENDA

- OSAS E DISTURBI RESPIRATORI DURANTE IL SONNO IN GENERALE
- OSAS , SINDROME METABOLICA E DIABETE
- OSAS E MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO
- OSAS E MALATTIE CARDIOVASCOLARI
- OSAS : QUALI TERAPIE?





OSAS E DISTURBI RESPIRATORI DURANTE IL SONNO IN GENERALE

Sono

- **APNEE E IPOPNEE OSTRUTTIVE O MISTE**
- **APNEE CENTRALI**
- **IPOVENTILAZIONE**
- **RERA** (Respiratory Effort Related Arousal)
- **IPOSSIEMIA ISOLATA**

Il grado di ostruzione delle vie aeree superiori può essere di varia entità dando luogo ad eventi respiratori diversi



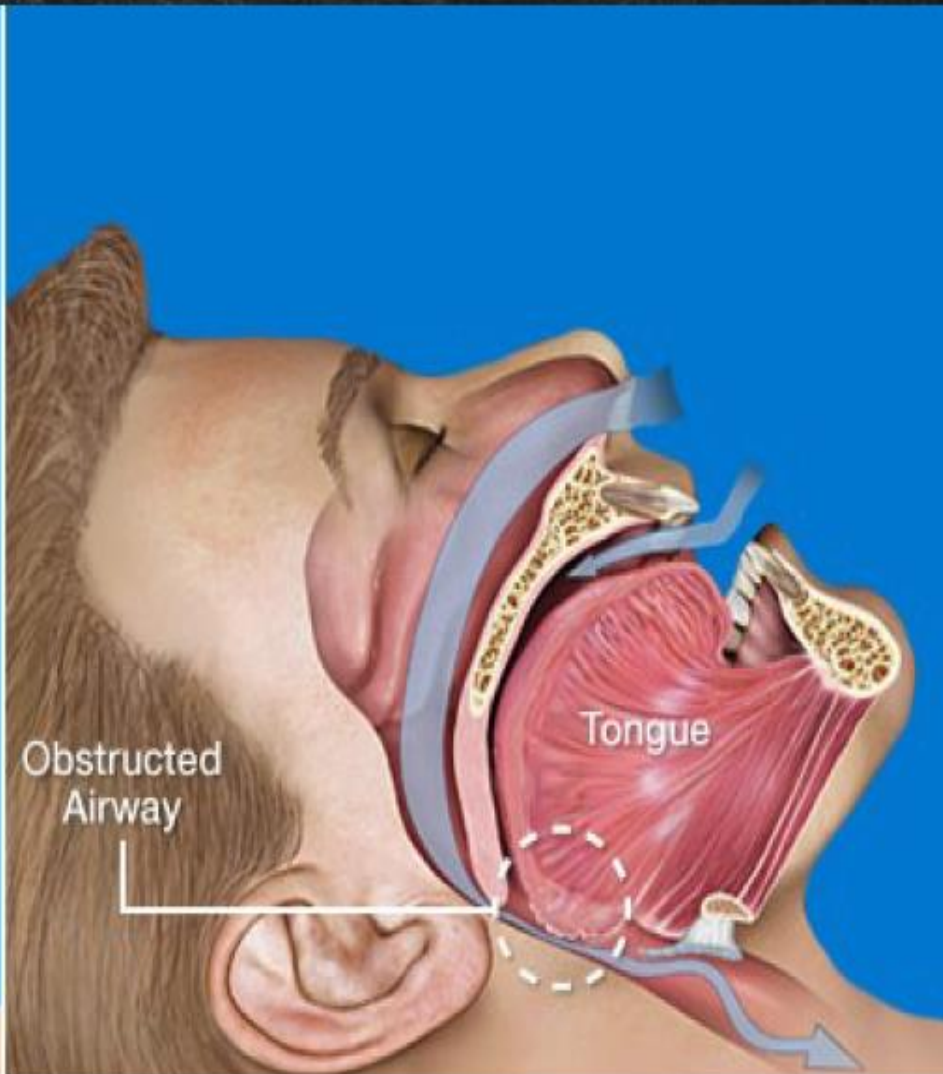
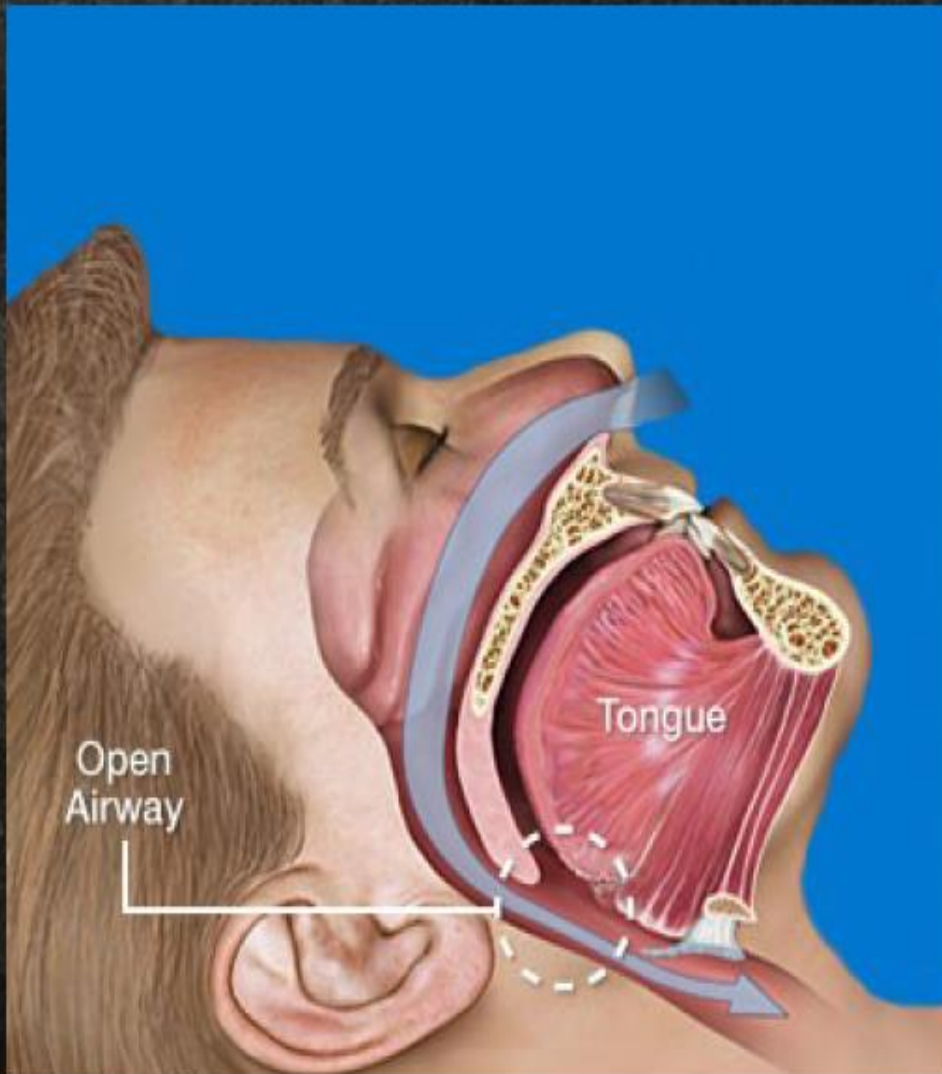
SINONIMI

- OSAS - OSA - SAS
- SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NE
- SINDROME DELLE APNEE NOTTURNE
- SINDROME DELLE APNEE NEL SONNO
- APNEE MORFEICHE
- SINDROME DI PICWICK
- RONCOPATIA
-



Condizione caratterizzata da ripetuti episodi di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno che determinano:

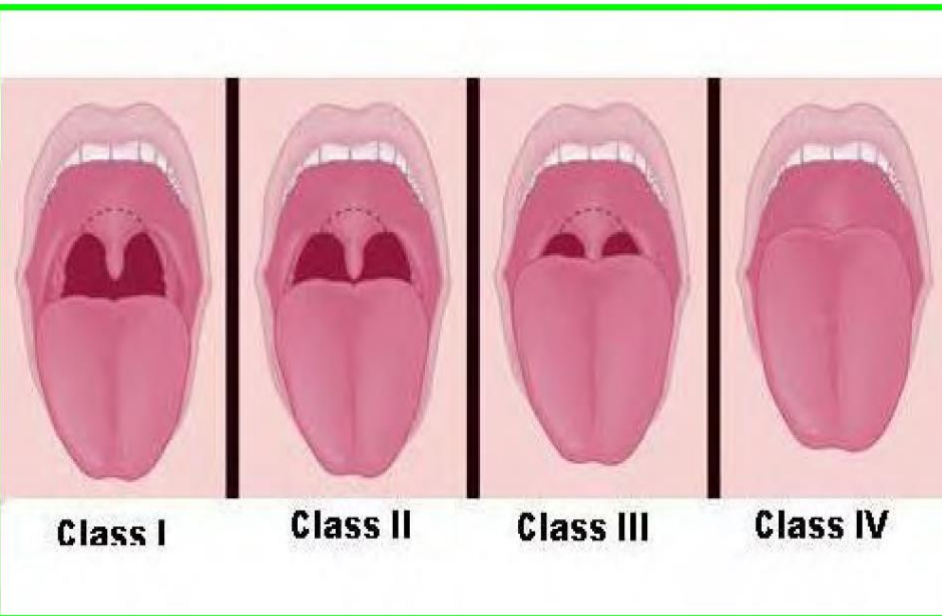
- Riduzione (ipopnea) o assenza (apnea) del flusso aereo oronasale
- Riduzione di O_2 arterioso



Non-Obstructed Airway

Obstructed Airway

Scala di Mallampati



La scala di Mallampati è un indicatore del grado di ostruzione faringea in condizioni basali, in veglia. I soggetti che appartengono alla classe III e IV andranno più facilmente incontro al collassamento delle pareti faringee durante il sonno

Principali fattori di rischio

Fattori di rischio

Obesità

Circonferenza
del collo

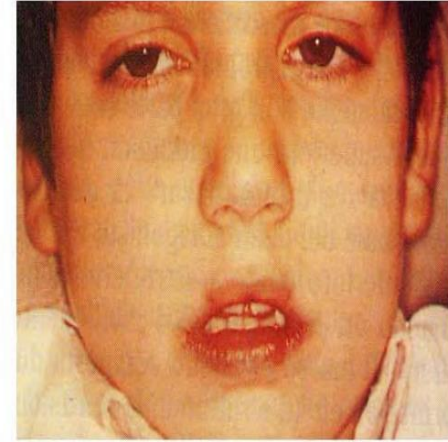
- >43 cm (M)
- >41 cm (F)

Sesso
maschile

Età (40-60 anni)



Micrognazia - retrognazia



Ipertrofia adenotonsillare

ALTRI FATTORI DI RISCHIO

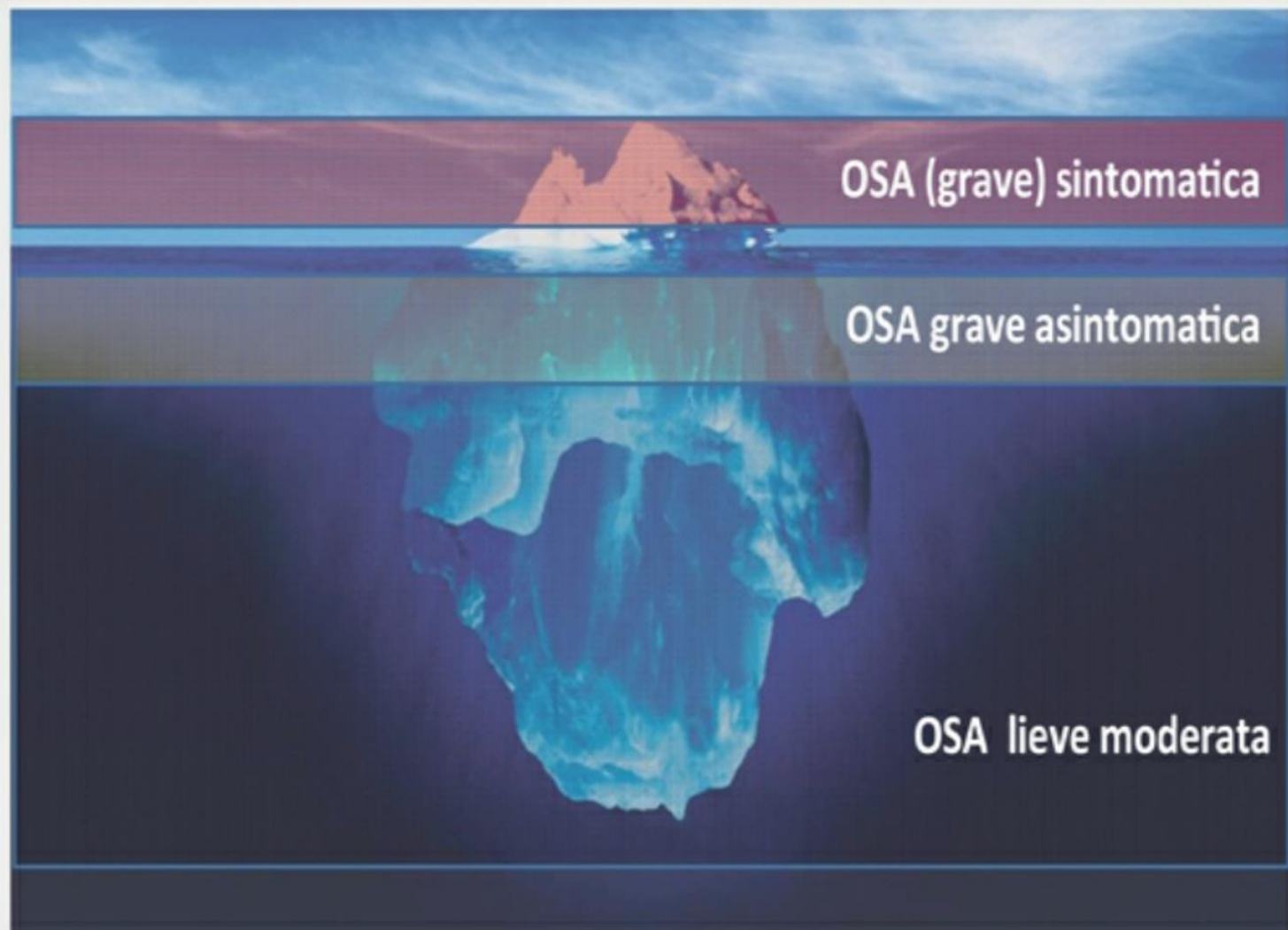
- ✘ Familiarità
- ✘ Ipotiroidismo
- ✘ Acromegalia
- ✘ Fumo
- ✘ Alcool, farmaci
- ✘ ...

La Sindrome delle Apnee Notturne Obstructive Sleep Apnea Syndrome - OSAS

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (**OSAS**) presente nel **4%** dei maschi e nel **2%** delle donne in Europa) è il più comune disturbo organico del sonno e causa eccessiva sonnolenza diurna.

L' **OSAS** è un fattore di rischio per ipertensione, malattia coronarica e scompenso cardiaco e svolge un ruolo nella morte improvvisa cardiovascolare.

Il rischio di malattia cerebrovascolare è più elevato nei pazienti con grave **OSAS** rispetto alla popolazione generale.





OSA (grave) sintomatica

OSA grave asintomatica

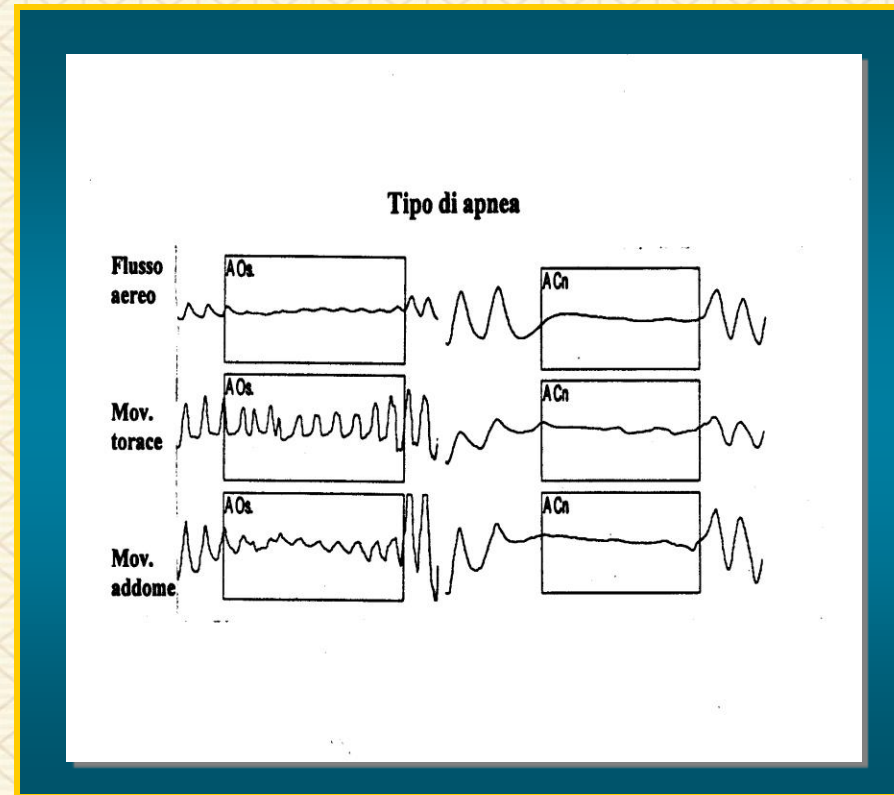
OSA lieve moderata

Apnea

- Assenza di flusso oronasale per almeno 10 sec associata a desaturazione di O₂ uguale/superiore al 4%

-  Ostruttiva: presenza di movimenti toracoaddominali
-  Centrale: assenza di movimenti toracoaddominali

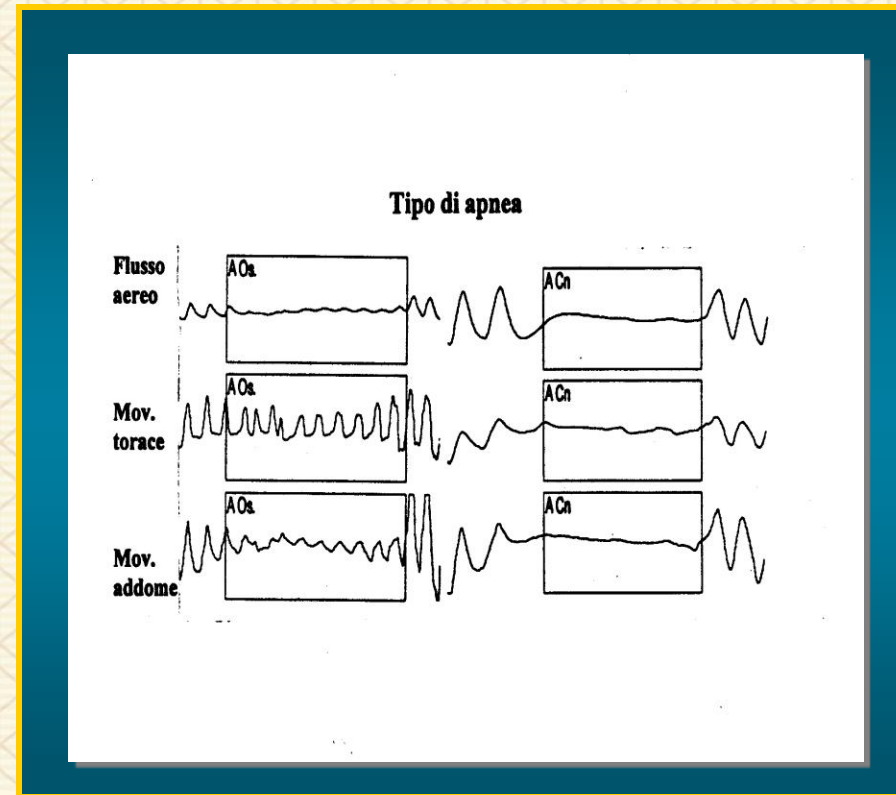
Profilo Polisonnografico delle Apnee Ostruttive e Centrali



Ipopnea

- Riduzione del flusso oronasale superiore al 50% per almeno 10 sec associata a desaturazione di O₂ uguale/superiore al 4%

Profilo Polisonnografico delle Apnee Ostruttive e Centrali





**Indica il numero di apnee/ipopnee
per ora di sonno**

- AHI < 5 soggetto normale**
- AHI > 10 diagnosi di sindrome
dell'apnea del sonno**
- AHI > 30 indicazione assoluta al
trattamento**



- Raccolta dei dati anamnestici e identificazione dei fattori rischio
- Esame obiettivo generale
- Valutazione della funzione cardiorespiratoria
- Valutazione del grado di sonnolenza diurna



Monitoraggio cardiorespiratorio durante il sonno



Anamnesi del paziente e del bed partner nel sospetto OSAS

- **Qualità del sonno:**
- **Condizioni al risveglio**
- **Sonnolenza diurna (Epworth)**
- **Sonnellini diurni (numero, cadenza)**
- **Tipologia lavorativa (turnista)**
- **Nicturia**
- **Modificazioni carattere**
- **Ridotta capacità lavorativa**
- **Involuzione vita sociale**
- **Vita sessuale**

Esame obiettivo del paziente

- **Obesità**
- **Dimensione collo**
- **Malformazioni cranio-facciali**



- **LA DIAGNOSI DI OSAS NON PUÒ PRESCINDERE DA UNA VALUTAZIONE STRUMENTALE PER L'INTERA DURATA DELLA NOTTE**
- **PRIMA DI AVVIARE UN PAZIENTE CON SOSPETTO DI OSAS AL PERCORSO DIAGNOSTICO STRUMENTALE DEBONO ESSERE RICERCATI I SEGUENTI SINTOMI E SEGNI:**

Sintomi Notturni

- ✦ Russamento intenso
- ✦ Sonno non riposante
- ✦ Apnee riferite dal partner
- ✦ Ripetuti risvegli con sensazione di soffocamento (choking)
- ✦ Nicturia



Sintomi Diurni

- ✦ Eccessiva sonnolenza diurna
- ✦ Cefalea (mattutina), Astenia
- ✦ Riduzione memoria, difficoltà di concentrazione, rallentamento tempi di reazione, decadimento funzioni psicocognitive
- ✦ Depressione, irritabilità
- ✦ Disfunzione erettile, riduzione della libido





Segni

- **BMI >29**
- **Circonferenza collo >43 cm (M) o 41 cm (F)**
- **Dismorfismi cranio-facciali ed anomalie oro-faringee (tutte quelle situazioni anatomiche che determinano una riduzione del calibro delle prime vie aeree)**



- **Russamento abituale** e persistente da solo o con altri sintomi o segni
- **Almeno 2 degli altri sintomi**, diversi dal russamento abituale e persistente (pause respiratorie + risvegli con soffocamento o pause respiratorie + sonnolenza diurna o risvegli con soffocamento + sonnolenza diurna)
- La presenza di **un sintomo diverso** dal russamento abituale e persistente + **almeno 2 segni**
- La presenza di **un sintomo** diverso dal russamento abituale e persistente + **almeno un segno** in soggetti in cui il **russamento non è accertabile** (il paziente dorme solo)

LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE IN SONNO - OSAS

Questionario STOP-BANG

Russamento

Russi più rumorosamente del parlare o abbastanza da essere udito attraverso una porta chiusa? Si - no

Stanchezza

Ritieni di essere stanco o affaticato oppure sonnolento durante il giorno? Si - no

Osservazione del sonno

Qualcuno ha osservato un arresto del respiro (pausa respiratoria) durante il tuo sonno? Si - no

Pressione arteriosa

Sei in terapia per ipertensione arteriosa? Si - no

Indice di Massa Corporea (Body Mass Index - B.M.I. *)

Hai un B.M.I. maggiore di 35? Si - no

Età

Hai più di 50 anni? Si - no

Circonferenza del collo

Hai una circonferenza del collo maggiore di 40 cm? Si - no

Genere

Sei maschio? Si - no

ALTO RISCHIO DI OSAS: rispondendo SI a 3 o più domande

BASSO RISCHIO DI OSAS: rispondendo SI a meno di 3 domande

SPECIAL ARTICLES

Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline

Vishesh K. Kapur, MD, MPH¹; Dennis H. Auckley, MD²; Susmita Chowdhuri, MD³; David C. Kuhlmann, MD⁴; Reena Mehra, MD, MS⁵; Kannan Ramar, MBBS, MD⁶; Christopher G. Harrod, MS⁷

¹University of Washington, Seattle, WA; ²MetroHealth Medical Center and Case Western Reserve University, Cleveland, OH; ³John D. Dingell VA Medical Center and Wayne State University, Detroit, MI; ⁴Bothwell Regional Health Center, Sedalia, MO; ⁵Cleveland Clinic, Cleveland, OH; ⁶Mayo Clinic, Rochester, MN; ⁷American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL

Introduction: This guideline establishes clinical practice recommendations for the diagnosis of obstructive sleep apnea (OSA) in adults and is intended for use in conjunction with other American Academy of Sleep Medicine (AASM) guidelines on the evaluation and treatment of sleep-disordered breathing in adults.

Methods: The AASM commissioned a task force of experts in sleep medicine. A systematic review was conducted to identify studies, and the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) process was used to assess the evidence. The task force developed recommendations and assigned strengths based on the quality of evidence, the balance of benefits and harms, patient values and preferences, and resource use. In addition, the task force adopted foundational recommendations from prior guidelines as "good practice statements", that establish the basis for appropriate and effective diagnosis of OSA. The AASM Board of Directors approved the final recommendations.

Recommendations: The following recommendations are intended as a guide for clinicians diagnosing OSA in adults. Under GRADE, a STRONG recommendation is one that clinicians should follow under most circumstances. A WEAK recommendation reflects a lower degree of certainty regarding the outcome and appropriateness of the patient-care strategy for all patients. The ultimate judgment regarding propriety of any specific care must be made by the clinician in light of the individual circumstances presented by the patient, available diagnostic tools, accessible treatment options, and resources.

Good Practice Statements:

Diagnostic testing for OSA should be performed in conjunction with a comprehensive sleep evaluation and adequate follow-up.

Polysomnography is the standard diagnostic test for the diagnosis of OSA in adult patients in whom there is a concern for OSA based on a comprehensive sleep evaluation.

Recommendations:

1. We recommend that clinical tools, questionnaires and prediction algorithms not be used to diagnose OSA in adults, in the absence of polysomnography or home sleep apnea testing. (STRONG)
2. We recommend that polysomnography, or home sleep apnea testing with a technically adequate device, be used for the diagnosis of OSA in uncomplicated adult patients presenting with signs and symptoms that indicate an increased risk of moderate to severe OSA. (STRONG)
3. We recommend that if a single home sleep apnea test is negative, inconclusive, or technically inadequate, polysomnography be performed for the diagnosis of OSA. (STRONG)
4. We recommend that polysomnography, rather than home sleep apnea testing, be used for the diagnosis of OSA in patients with significant cardiorespiratory disease, potential respiratory muscle weakness due to neuromuscular condition, awake hypoventilation or suspicion of sleep related hypoventilation, chronic opioid medication use, history of stroke or severe insomnia. (STRONG)
5. We suggest that, if clinically appropriate, a split-night diagnostic protocol, rather than a full-night diagnostic protocol for polysomnography be used for the diagnosis of OSA. (WEAK)
6. We suggest that when the initial polysomnogram is negative and clinical suspicion for OSA remains, a second polysomnogram be considered for the diagnosis of OSA. (WEAK)

Keywords: obstructive sleep apnea, diagnosis, polysomnography, home sleep testing

Citation: Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479–504.

LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE IN SONNO - OSAS

La Polisonnografia (PSG) è il monitoraggio di molteplici parametri fisiologici nel Sonno, e rappresenta l'attuale **GOLD STANDARD** diagnostico per lo studio e la classificazione dei Disturbi del Sonno, in particolare per la sindrome delle Apnee Notturne.

La PSG implica una notte di sonno in laboratorio o al proprio domicilio, durante la quale sono registrati diversi segnali neurofisiologici e cardiorespiratori.

1. movimenti oculari rapidi,
2. elettroencefalogramma per rilevare le fasi del Sonno ed i risvegli,
3. il movimento di torace e addome per la dinamica respiratoria,
4. l' elettrocardiogramma,
5. l' elettromiogramma degli arti inferiori e del massetere,
6. l' ossimetria,
7. Il flusso aereo oro-nasale (termistore o cannula).

Monitor del sonno portatili vengono utilizzati negli ospedali, nei centri di sonno o a domicilio.

WORK UP DI UN PAZIENTE CON OSAS

Associati ad uno Studio diagnostico Polisonnografico

1. Esami di laboratorio ***
2. Test di sonnolenza o di predittività per OSAS (ESS, Stop Bang, Berlin)
3. ECG, Ecocardiografia
4. TC torace HR (Rx torace in 2 p.)
5. Rx cranio per cefalometria
6. RM Maxillo facciale
7. Fibro - Rinolaringoscopia
8. Sleep Endoscopy
9. Ecografia addome completo
10. Emogasanalisi
11. Spirometria con eventuale test del cammino (6mWT)
12. Videat Neurologico con eventuale EEG basale
13. Ecocolor-doppler vasi epiaortici e dell'Aorta addominale
14. Test Neurocognitivi



OSAS , SINDROME METABOLICA E DIABETE

OBESITA' E DISORDINI METABOLICI IN OSA



".....e nella casetta stava un ragazzo grasso e dalla faccia rossa, in uno stato di sonnolenza".

Sir. Charles Dickens

"The Posthumous Papers of the Pickwick Club"

I primi cinquant'anni della sindrome di Pickwick, tutto merito di un full d'assi al poker

Francesco Sgambato

"...e a cassetta sedeva, in uno stato di profonda sonnolenza, un ragazzo grasso e rubicondo, che un arguto osservatore avrebbe subito riconosciuto pel dispensiere ufficiale del contenuto della canestra..." (Capitolo IV, pag. 30).

Questa è la prima descrizione che lo scrittore Charles Dickens (1812-1870) fa del suo simpaticissimo ed indimenticabile personaggio Joe, il ragazzo, "meravigliosamente grasso" o "amabile individuo paffuto", che consuma grandi quantità di cibo e ripetutamente cade addormentato in qualsiasi situazione ed a qualsiasi ora del giorno, finanche durante una cerimonia militare con simulazione di una battaglia con ripetuti colpi d'arma da fuoco: "Tutti erano eccitati, meno il ragazzo grasso, il quale se la dormiva saporitamente come se il tuonar del cannone fosse stata la sua ninna-nanna", "Maledetto ragazzo, s'è addormentato di nuovo. Fatemi la finezza di pizzicarlo, signore: alla gamba, sapete; non c'è altro per destarlo: così, grazie!" (Capitolo IV, pag. 30).

L'unica vera preoccupazione di Joe era procurarsi cibo da mettere sotto i denti ma, talvolta, si addormentava anche durante i pasti: "Il ragazzo grasso si scosse, aprì gli occhi, ingoiò il pezzo di pasticcio che teneva in bocca nel punto che s'era addormito, e lentamente eseguì gli ordini del padrone, contemplando con aria cupida e molle i rimasugli del banchetto nel levare i piatti e rimetterli nella canestra. (Capitolo IV, pag. 33). Egli era fattorino e persona di servizio di Mr Wardle, amico di Samuel Pickwick, protagonista principale e fondatore del Club Pickwick, circolo di gentiluomini, presieduto appunto dal Sig. Pickwick, il quale andando in giro per l'Inghilterra dell'Ottocento, riportava

su di un diario tutti i fatti e le note di costume più interessanti, che lo vedevano testimone diretto.

"I quaderni postumi del Club Pickwick" ("The Posthumous Papers of the Pickwick Club" (più noti come "The Pickwick Papers") furono la prima novella che Charles Dickens pubblicò a dispense nel 1837, quando aveva 25 anni, prima di raccoglierla in un unico volume (Figura 1, 2) [1].

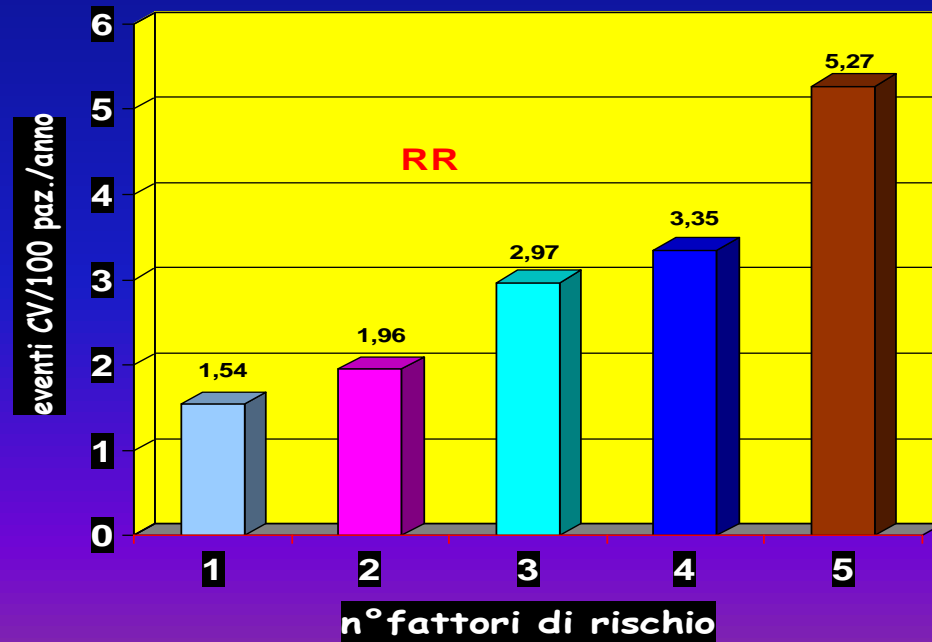
Quelle vicende, narrate a puntate in maniera così arguta per l'epoca, ebbero un grandissimo successo di pubblico (fenomeno letterario di quell'anno) e divennero argomento di opere teatrali e della curiosità generale. I personaggi erano tutti caratterizzati molto bene, in maniera signorilmente umoristica,



Figura 1

Sindrome Metabolica: Definizione

Cluster di fattori di rischio emodinamici e metabolici tradizionali e non tradizionali (emergenti),
che associati aumentano
il rischio di diabete tipo 2 e di eventi cardiovascolari



Danno
logaritmico



ELSEVIER

SLEEP
MEDICINE
reviews

www.elsevier.com/locate/smr

THEORETICAL REVIEW

Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome

Alexandros N. Vgontzas^{a,*}, Edward O. Bixler^a, George P. Chrousos^b

^a*Department of Psychiatry H073, Penn State College of Medicine, 500 University Drive, Hershey, PA 17033, USA*

^b*Pediatric and Reproductive Endocrinology Branch, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA*

A.N. Vgontzas et al.

In conclusion, accumulating evidence provides support to our model of the bidirectional, feed forward, pernicious association between sleep apnea, sleepiness, inflammation, and insulin resistance, all promoting atherosclerosis and cardiovascular disease.

Sleep Loss and Cardiovascular Disease

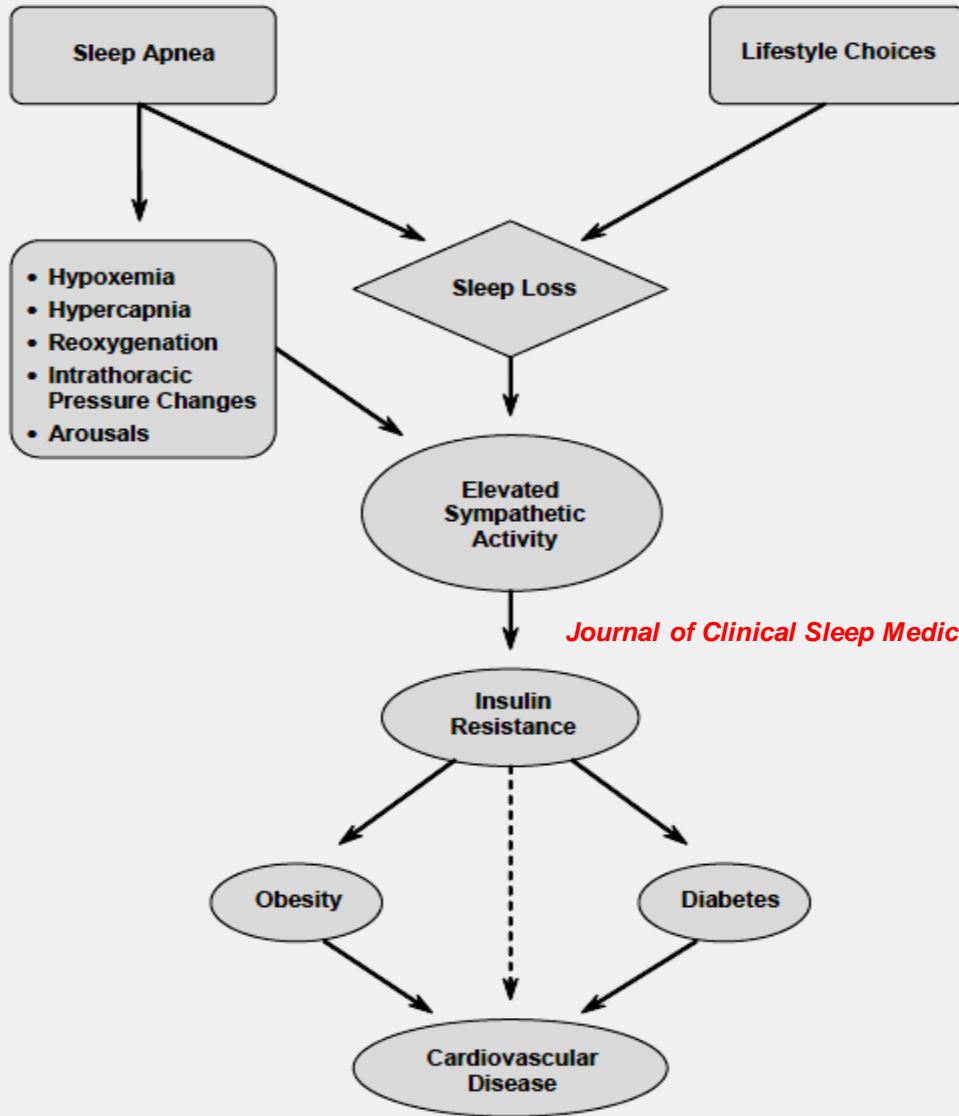


Figure 1—Proposed pathway linking sleep loss to cardiovascular disease. Of note, obesity triggers the onset of sleep apnea in a significant number of cases.

Association of Sleep Apnea with Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease

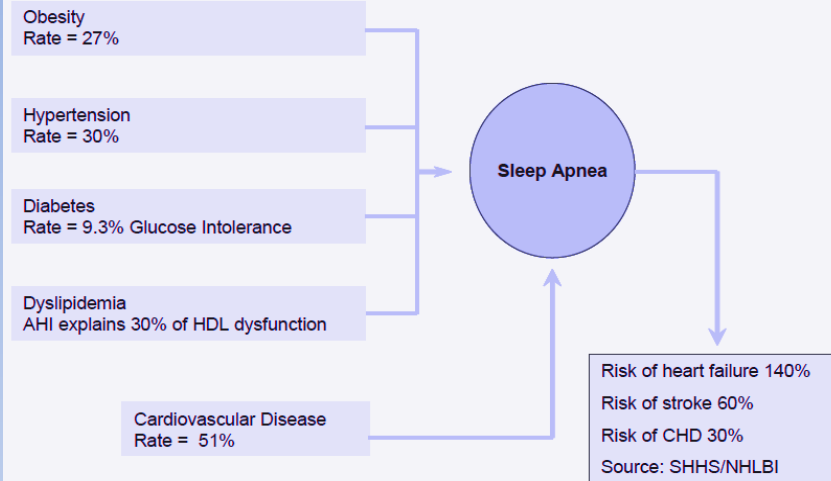
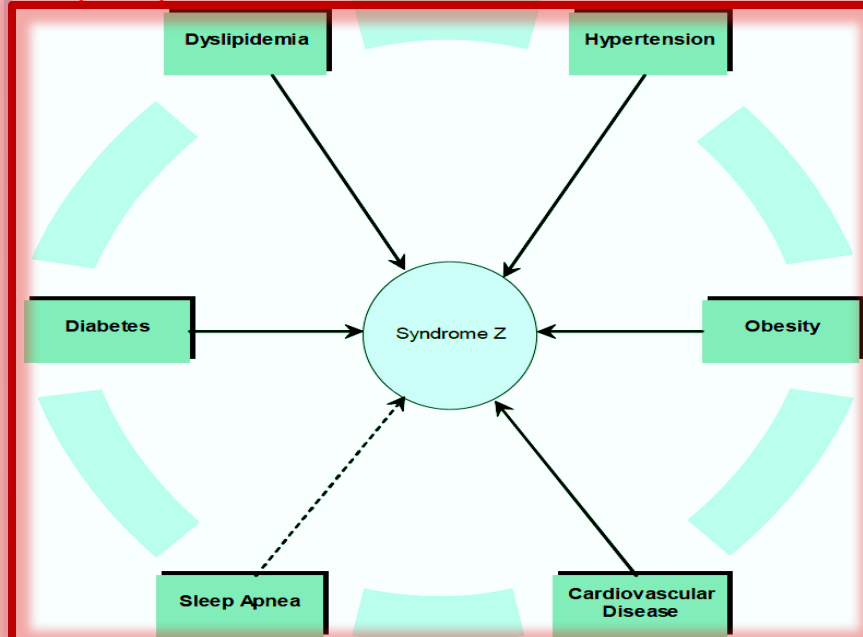



Figure 2—Prevalence of metabolic syndrome components and cardiovascular disease among patients with a diagnosis of sleep apnea; risks of cardiovascular disease for patients with sleep apnea are also indicated.

Journal of Clinical Sleep Medicine, Vol. 4, No. 3, 2008



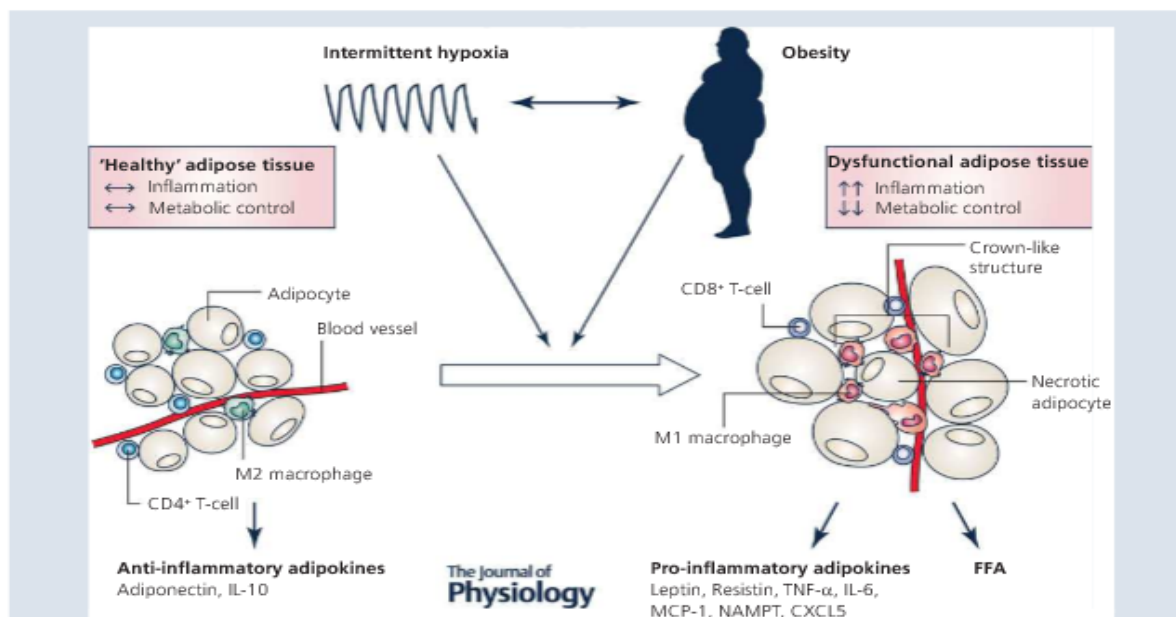
SYMPOSIUM REVIEW

Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction

Silke Ryan^{1,2} 

¹Pulmonary and Sleep Disorders Unit, St Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland

²School of Medicine, University College Dublin, Ireland



Abstract Obstructive sleep apnoea (OSA) is a highly prevalent condition and recognized as a major public health burden conveying a significant risk of cardiometabolic diseases and mortality. Type 2 diabetes (T2D), insulin resistance (IR) and glucose tolerance are common in subjects with OSA and this association is at least in part independent of the effects of obesity. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the treatment of choice for the majority of patients with OSA but the benefit of CPAP on glycaemic health is uncertain. Thus, a greater understanding of the mechanisms by which OSA leads to metabolic dysfunction might identify novel therapeutic

Predictors of Obstructive Sleep Apnea Risk among Blacks with Metabolic Syndrome

Rogers A¹, Ravenell J¹, Donat M², Sexias A¹, Ogedegbe C⁴, McFarlane SI³, and Jean-Louis G*¹

¹Center for Healthful Behavior Change (CHBC), Division of Health and Behavior, Department of Population Health, New York University Medical Center, New York, USA

²Department of Family Medicine, SUNY Downstate Medical Center, New York, USA

³Division of Endocrinology, Department of Medicine, State University of New York-Downstate Medical Center, Brooklyn, USA

Published Date: May 27, 2015

Abstract

Introduction: Identification of risk factors for obstructive sleep apnea (OSA) is important to enable comprehensive intervention to reduce OSA-related cardiovascular disease (CVD). The metabolic syndrome outcome study (MetSO) provides a unique opportunity to address these factors. This study investigated risk of OSA among blacks with metabolic syndrome.

Methods: The present study utilized data from MetSO, an NIH-funded cohort study of blacks with metabolic syndrome. A total of 1,035 patients provided data for the analysis. These included sociodemographic factors, health risks, and medical history. Physician-diagnosed conditions were obtained using an electronic medical record system (Allscripts, Sunrise Enterprise). Patients were diagnosed with metabolic syndrome using criteria articulated in the joint interim statement for harmonizing the metabolic syndrome. Patients with a score ≥ 6 on the Apnea Risk Evaluation System (ARES) questionnaire were considered at risk for OSA. Obesity is defined by body mass index ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

Results: Of the 1,035 patients screened in the MetSO cohort, 48.9% were at high risk for OSA. Using multivariate-adjusted logistic regression analysis, we observed that obesity was the strongest predictor of OSA risk ($OR=1.59$, $95\%CI=1.24-2.04$, $p<0.0001$). This finding remained significant even after adjustment for known covariates including blood pressure, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, and glucose levels ($OR=1.44$, $95\%CI=1.11-1.86$, $p<0.001$).

Conclusion: Blacks in the MetSO cohort are at greater OSA risk, relative to the adult population in developed countries. Consistent with previous observations, obesity proved the strongest independent predictor of OSA risk among blacks with metabolic syndrome.

Keywords: Obstructive sleep apnea; Metabolic syndrome; Obesity; Blacks

REVIEW

Open Access

The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms

Anne Briançon-Marjollet^{1,2}, Martin Weissenstein³, Marion Henri^{1,2}, Amandine Thomas^{1,2}, Diane Godin-Ribuot^{1,2†} and Jan Polak^{3,4,5*†}

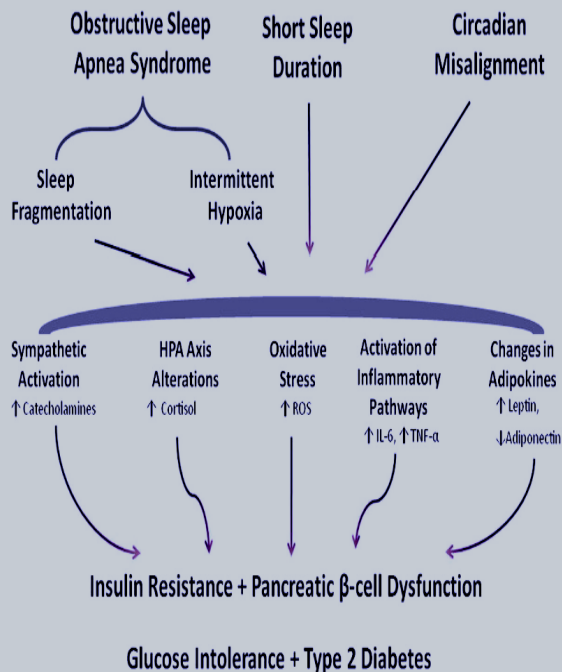


Figure 1 Metabolic pathways linking sleep disorders with the development of Type 2 diabetes. HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal axis), ROS (reactive oxygen species), IL-6 (Interleukin-6), TNF-α (tumor necrosis factor-α).

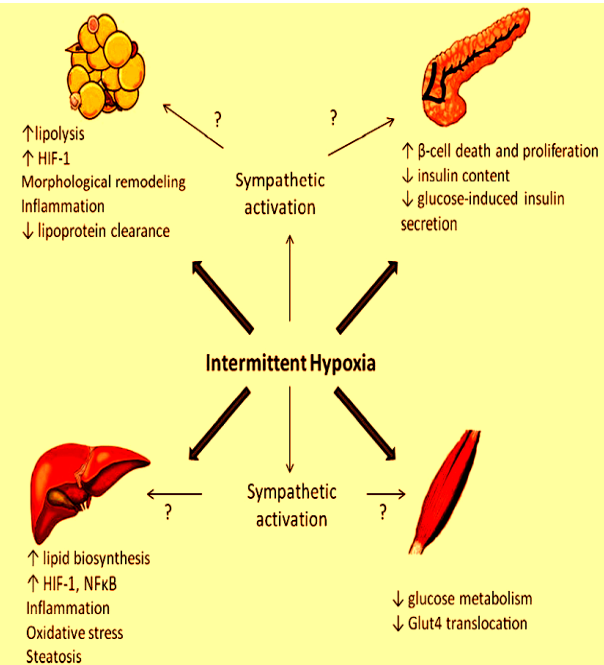


Figure 2 Mechanisms linking intermittent hypoxia to impaired glucose metabolism. Intermittent hypoxia acts on pancreatic insulin production and secretion as well as on insulin target organs such as adipose tissue, liver and skeletal muscle. These combined effects induce impaired glucose tolerance, insulin resistance and dyslipidemia. Intermittent hypoxia effects may be direct and/or mediated through the activation of the sympathetic nervous system. HIF-1α (hypoxia inducible factor 1-alpha), NF-κB (nuclear factor-κB), GLUT4 (glucose transporter type 4).

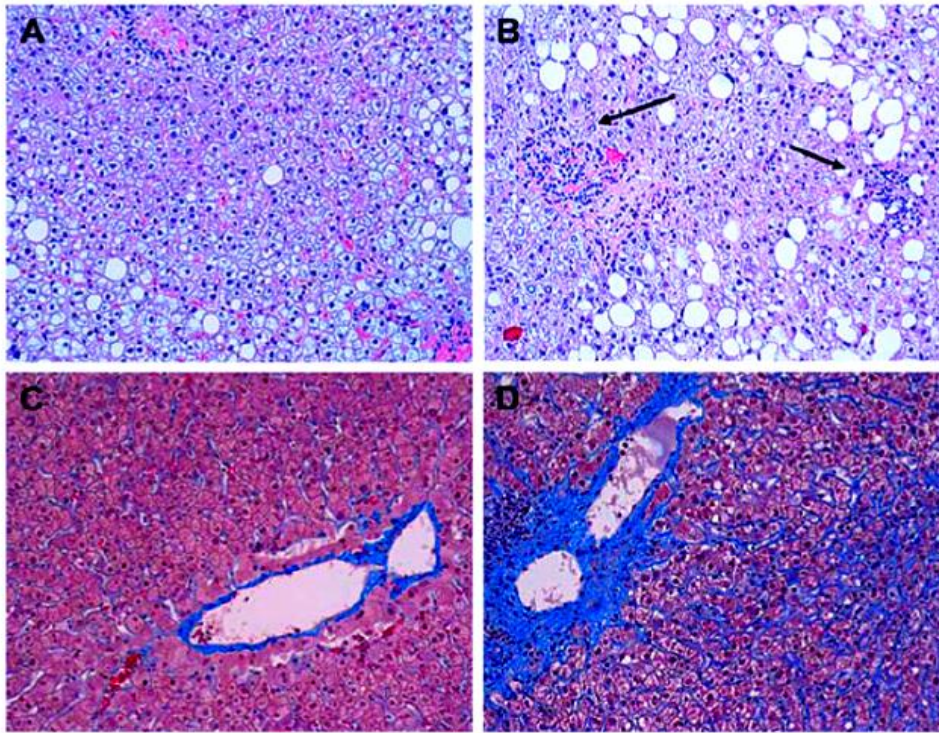


Figure 2. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Severely Obese Individuals According to the Presence or Absence of OSA

(A) Representative image of the liver without inflammation in a subject without OSA. Macrovesicular hepatic steatosis is evident, but inflammation is absent (hematoxylin-eosin; original magnification $\times 100$). **(B)** Representative image of the liver in a subject with OSA and severe nocturnal oxyhemoglobin desaturation. Macrovesicular hepatic steatosis is evident, and lobular inflammation is present (arrows) (hematoxylin-eosin; original magnification $\times 100$). **(C)** Representative image of liver without pericellular fibrosis in an individual without OSA (Masson trichrome; original magnification $\times 100$). **(D)** Representative image of liver in a subject with OSA and severe nocturnal oxyhemoglobin desaturation. Prominent pericellular perisinusoidal fibrosis is present. Collagen depositions are stained blue and have a chicken-wire appearance (Masson trichrome; original magnification $\times 100$). Reprinted with permission from Polotsky et al. (43). Abbreviation as

Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome
Luciano F. Drager, MD, PhD*, **Sônia M. Togeiro, MD, PhD†**, **Vsevolod Y. Polotsky, MD, PhD‡**, and **Geraldo Lorenzi-Filho, MD, PhD***

*Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil †Disciplina de Medicina e Biologia do Sono, Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil ‡Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

J Am Coll Cardiol. 2013 August 13; 62(7): 569–576.

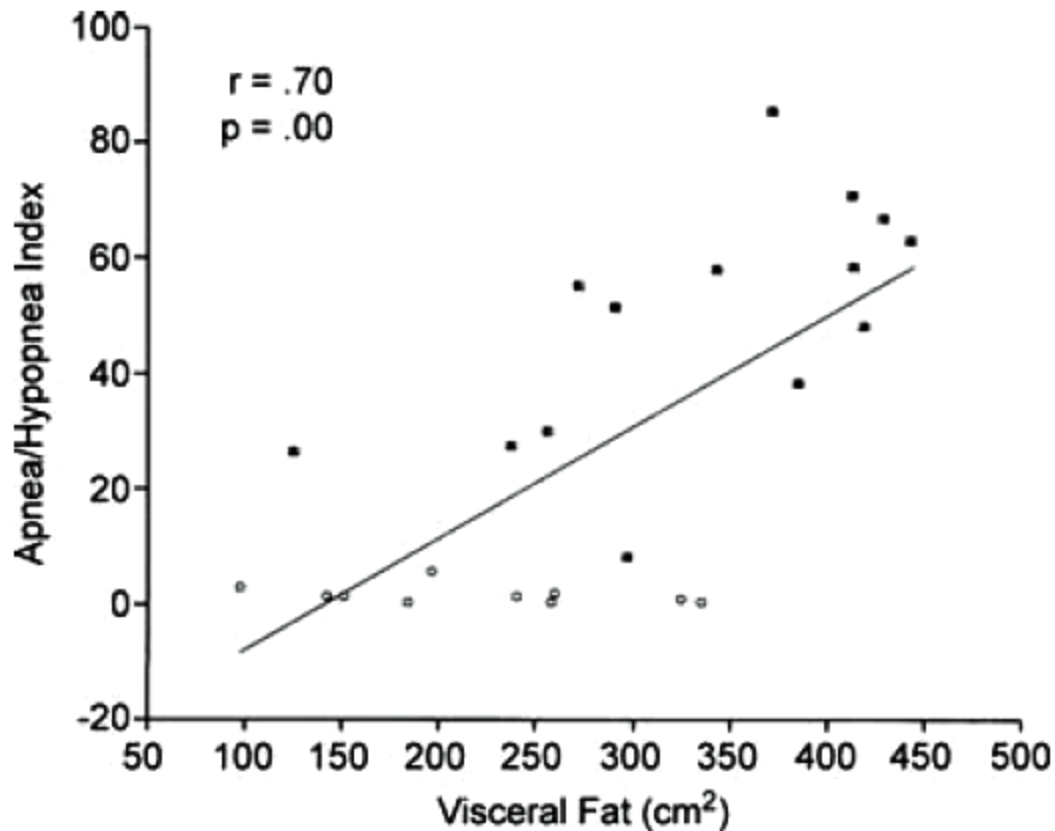
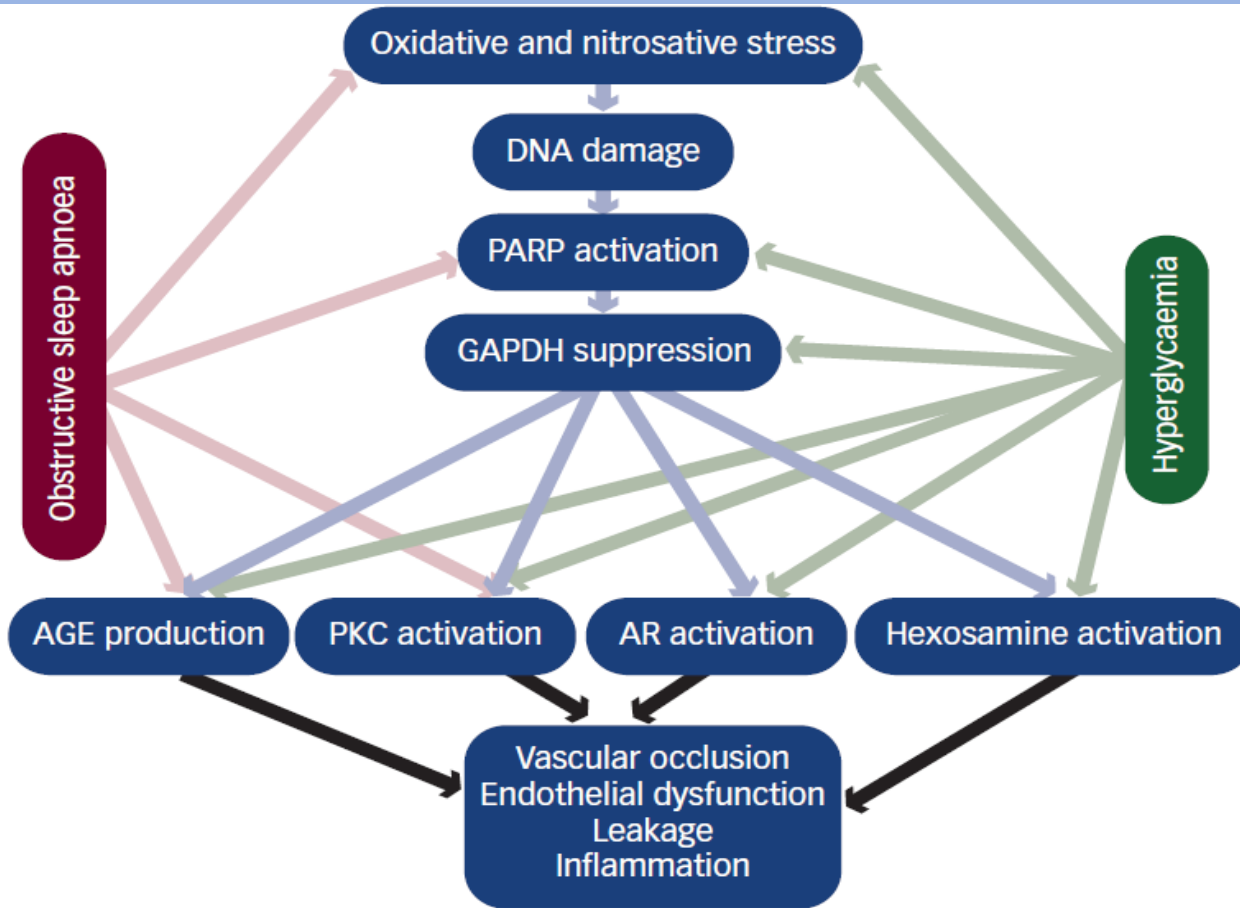


Figure 1. Correlation between visceral fat accumulation (measured by computed tomography) and OSA severity (apnoea/hypopnoea index, AHI)

■, OSA; ○, obese controls. Indices of OSA were positively correlated with visceral fat, but not with BMI or total or subcutaneous fat.

Adapted and reproduced from Vgontzas *et al.* (2000), copyright 2000, The Endocrine Society.



Obstructive Sleep Apnoea and Type 2 Diabetes

Abd A Tahrani¹ and Asad Ali²

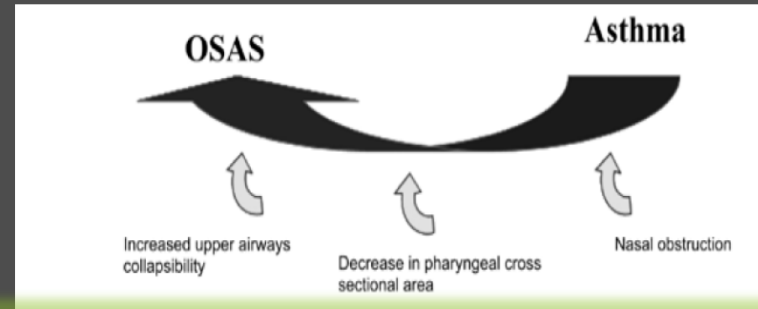
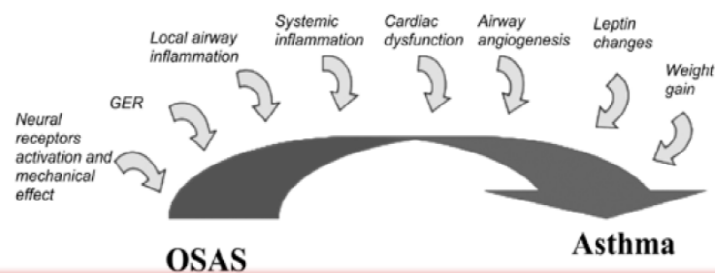
1. NIHR Clinician Scientist, Centre of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Birmingham and Honorary Consultant Physician, Department of Diabetes and Endocrinology, Heart of England NHS Foundation Trust, Birmingham, UK; 2. Consultant Respiratory Physician, Department of Respiratory Medicine, University Hospital of Coventry and Warwickshire, Coventry, UK

European Endocrinology,
2014;10(1):43– 50

The figure shows the possible mechanisms in which hyperglycaemia can result in microvascular complications and the potential mechanisms in which obstructive sleep apnoea (OSA) can contribute to the development of microvascular complications in diabetes. Both OSA and hyperglycaemia share similar molecular mechanisms including oxidative stress, protein kinase C (PKC) activation and advanced glycation end product (AGE) production. Our own work has shown that patients with OSA and type 2 diabetes have increased oxidative and nitrosative stress and impaired microvascular complications compared with patients with type 2 diabetes only¹⁰⁷ and that patients with OSA and type 2 diabetes have poly ADP ribose polymerase (PARP) activation compared with patients without type 2 diabetes (unpublished data). AR = aldose reductase; GAPDH = glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase.



OSAS E MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO



Riflessi neuromeccanici: l'aumentato tono vagale indotto dagli episodi apnoici può rappresentare un trigger per asma notturna, l'ipossia può aumentare l'iperreattività bronchiale, la stimolazione meccanica e la flogosi delle alte vie aeree indotta dall'OSAS possono stimolare riflessi broncostrittori. L'aumentata pressione negativa intratoracica sviluppata durante le apnee può aumentare il volume ematico capillare polmonare con riduzione dei volumi polmonari e peggioramento della broncostrizione notturna e asma notturna.

Reflusso Gastroesofageo GER: i pazienti con OSAS hanno aumentata prevalenza di GER. Il reflusso acido durante il sonno rappresenta un trigger per broncostrizione e asma notturna sia tramite riflessi vagali indotti dalla presenza di materiale gastrico acido in esofago, sia tramite episodi di microaspirazione di materiale gastrico.

Aumento ponderale: OSAS induce insulino resistenza e può determinare aumento ponderale anche attraverso la sonnolenza e la riduzione dell'attività fisica. L'obesità di per se rappresenta un fattore di rischio per asma e contribuisce a peggiorarne il controllo. Obesità e OSAS determinano aumento della Leptina con azione proinfiammatoria

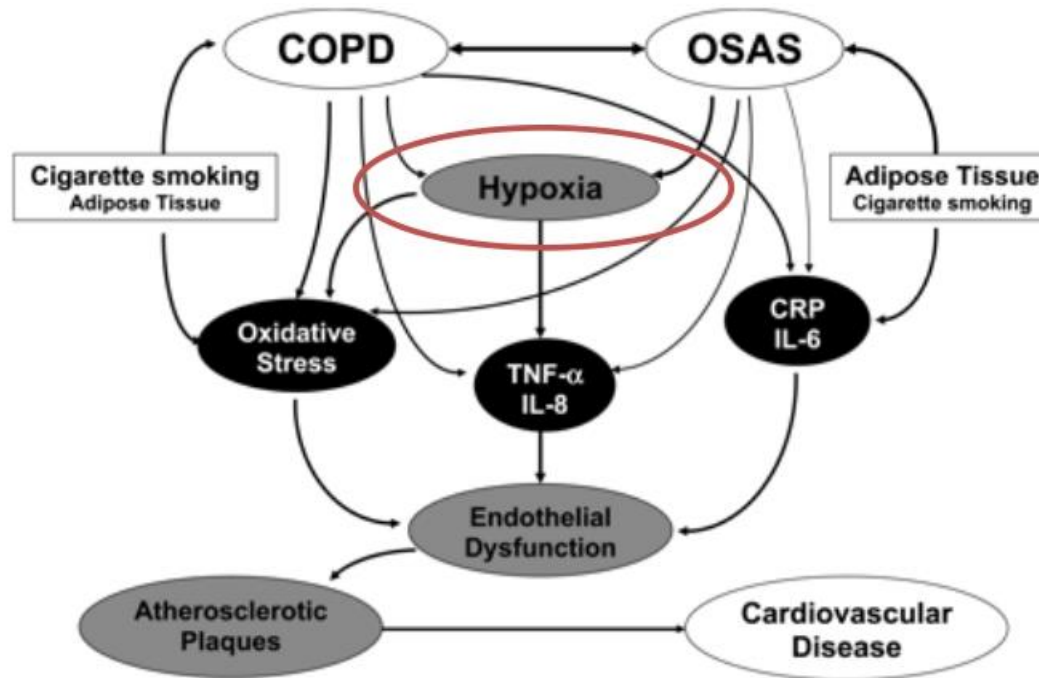
Infiammazione locale e sistemica: causata dai ripetuti traumi meccanici a carico della mucosa delle alte vie aeree e dallo stress ossidativo sistemico indotto anche dalle desaturazioni con rilascio locale e sistemico di citochine e mediatori proinfiammatori. OSAS determina aumento di Leptina, VEGF, CRP, TNFa, NO esalato, neutrofilia dell'espettorato, Cys LTR, IL-6, Pentano, Bradikinina, VIP, etc.

L'infiammazione cronica indotta da asma e rinite a livello della mucosa delle vie aeree può determinare una riduzione dei diametri delle alte vie aeree e aumentare la loro collassabilità

- Gli episodi broncostruttivi possono indurre una riduzione dei diametri inspiratori ed espiratori delle vie aeree superiori
- La deprivazione e frammentazione del sonno esacerbata dai sintomi asmatici e rinitici può aumentare la collassabilità delle alte vie aeree.
- Terapie steroidee soprattutto sistemiche possono determinare un aumento della collassabilità e una riduzione dei diametri a livello faringeo

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea Overlaps in Pathophysiology, Systemic Inflammation, and Cardiovascular Disease

Walter T. McNicholas



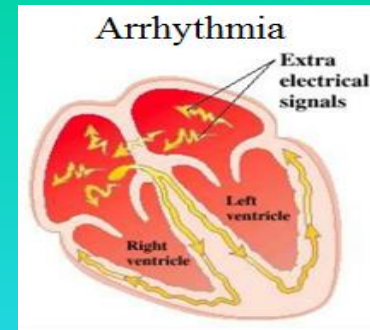
L'ASSOCIAZIONE OSAS E BPCO - OVERLAP SYNDROME -
RISPETTO ALL'OSAS COMPORTA:

SIGNIFICATIVA RIDUZIONE DELLA PaO₂

"" "" AUMENTO DELLA PaCO₂

"" "" AUMENTO DELLA PRESS. POLMONARE

"" "" MAGGIORE DESATURAZIONE NOTTURNA
MINORE SLEEP EFFICIENCY
MINORE % DI SONNO REM



OSAS E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

The New England
Journal of Medicine

Copyright © 2005, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 33

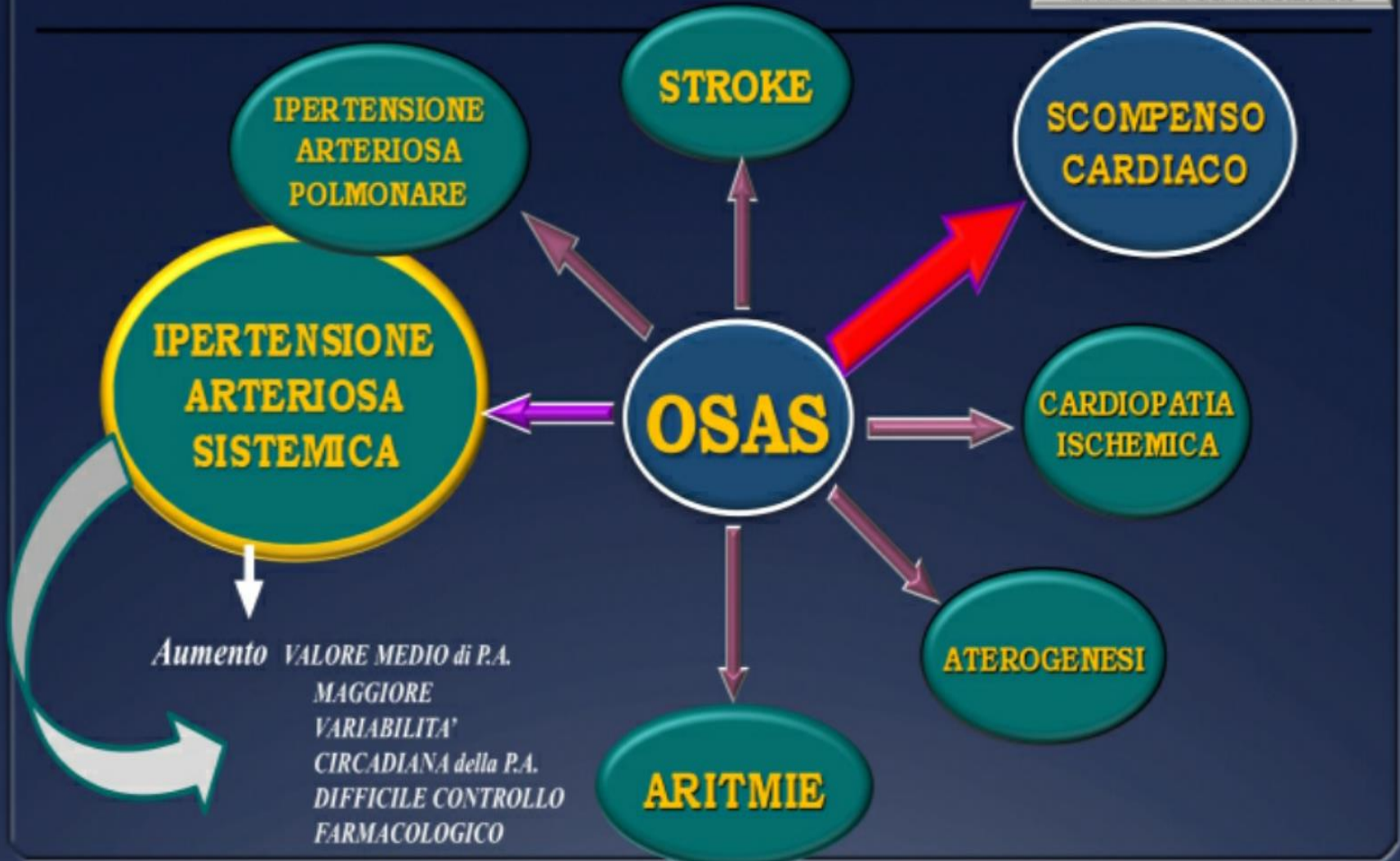
NOV 11, 2005

NUMBER 45



PROSPECTIVE STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN SLEEP DISORDERED
BREATHING AND HYPERTENSION

DOI: 10.1056/NEJMoa052200



Resistant Hypertension

- Resistant or refractory HTN is a condition where therapeutic plan including attention to lifestyle measures and prescription of at least three drugs at adequate doses has failed to lower systolic and diastolic pressure to the targeted values
- 5-18% of the hypertensive population in an HT clinic.
- Patients with resistant hypertension are at greater risk for stroke, renal insufficiency and co-morbid cardiovascular events.

60%
Ipertensione
arteriosa
sistemica

40%
Coronaropatia
Scompenso
Aritmie

OSAS

30%
Cerebropatia
Vascolare

50%
Sindrome
Metabolica



Rilevanza clinica dei fenomeni pressori nelle 24 ore

Pressione notturna più alta

Minore Δ giorno/notte

Eccessivo aumento pressorio mattutino

Aumento della variabilità pressoria

Picchi pressori eccessivi/numerosi

Danno d'organo

Rischio cardiovascolare

Progressione a nefropatia diabetica

Associazione con un picco mattutino degli eventi cardiovascolari

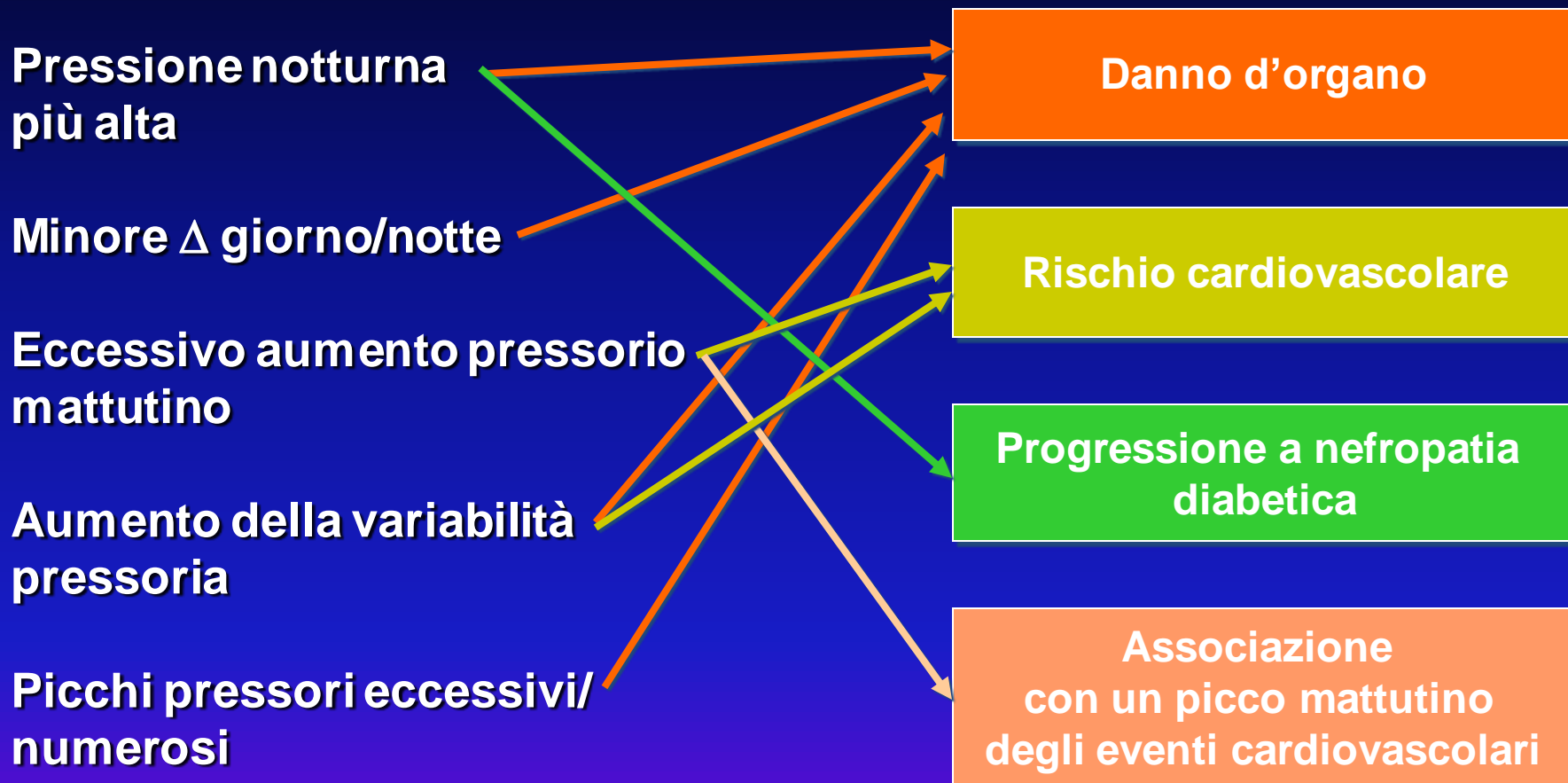
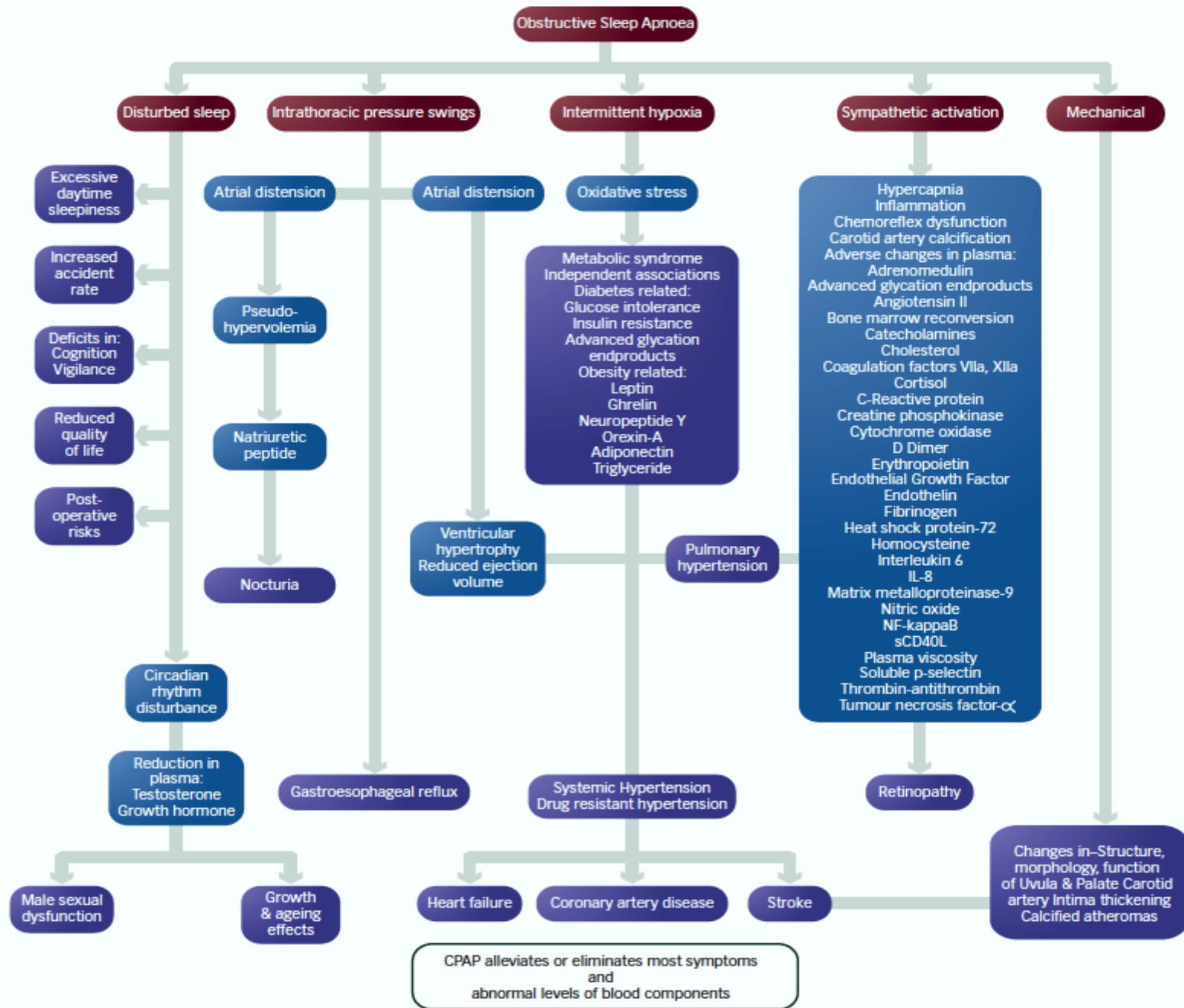


Figure 1: Medical Consequences of Obstructive Sleep Apnoea [CBS ResMed, 2006]



Obstructive Sleep Apnea

Hypoxemia

Reoxygenation

Hypercapnia

Intrathoracic pressure changes

Arousals

Intermediary Mechanisms

Sympathetic Activation

Vasoconstriction

Increased catecholamines

Tachycardia

Impaired cardiovascular variability

Endothelial Dysfunction

Vascular Oxidative Stress

Inflammation

Increased Coagulation

Metabolic Dysregulation

Leptin resistance

Obesity

Insulin resistance

Risk of Cardiovascular Disease

Hypertension

Congestive Heart Failure

Systolic dysfunction

Diastolic dysfunction

Cardiac Arrhythmia

Bradycardia

Atrioventricular block

Atrial fibrillation

Cardiac Ischemia

Coronary artery disease

Myocardial infarction

Nocturnal ST-segment depression

Nocturnal angina

Cerebrovascular Disease

STATE-OF-THE-ART PAPER

Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure

Pathophysiologic and Therapeutic Implications

Takatoshi Kasai, MD, PhD,*† T. Douglas Bradley, MD*††

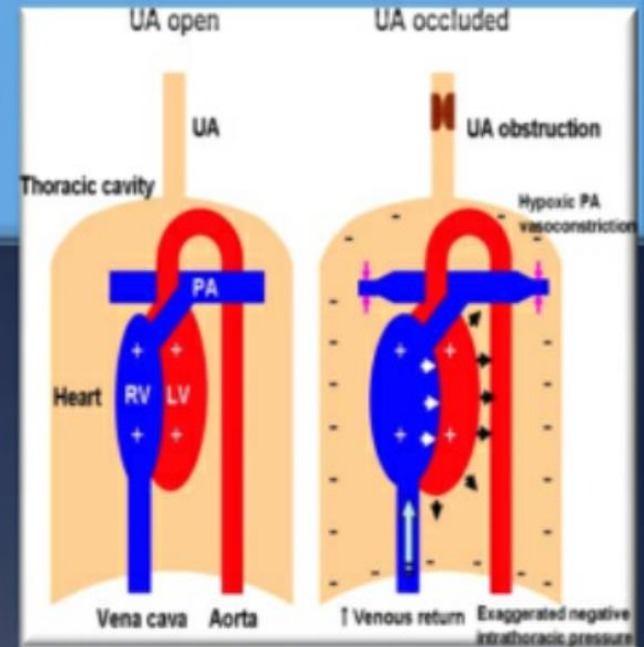
Toronto, Ontario, Canada

JACC 2011

IPOSSIA
STRESS OSSIDATIVO
INFIAMMAZIONE SISTEMICA
AUMENTO DELLA PRESSIONE NEGATIVA INTRATORACICA
IPERATTIVAZIONE SIMPATICA
AUMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA



DEPRESSIONE DELLA
CONTRATTILITA
CARDIACA



The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction

A. Tiengo*, G.P. Fadini, A. Avogaro

Division of Metabolic Diseases, Department of Clinical Medicine, University of Padova, Padova, Italy

Received 14 May 2008; received in revised form 15 July 2008; accepted 5 August 2008

Available online 30 September 2008

Abstract

Sleep-disordered breathing and sleep apnoea are conditions frequently associated with comorbidity, including obesity, diabetes, hypertension, insulin resistance (metabolic syndrome) and cardiovascular disease. The diabetic state (type 1 and type 2 diabetes) may be associated to diminished lung function and, in particular, decreased vital capacity, and the association between chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and type 2 diabetes may be due to a shared inflammatory process. Also, the alteration in circulating endothelial progenitor cells found in respiratory disease, the metabolic syndrome and cardiovascular disease reflect a common condition of endothelial dysfunction.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

A. Tiengo et al. / Diabetes & Metabolism 34 (2008) 447–454

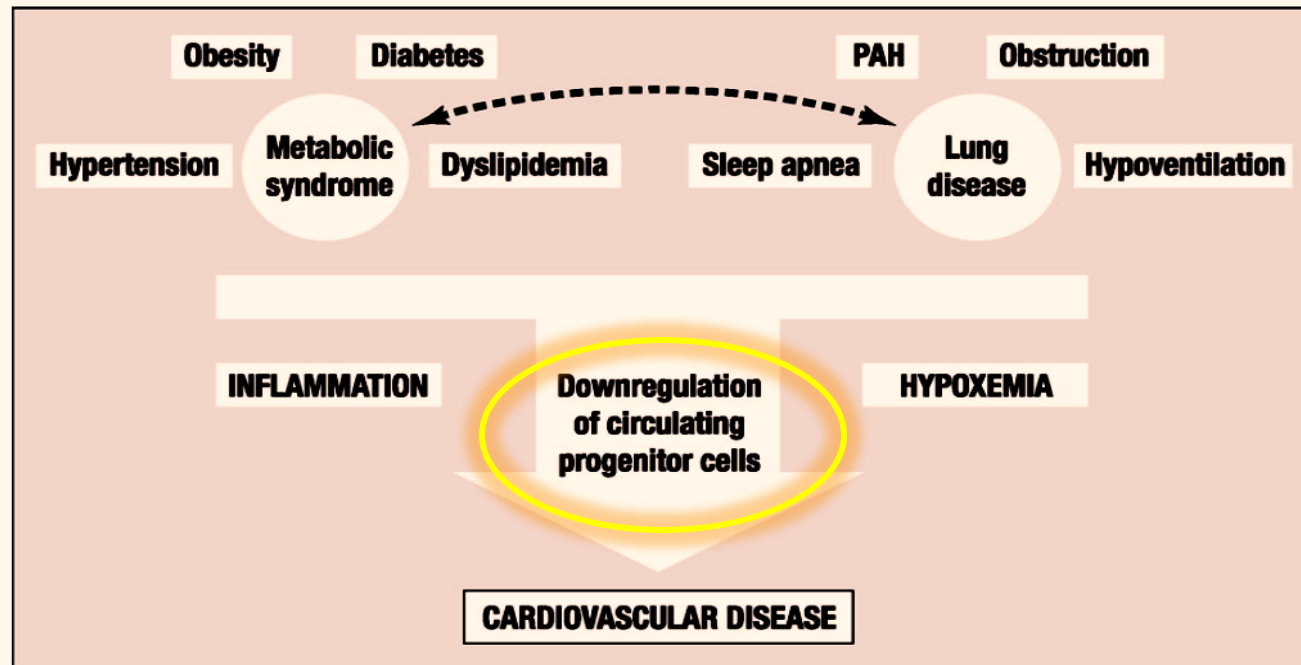
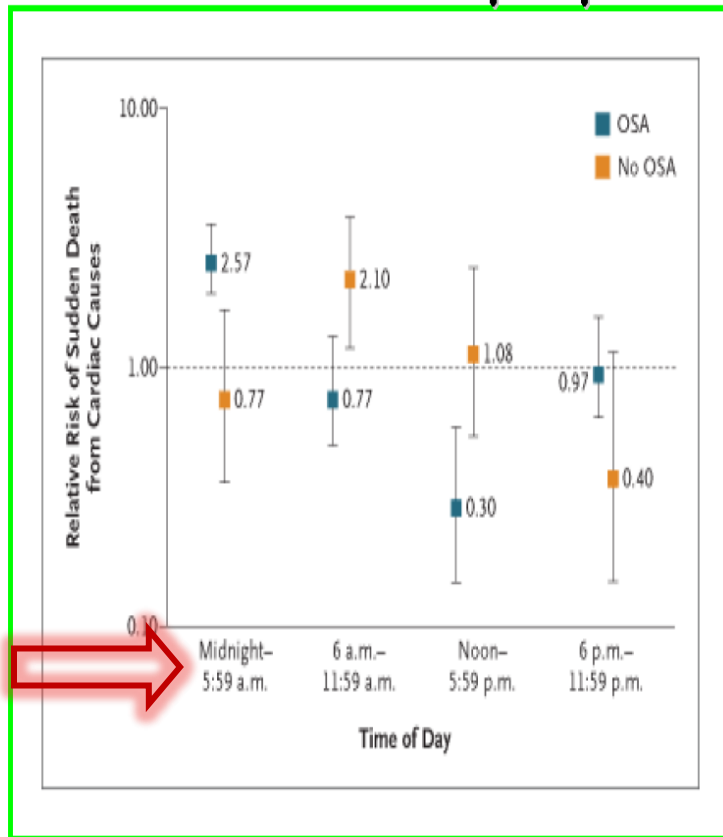


Fig. 1. Relationship between metabolic syndrome, lung dysfunction and cardiovascular disease.

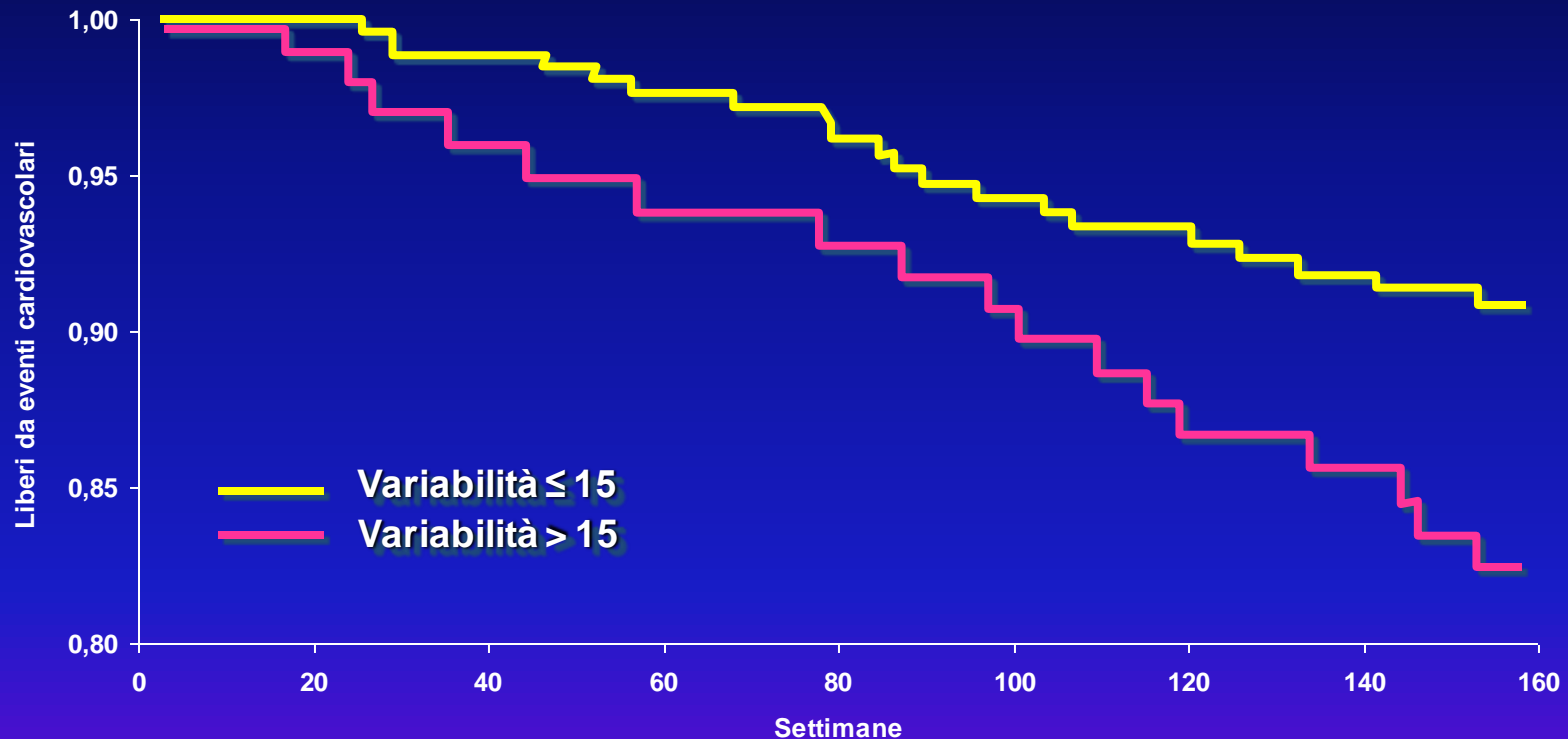
Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea



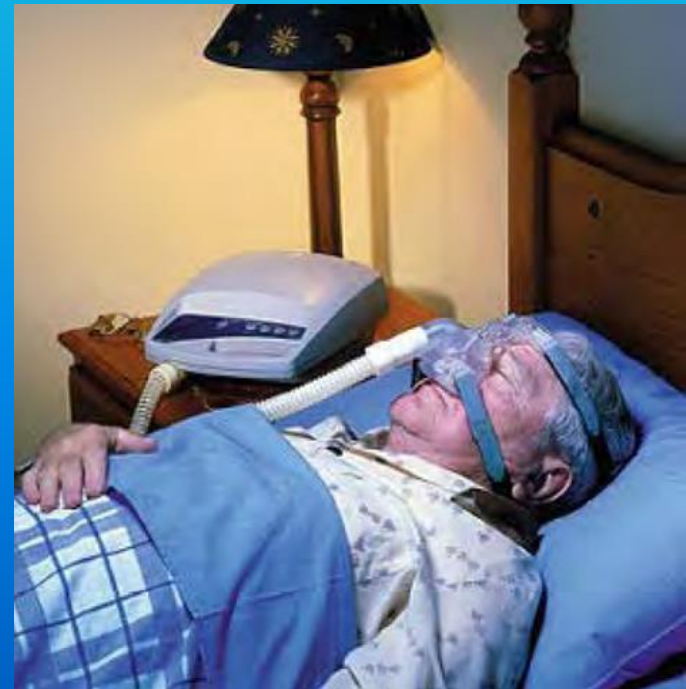
I soggetti affetti da OSAS presentano un aumento della mortalità per cause cardiache durante le ore comprese tra le 24 e le 5 del mattino

Gami AS et al., N Engl J Med. 2005;352:1206-14

Analisi di Kaplan-Meier per gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali in pazienti con **variabilità** pressoria aumentata (> 15 mmHg) o normale (< 15 mmHg)



OSAS : QUALI TERAPIE?



Terapia dell'OSAS

- ✦ Ventilazione meccanica
- ✦ Misure comportamentali
- ✦ Apparecchi ortodontici
- ✦ Terapia chirurgica
- ✦ Terapia farmacologica?

Terapia di elezione

Continuous Positive Airways Pressure (CPAP)

Titolazione della CPAP

**(individuazione della
pressione che
corregge il disturbo)**



AUTO C - PAP



- **Apparecchio a pressione positiva continua**
- **Pressione regolabile automaticamente, nell'ambito di un range preimpostato, in funzione della comparsa degli eventi respiratori.**
- **Dotato di memoria**
- **Utilizzabile per la fase terapeutica solo in alcune condizioni**

MISURE COMPORTAMENTALI

- ✦ Riduzione del peso
- ✦ Abolizione del fumo
- ✦ Evitare una vita sedentaria
- ✦ Evitare pasti serali abbondanti
- ✦ Evitare l'uso di farmaci ipoinducenti
- ✦ Evitare l'assunzione di alcoolici (*specie dopo cena*)
- ✦ Evitare la posizione supina nel sonno
- ✦ Curare le allergie delle vie aeree
- ✦ Trattare il reflusso gastroesofageo



Dimagrire non basta

I programmi alimentari di riduzione del peso sono efficaci nel diminuire la gravità della sindrome ma non sufficienti; devono essere considerati aggiuntivi alla terapia, non curativi per sé.

Metanalisi di 9 articoli 577 pazienti

I programmi alimentari per la riduzione del peso hanno determinato una riduzione media del BMI di 4,8 Kg/m² mentre HAI si sono ridotti da 52,5 a 28,3 e la differenza con i controlli di 14,3 eventi/ora a favore dei programmi di perdita di peso

A. Anandam e coll Sleep Breath

2012 Feb 29

Effetti della Terapia a Lungo Termine con CPAP nell'OSAS

- ◆ Riduzione del numero di apnee/ipopnee
- ◆ Riduzione del numero di risvegli
- ◆ Riduzione del russamento
- ◆ Miglioramento della saturimetria notturna
- ◆ Miglioramento della struttura del sonno



- Riduzione della sonnolenza e di tutti gli altri sintomi diurni
- Miglioramento delle funzioni psicocognitive



- Riduzione della pressione arteriosa notturna e diurna
- Miglioramento delle funzioni emodinamiche cardiopolmonari



Riduzione mortalità?

Effetti Collaterali della ventilazione meccanica

Comuni

- x Abrasioni cutanee, ulcerazioni del naso
- x Senso di soffocamento
- x Irritazioni oculari e congiuntivite
- x Congestione nasale, xerostomia
- x Aerofagia ...

Rari

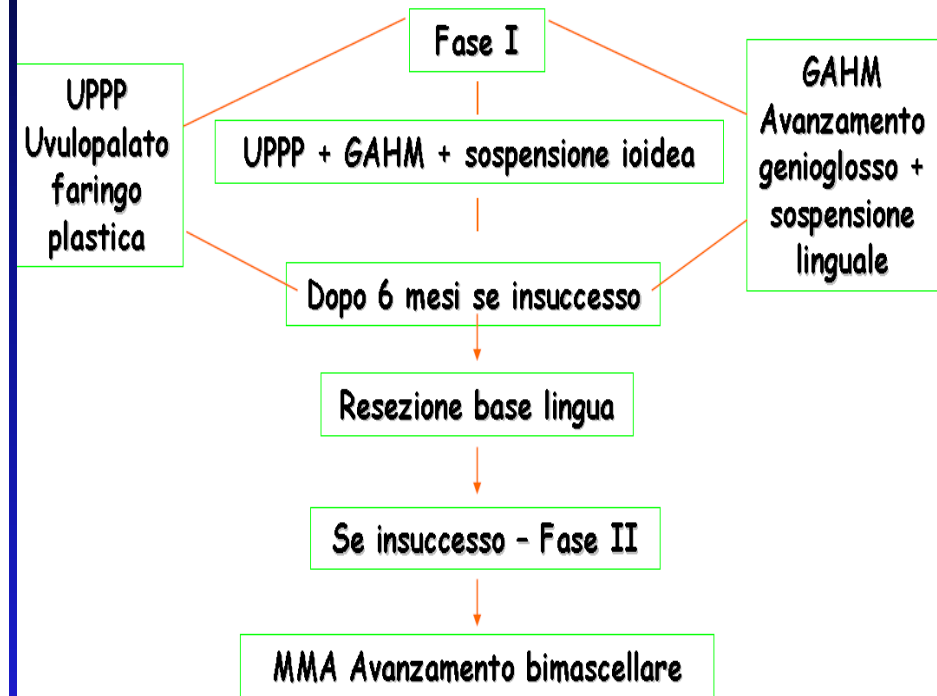
- x Epistassi
- x Sinusiti
- x Infezioni orecchio medio ...

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE OSAS

Trova indicazione qualora:

- ✓ la terapia conservativa non è accettata
- ✓ esistono ostruzioni anatomiche documentate
- ✓ non si prevedono complicanze chirurgiche

TRATTAMENTO CHIRURGICO - PROTOCOLLO STANFORD



*Fase I : successo tra il 40 e l'80% - Fase II successo = 95%
La causa più comune di insuccesso è l'undertreatment*

DIRETTIVA UE – 01.07.2014

SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO

11.2. Nei paragrafi seguenti, una sindrome da apnea ostruttiva notturna moderata corrisponde a una serie di apnee e ipopnee (indice di apnea-ipopnea) comprese tra 15 e 29 l'ora, mentre una sindrome da apnea ostruttiva notturna grave corrisponde a un indice di apnea-ipopnea pari o superiore a 30, e sono entrambe associate a un'eccessiva sonnolenza notturna.

11.3. Il richiedente o il conducente in cui si sospetti una sindrome da apnea ostruttiva notturna moderata o grave deve essere sottoposto a un **consulto medico approfondito** prima dell'emissione o del rinnovo della patente di guida. A tali soggetti si può consigliare di non guidare fino alla conferma della diagnosi. 2.7.2014 L 194/12 Gazzetta ufficiale dell'Unione europea IT

11.4. La patente di guida può essere rilasciata ai richiedenti o conducenti con sindrome da apnea ostruttiva notturna moderata o grave che dimostrano un adeguato controllo della propria condizione, il rispetto delle cure adeguate e il miglioramento della sonnolenza, se del caso, confermato dal parere di un medico autorizzato.

11.5. I richiedenti o i conducenti in cura per sindrome da apnea ostruttiva notturna moderata o grave sono soggetti a un esame medico periodico, a intervalli che non superano i tre anni per i conducenti del gruppo 1 e un anno per i conducenti del gruppo 2, al fine di stabilire il livello di rispetto delle cure, la necessità di protrarle e una buona vigilanza continua.»

guito le manovre descritte al punto 8.4 durante la prova di capacità e comportamento.»;

c) il punto 6.3.8 è sostituito dal seguente:

«6.3.8 Elementi e caratteristiche stradali speciali (se del caso); rotoarie, passaggi a livello; fermate di autobus/tram; attraversamenti pedonali; guida su lunghe salite/discese; gallerie.»;

d) il punto 7.4.8 è sostituito dal seguente:

«7.4.8 Elementi e caratteristiche stradali speciali (se del caso); rotoarie, passaggi a livello; fermate di autobus/tram; attraversamenti pedonali; guida su lunghe salite/discese; gallerie.»;

e) il punto 8.3.8 è sostituito dal seguente:

«8.3.8 Elementi e caratteristiche stradali speciali (se del caso); rotoarie, passaggi a livello; fermate di autobus/tram; attraversamenti pedonali; guida su lunghe salite/discese; gallerie.».

Art. 2.

*Modifiche all'allegato III
del decreto legislativo 18 aprile 2011, n. 59*

1. All'allegato III del decreto legislativo 18 aprile 2011, n. 59, sono apportate le seguenti modifiche:

a) al secondo capoverso, dopo le parole «- turbe psichiche,» è inserito il seguente alinea «- malattie neurologiche,»;

b) il terzo capoverso è sostituito dal seguente: «Conseguentemente, all'appendice II - Art. 320 del decreto del Presidente della Repubblica 16 dicembre 1992, n. 495, le voci relative alle seguenti patologie: affezioni cardiovascolari, diabete, epilessia, malattie del sistema nervoso, malattie psichiche, sostanze psicoattive, sono soppresse.».

c) dopo il paragrafo G, è inserito il seguente:

«H. MALATTIE NEUROLOGICHE E SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO

H.1. Malattie neurologiche

La patente di guida non deve essere né rilasciata né rinnovata a candidati o conducenti colpiti da gravi affezioni neurologiche di grado tale da risultare incompatibili con la sicurezza della guida.

La commissione medica locale, anche avvalendosi dell'esito di visita specialistica presso strutture pubbliche, può autorizzare la guida in relazione allo stato evolutivo

due anni.

H2. DISTURBI DEL SONNO DA APNEE OSTRUTTIVE NOTTURNE

La patente di guida non deve essere né rilasciata né rinnovata a candidati o conducenti affetti da disturbi del sonno causati da apnee ostruttive notturne che determinano una grave ed incoercibile sonnolenza diurna, con accentuata riduzione delle capacità dell'attenzione non adeguatamente controllate con le cure prescritte.

Il medico, di cui all'articolo 119, comma 2, del codice della strada, sottopone a particolare valutazione i soggetti per i quali sussistono sintomi riconducibili alla sindrome da apnea ostruttiva notturna. Nei casi in cui si possa concludere per l'assenza o lieve entità di sonnolenza diurna, il medico di cui all'articolo 119, comma 2, del codice della strada, certifica l'idoneità alla guida del conducente. Nel caso sussistano dubbi circa l'idoneità e la sicurezza di guida, l'accertamento dei requisiti di idoneità psichici e fisici è demandato alla commissione medica locale.

La commissione medica locale può autorizzare alla guida i soggetti affetti da sindrome da apnee ostruttive notturne moderate o gravi che dimostrino un adeguato controllo della sintomatologia presentata con relativo miglioramento della sonnolenza diurna, se del caso confermato da parere specialistico di strutture pubbliche.

La validità della patente rilasciata o rinnovata, eventualmente anche con prescrizioni da parte della Commissione Medica Locale, non può superare i tre anni per i conducenti del gruppo 1 ed un anno per i conducenti del gruppo 2.».

Il presente decreto sarà inviato agli organi di controllo e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 22 dicembre 2015

Il Ministro: DELRIO

Registrato alla Corte dei conti il 7 gennaio 2016

Ufficio controllo atti Ministero delle infrastrutture e dei trasporti e del Ministero dell'ambiente e della tutela del territorio e del mare foglio n. 1, registro n. 21



«E QUANTO INTENDO PIU',
TANTO PIU' IGNORO»

Tommaso Campanella

Grazie