

Le Apnee Ostruttive del Sonno.

In ricordo di Carrie Frances Fisher (1956-2016) la Principessa Leila di Star Wars morta per apnee nel sonno

Le Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS) è una condizione clinica molto frequente ma sottovalutata, non solo dal MMG, al quale spetta il compito di individuarla, ma anche dagli specialisti ospedalieri. Nella mia lunga esperienza come MMG non ho mai visto, che mi ricordi, uno specialista prescrivere una Polisonnografia. Un'indagine effettuata su un campione di Medici di varie specialità (813 medici, (il 42% MMG), nell'Ottobre 2016 attraverso un questionario autosomministrato via web ha mostrato che l'84,5% ritiene che la OSAS rappresenta un rischio serio per la salute e l'83% ritiene che ci sia scarsa consapevolezza della malattia. <https://bit.ly/2DdBzts>

Lo scopo di questa pillola è di fare il punto su importanti aggiornamenti che ci sono stati negli ultimi anni e soprattutto sensibilizzare il MMG a introdurre nell'anamnesi, oltre a peso, altezza, fumo, pressione arteriosa ecc, anche qualche domanda semplice per scrinare i pz e sapere il percorso diagnostico e terapeutico da intraprendere. Per fare ciò ho consultato le linee guida internazionali e nazionali (1-4) e fatto una estesa ricerca in letteratura per cercare di dare una risposta alle domande e curiosità che mi sono poste. Intanto osservate a questo link <https://bit.ly/2Df4LQH> di cosa si parla, ovvero cosa sono le apnee del sonno.

Storicamente i primi sintomi di forte russamento sono stati riportati in documenti antichi della dinastia PTOLEMY nell'antico Egitto, 300 anni prima che Giulio Cesare prendesse il controllo dell'Egitto di Cleopatra.

Dopo centinaia di anni si registrano figure storiche come l'imperatore Napoleone Bonaparte, la regina Vittoria, i presidenti americani Taft e Roosevelt e il compositore Johannes Brahms. Il medico Sir. William Osler, ispirò con le sue ricerche l'opera scritta da C. Dickens "Circolo Pickwick" in cui un personaggio in sovrappeso di nome Joe aveva i sintomi di quello che sarebbe poi diventato noto come apnea del sonno. Successivamente Osler decise di chiamare questa patologia La "sindrome di Pickwick".

Il medico scozzese Jon Cheyne nel 1818 e quello irlandese William Stoke nel 1854 descrissero le anomale respirazioni periodiche (apnee centrali) che presero il loro nome Cheyne-Stoke.

Nel 1877 il medico WH Broadbent descrisse i primi sintomi delle apnee ostruttive del sonno. Con l'introduzione nel 1928 del grafico dell'encefalo e successivamente nel 1953 i medici Keith e Aserinsky identificarono il REM (rapid eye movement) nel sonno.

Nel 1957 il giovane studente di medicina William Dement ed il suo professore scoprirono la relazione tra il ciclo REM e quello non-REM e la relazione tra il movimento degli occhi, i movimenti del corpo e i sogni. Questi ultimi importanti studi hanno permesso a Hobson e Mc Carley di identificare specifiche aree del cervello e di associare ad esse i cicli REM e non-REM nel sonno.

Un altro fondamentale studio fu quello pubblicato nel 1976 da Guilleminault, Tilki e Dement "The Sleep Apnea Syndrome" da cui deriva il nome della patologia e la scoperta nel 1975 delle Apnee Ostruttive nei bambini. Inizialmente, i ricercatori hanno esaminato il sonno e la respirazione nei cani, con tracheotomia per il trattamento della condizione. La Tracheotomia è stata il trattamento di scelta per l'uomo in quel momento. La svolta avvenne nel 1980 con il ricercatore Colin Sullivan (Università di Sydney) che, ispirato da un lavoro del Prof. Lugaresi (Bologna), inventò la CPAP nel 1980.

Fisiopatologia della OSAS

L'elemento fisiopatogenetico fondamentale dell'OSAS è rappresentato dal ripetitivo arresto del flusso aereo respiratorio durante il sonno, legato al collabimento delle pareti del faringe. A questo livello la pervietà delle vie aeree, in mancanza di strutture rigide come la laringe e la trachea, è garantita dal tono dei muscoli faringei e linguali e da una attivazione riflessa dei muscoli dilatatori delle vie aeree sincrona con l'inspirazione. Durante il sonno questi meccanismi che si oppongono alla forza di suzione inspiratoria possono essere vinti dalla pressione negativa intraluminale faringea, per cui si determina prima una sub ostruzione con aumento delle resistenze delle prime vie aeree, che può produrre il rumore del russamento, e quindi una ostruzione completa (apnea ostruttiva). Il russamento è il rumore prodotto dalle pareti molli del palato che vibrano sotto l'effetto dell'aumentata velocità dell'aria inspirata attraverso una via aerea più ristretta. L'aumento delle resistenze delle prime vie aeree si associa ad un aumento della pressione negativa endotoracica e ad un'aumentata attività dei muscoli inspiratori. L'ostruzione, completa o incompleta, delle prime vie aeree durante il sonno è favorita da fattori funzionali ed anatomici.

I principali fattori funzionali sono rappresentati dalla forza di gravità, che in posizione supina favorisce il collabimento delle pareti del faringe ed in particolare la caduta della lingua all'indietro, e dall'ipotonia muscolare che si instaura durante il sonno, associata alla riduzione dell'attivazione riflessa dei muscoli dilatatori dell'orofaringe ed alla riduzione del drive respiratorio.

Fra i fattori anatomici vanno considerati tutti quelli che riducono il calibro delle prime vie aeree dalle fosse nasali all'epiglottide: in particolare deviazioni del setto nasale e ipertrofia dei turbinati, ipertrofia delle tonsille, dell'ugola, della mucosa orofaringea o della lingua, oppure malposizioni o malformazioni delle strutture scheletriche facciali come mascellare superiore e soprattutto mandibola.

Infine l'obesità, che è stata sempre considerata uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di OSAS, favorisce l'ostruzione delle prime vie aeree attraverso l'accumulo di tessuto adiposo sia a livello del collo, sia a livello addominale, riducendo in posizione supina i volumi polmonari e la capacità di sforzo dei muscoli respiratori.

Il russamento e le apnee innescano a loro volta dei meccanismi di auto aggravamento sia a livello periferico (stiramento verso il basso dell'ugola, ipertrofia delle pareti faringee, difetti di crescita delle strutture ossee palatali nei bambini) che a livello centrale (ulteriore indebolimento del drive respiratorio, alterazioni della sensibilità dei centri respiratori). Queste alterazioni anatomiche e funzionali secondarie creano un circolo vizioso, cronicizzando la sintomatologia.

Alterazioni neuro ormonali nella OSAS (5,6,7)

Gli episodi di apnea/ipopnea nella OSAS comportano una serie di alterazioni neuro-metaboliche responsabili delle conseguenze a livello d'organo.

Uno dei fenomeni meglio studiati è l'iperattività simpatica. L'ipertono simpatico è una caratteristica dei soggetti che sperimentano ripetuti episodi di apnea ed ipopnea nel sonno e si mantiene anche durante lo stato di veglia. L'iperattività simpatica si instaura in conseguenza del ripetersi di episodi ipossiemicici, delle eccessive variazioni di pressione intratoracica e dei risvegli notturni. Questo comporta un incremento della frequenza cardiaca con riduzione della sua variabilità, un aumento dei valori di pressione arteriosa con una accentuazione della variabilità pressoria e la scomparsa del fenomeno dipper notturno, elementi riconosciuti come fattori di rischio di danno d'organo. L'OSAS è una delle possibili cause dell'ipertensione arteriosa. Nel Sleep Heart Health Study si vide una relazione lineare tra prevalenza di ipertensione arteriosa e indice AHI. Inoltre i pazienti con AHI > di 30 avevano un rischio di 2,8 volte di sviluppare ipertensione arteriosa rispetto a quelli che avevano un AHI < di 5 se avevano sonnolenza diurna, mentre il rischio era di 1,2 in caso contrario.

Nei pazienti con OSAS si assiste anche ad un aumento dei mediatori dell'infiammazione; incremento dei livelli circolanti di interleuchina 6 (IL-6), di IL-18, del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF alfa), della molecola di adesione intercellulare tipo 1 (ICAM-1), della molecola di adesione delle cellule vascolari (VCAM), di metalloproteinasi e della proteina C reattiva (PCR), questa nota per inibire la sintesi di ossido nitrico e favorire l'espressione di molecole di adesione.

Un altro fenomeno è l'aumento della Leptina e l'alterazione del metabolismo glucidico. Rispetto ai soggetti obesi che non soffrono di disturbi del sonno, i pazienti con OSAS mostrano livelli aumentati di leptina. La leptina è prodotta dagli adipociti ed agisce a livello del sistema nervoso centrale inducendo una sensazione di sazietà e riducendo l'appetito; l'insensibilità nei suoi confronti promuove l'incremento ponderale e l'aggregazione piastrinica. A parità di peso corporeo, nell'OSAS si sono evidenziati livelli di glicemia a digiuno di insulina e di emoglobina glicata più elevati, a delineare un quadro di insulino-resistenza che correla con la gravità della patologia ostruttiva: la deprivazione di sonno e l'ipossia inducono attivazione simpatica, resistenza alla leptina e deregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che, sommate allo stress ossidativo ed infiammazione, contribuiscono allo sviluppo di alterazioni funzionali delle cellule beta pancreatiche e della sensibilità periferica all'insulina. L'OSA severa si accompagna ad un rischio 5 volte maggiore di sviluppare un diabete mellito conclamato.

Altro reperto nei pazienti con OSAS è quello di uno stato di ipercoagulabilità e di accentuata aggregabilità piastrinica: diversi elementi possono contribuirvi, fra cui lo stato ossidativo e pro infiammatorio, i ridotti livelli di NO e l'aumentata concentrazione di catecolamine; oltre a questi, sono chiamati in causa i maggiori valori di ematocrito, di viscosità plasmatica (che correla positivamente con la severità dell'OSAS), di fibrinogenemia e dei fattori della coagulazione. Nell'insieme, queste alterazioni delle caratteristiche reologiche del sangue, predispongono allo sviluppo di trombi e promuovono i processi aterosclerotici; poiché appaiono indipendenti dalla presenza di altri fattori di rischio, avvalorano l'ipotesi di un ruolo diretto dell'OSA nel potenziare il livello di rischio cardiovascolare.

Epidemiologia

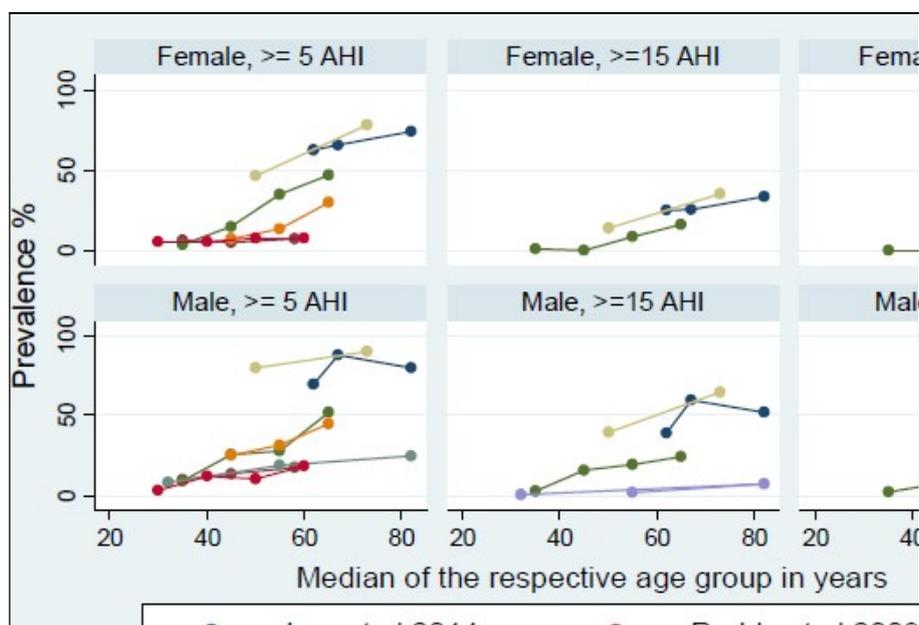
Questi i dati di parecchi anni fa.

- 1) la prevalenza della malattia, nei soggetti normopeso fra 30 e 65 anni è il 4% negli uomini ed il 2% nelle donne (Young T et al, 1993)
- 2) nei soggetti fra 30 e 65 anni con BMI fra 26 e 28 dal 3% al 28% presenta più di 5 apnee per ora, mentre tra l'1% e il 15% presentano più di 15 apnee per ora (Young T et al, 1993; Young T et al, 2002)
- 3) gli uomini presentano una percentuale doppia o tripla rispetto alle donne; il rischio nelle donne aumenta dopo la menopausa (Young T et al, 2002)

- 4) nei soggetti obesi con BMI > 30 la prevalenza del disturbo oscilla intorno al 40% (Young T et al, 2002)
 5) negli anziani con più di 65 anni il 70% degli uomini ed il 58% delle donne presentano più di 10 apnee per ora di sonno (Young T et al, 2002).

Nell'HypnoLaus study (8), 2121 soggetti, presi a random nella città di Losanna (Svizzera), metà dei quali uomini e metà donne, con un'età mediana di 57 anni (49-68), in maggioranza non obesi (BMI 25.6±4.1 kg/m²) fu trovato un indice di apnea/ipopnea (AHI) >5/ora nel 72% del campione (83,8% uomini e 60,8% donne), mentre un AHI >15 nel 36%, (49,7% uomini e 23,4% donne). Gli individui in età più avanzata (>60 anni) tendevano ad avere più spesso gradi moderati (AHI tra >15 e <30) o severi (AHI >30) di disturbi respiratori nel sonno rispetto ai più giovani. Dopo analisi multivariata un AHI > di 26,6/ora era indipendentemente associato a Ipertensione, diabete, sindrome metabolica e depressione.

Una revisione sistematica del 2017 (9) mostrò una prevalenza nella popolazione generale dal 9% al 38% per un AHI ≥5 e dal 6% al 17% per un AHI ≥15. Ventiquattro gli studi esaminati con ampia eterogeneità, alcuni solo uomini, altri solo donne, altri con limiti di età.



Un altro fenomeno da tenere in considerazione è la progressione della gravità della OSAS nel tempo come dimostrato dal Wisconsin sleep cohort study. (Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006–1014)

Questa alta prevalenza rappresenta un problema sociale perchè la sonnolenza diurna e la stanchezza possono compromettere la performance in ambito lavorativo e scolastico. Facciamo qualche esempio in letteratura. Una revisione sistematica mostrò un aumento del rischio di 2,4 volte di incidenti stradali nei pazienti con OSAS rispetto a quelli che non l'avevano (J Clin Sleep Med. 2009 Dec 15; 5: 573–581) mentre l'uso della CPAP riduceva il rischio in modo significativo. (Sleep. 2010 Oct 1; 33(10): 1373–1380)

Uno studio Italiano su 283 cammionisti maschi di 42 anni ± 8 che trasportavano merci pericolose l'OSAS fu trovata nel 36% dei casi. (Sleep Med. 2016 Sep;25:98-104)

E i piloti di aerei? Uno studio su 328 piloti tra i 20 e 65 anni ed età media di 41,4 ± 9,7 anni mostrò che 224 (68,3%) piloti avevano un punteggio del questionario della Fatica ≥ 36, indicante grave affaticamento, e 221 (67,4%) riferirono di aver commesso errori nella cabina di pilotaggio a causa della fatica. Centododici (34,1%) piloti avevano un punteggio al questionario di Epworth ≥ 10 che indicava un'eccessiva sonnolenza diurna e 148 (45,1%) riferivano di essersi addormentati ai controlli almeno una volta. (Sleep Breath. 2018 May;22(2):411-419)

E in Italia? In Italia non ci sono dati ma solo stime. Si stima che il tasso di prevalenza nella popolazione adulta sia del 24% negli uomini e del 9% nelle donne. Per la popolazione femminile la prevalenza tende ad aumentare con l'insorgere della menopausa per arrivare a valori stimati tra il 14 ed il 45 per cento. (10) Partendo da questi dati si stima che un MMG con 1500 pazienti potrebbe avere circa 150 persone affette da OSA e circa 50 con quadro conclamato. Pur essendo stato osservato come negli ultimi venti anni l'incremento della prevalenza dell'OSAS sia

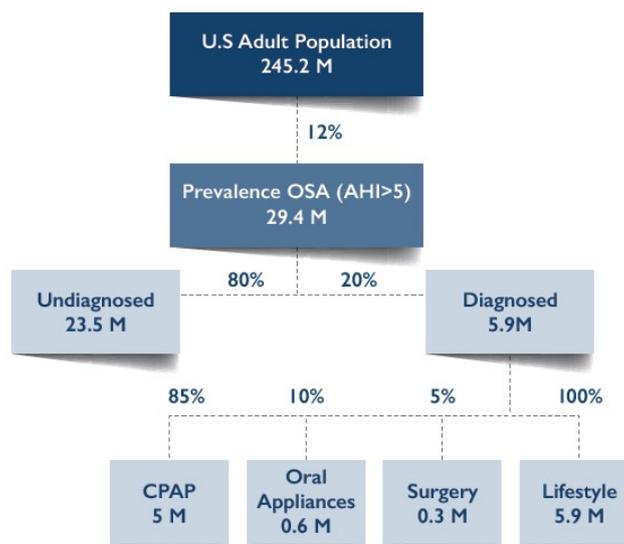
associato all'incremento della prevalenza e severità dell'obesità, tale patologia è significativamente presente anche nei soggetti normopeso (vedi studio Hypnolous) e nonostante sia estremamente frequente nella popolazione è stimato che il 75-80% di tali soggetti non siano identificati come pazienti OSAS. Secondo lo stesso documento i pazienti in trattamento sono 250.000 e i costi sanitari totali di 2 miliardi, di cui il 24% per cento conseguenti ad incidenti stradali, il 12% per cento ad incidenti sul lavoro e il 9% per cento derivanti da mancata produttività. A queste stime dovrebbero inoltre aggiungersi i costi sociali esistenziali, non quantificabili, rappresentati dal peggioramento della qualità della vita e di ciò che questo comporta. Uno studio recente della Bocconi (Cost-of-illness study of Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS, in Italy <https://tinyurl.com/y2nce7uy>) attraverso la revisione della letteratura e sulla base di *expert opinion*, ha stimato una prevalenza di 12.329.614 pazienti con OSAS moderata-grave in Italia (27% della popolazione adulta), di cui il 65% maschi, e una prevalenza complessiva di oltre 24 milioni di persone di età compresa tra 15 e 74 anni (54% della popolazione adulta). Sulla base dell'opinione degli esperti e dei dati forniti dall' Associazione Apnoici Italiani, ha stimato che solamente 460.000 pazienti con OSAS moderata-severa sono diagnosticati (4% della prevalenza stimata) e 230.000 trattati (2% della prevalenza stimata), suggerendo un gap sostanziale sia nella diagnosi sia nel trattamento di questa patologia. Il peso economico generato dalle condizioni associate all'OSAS in Italia è notevole, ed è approssimativamente pari a 31 miliardi di euro all'anno, vale a dire circa 520 euro per residente. I principali *driver* del *burden* economico sono i costi diretti sanitari, che rappresentano il 60% dei costi totali, seguiti dai costi indiretti dovuti a morbidità (36%) e ai costi diretti non sanitari (4%). Il costo medio annuo per paziente con OSAS moderata-severa è di circa 2.500 euro. Le perdite di produttività dovute a morte prematura (per tutte le cause) relative all'OSAS ammontano a oltre 17 milioni di euro all'anno, circa 1.570 euro per paziente deceduto. La letteratura suggerisce che il peso dell'OSAS in termini di anni di vita ponderati per la qualità (*quality-adjusted life years, QALYs*) persi a causa della patologia è notevole. Il costo per la società derivante dalla perdita di qualità della vita a causa del sotto-trattamento dell'OSAS è di circa 9 miliardi di euro in un anno.

Questi dati, se confermati, sono impressionanti, ma, secondo il mio modesto parere, sono da prendere con le pinze. I 31 miliardi di spese associati all'OSAS rappresentano il 6% del PIL del 2017 e il 27% della spesa sanitaria 2017. Come dirò più avanti l'indice AHI è molto contestato e andrebbe rivisto associandolo alle comorbidità un pò come si fa con il colesterolo. In altre parole è da considerare un surrogato.

Faccio un esempio pratico. Basta abbassare il colesterolo per dimostrare che un farmaco diminuisce gli eventi cardiovascolari o meglio ancora tutte le cause di morte? E questo vale per la prevenzione primaria e secondaria? La stessa domanda vale per l'AHI.

Un'analisi simile è stata fatta negli Stati Uniti qualche anno fa. (11,12)

La prevalenza stimata della OSAS è di 5,9 milioni di Americani (12%) ma 23,5 milioni rimangono non diagnosticati.



Sulla base di opinion leader ed evidenze cliniche i costi dell'OSAS, diagnosticata e non, sono i seguenti:

	Undiagnosed		Diagnosed
# People with OSA	23,500,000		5,900,000
	Cost of Undiagnosed OSA (\$US Bil)		Cost of Diagnosed OSA (\$US Bil)
Comorbidities & Mental Health	\$30.0	Diagnosis, Testing and Follow-up	\$0.8
Motor Vehicle Accidents	\$26.2	Non-surgical Treatment (PAP and Oral Appliances)	\$6.2
Workplace Accidents	\$6.5	Surgical Treatment	\$5.4
Lost Productivity	\$86.9		
Total Costs (\$US Bil)	\$149.6		\$12.4
Cost per Person	\$6,366		\$2,105

Le stime in base all'indice AHI (AHI \geq 5 / ora) negli Stati Uniti (dati 2007-2010) tra i 30-70 anni, indipendentemente dallo stato dei sintomi, è del 34% per gli uomini e del 17% per le donne. I valori corrispondenti per l'OSAS da moderata a grave (AHI \geq 15 / ora) sono del 13% per gli uomini e del 6% per le donne. La prevalenza 30-70 anni con AHI \geq 5 / ora e sonnolenza diurna (punteggio Epworth Sleepiness Scale > 10) è del 14% per gli uomini e del 5% per le donne. L'attuale prevalenza di AHI anormali può essere più elevata a causa dell'aumento dei tassi di obesità e del maggior numero di test per l'OSAS a causa della maggiore consapevolezza della condizione. La percentuale di persone con OSAS che sono asintomatiche o che presentano sintomi non riconosciuti è sconosciuta, ma una recente revisione ha stimato che l'80% delle persone con AHI \geq 5 / ora potrebbero non essere diagnosticati.

Le stime di prevalenza attuali per indice AHI > di 15/ora sono del 10% (95% IC: 7-12) tra uomini di 30-49 anni; 17% (95% IC: 15-21) tra uomini di 50-70 anni; 3% (95% IC: 2-4) tra le donne di età compresa tra 30 e 49 anni; e il 9% (95% IC: 7-11) tra le donne di età compresa tra 50 e 70 anni. Questi tassi di prevalenza stimati rappresentano aumenti sostanziali negli ultimi 2 decenni tra il 14% e il 55% a seconda del sottogruppo.

Analoghi report su Costo-Efficacia della CPAP sono stati fatti in UK, Canada e Australia. (13,14,15)

Intanto è partito uno studio pilota di screening sulla popolazione generale ad opera di tre MMG di un piccolo paese della Provincia di Milano dal titolo "Studio Casorezzo". Lo studio si prefigge di valutare la prevalenza della OSAS nella popolazione di Casorezzo, Comune in Provincia di Milano con 5454 ab. 2683 maschi e 2771 femmine al 2018 (dati ISTAT). La partecipazione è diretta e volontaria. I partecipanti saranno valutati e seguiti dal proprio MMG attraverso l'anamnesi, un questionario (STOP-BANG) e successivamente con un apparecchio (RUSleeping della Philips) che misura il flusso nasale (RDI) in modo da migliorare la probabilità pre-test e indirizzare al Polisonnogramma coloro risultati positivi, ovvero un AH (Apnea Ipopnea) > di 10. Nonostante le evidenti limitazioni dello studio, il bias di selezione e la mancanza di randomizzazione, lo scopo è quello di sensibilizzare la popolazione e i MMG al problema OSAS e di essere da incentivo per ulteriori studi. Il MMG è l'attore principale e se adeguatamente istruito può senza ombra di dubbio seguire il pz con OSAS sgravando i Centri del Sonno (54 sono i Centri accreditati dall'Associazione Italiana Medicina del Sonno) come dimostrato anche in letteratura. <https://tinyurl.com/y26gb9jq> Per esempio il sospetto diagnostico e l'invio al Polisonnogramma, il controllo e la manutenzione della CPAP. Esiste un software liberamente scaricabile che legge la scheda della CPAP, non tutte, e con questo è possibile fare la titolazione e il controllo con la stampa di tutti i parametri contenuti nella scheda della CPAP.

Prevalenza della OSA in diverse Patologie (Gruppo di Lavoro "Sindrome Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS)" Ministero della Salute

ipertensione arteriosa sistemica	23-30%
ipertensione arteriosa sistemica farmaco resistente	65-83%
malattia coronarica	30-38%
scompenso cardiaco	12-26%
fibrillazione atriale	32-49%

stroke	58-72%
diabete mellito tipo II	86%
insufficienza renale	31-44%
BPCO	9-52%

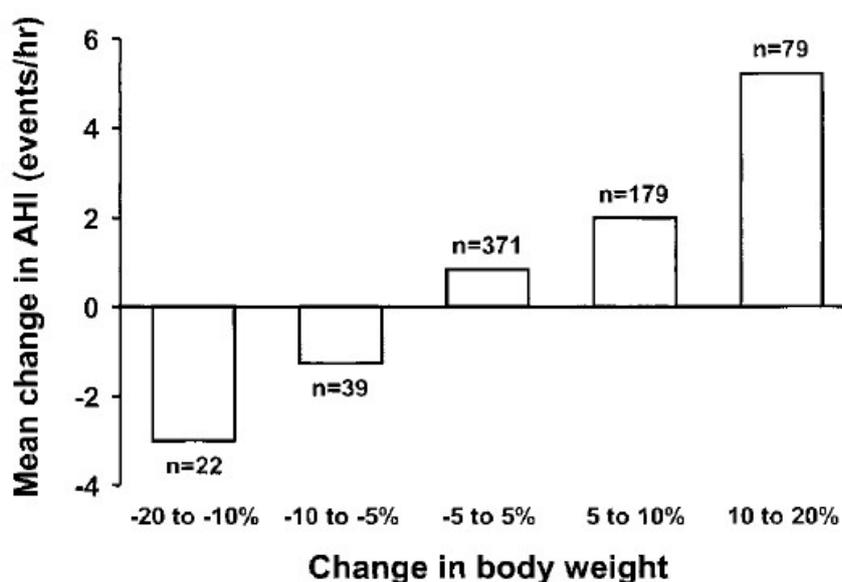
Fattori Predisponenti

- ▶ Obesità (BMI \geq 27)
- ▶ Farmaci -Sedativi (Benzodiazepine-Antidepressivi)?
- ▶ Alcolici
- ▶ Fumo
- ▶ Circonferenza del collo (maschi > di 43 cm, Femmine > di 40 cm)
- ▶ Malformazioni Cranio-Facciali

Obesità

Approssimativamente il 30% dei pazienti con BMI > di 30 e il 50% di quelli che hanno un BMI > di 40 soffrono di OSA. Gli ultimi dati Italiani (2014-2017) dicono che il 10,7% della popolazione è obesa (record detenuto dalla Campania 13%) e il 31,7% è in sovrappeso. www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso

Studio prospettico di popolazione di 690 residenti randomizzati del Wisconsin (16) un 10% di aumento di peso era associato con un rischio di 6 volte di sviluppare una OSA. Nello stesso studio una riduzione del 10% del peso portava ad una riduzione del 26% del AHI.



Farmaci

Questa revisione sistematica (17) ha valutato gli effetti dei farmaci sull'OSA. Gli AA concludono che molti studi presentano limitazioni per mancanza di potere statistico e sono classificati di Grado B e C, troppi pochi pazienti con eterogeneità. Ha, però, identificato i farmaci, che sicuramente peggiorano l'OSA e dovrebbero essere evitati (oppiacei, benzodiazepine, baclofen e farmaci associati all'aumento di peso), e sono basati su robusti RCT di Grado A. Molti altri farmaci hanno dato risultati contraddittori (come eszopiclone, zolpidem e sodio oxibato) e devono essere

usati con cautela. Sono necessari ulteriori studi per chiarire il potenziale dei farmaci con a possibile impatto positivo sull'OSA: farmaci antinfiammatori, diuretici e beta-2 agonisti.

Benzodiazepine

L'uso di Benzo è ritenuto essere un fattore peggiorativo sulla OSA e sul russamento. Una revisione sistematica Cochrane ha indagato l'uso delle Benzo e OSA. (18)

Quattordici studi hanno esaminato gli effetti di 10 farmaci con un totale di 293 partecipanti con OSA lieve/moderata (AHI medio 11-25 eventi/ora), solo due studi avevano pazienti con OSA grave. I farmaci studiati in questa revisione includevano **remifentanil** (infusione) 0,75 mcg/kg/h, **eszopiclone** (Lunesta non in commercio in Italia) 3 mg, **zolpidem** 10 e 20 mg, **brotizolam** (Lendormin) 0,25 mg, **flurazepam** (Dalmadorm) 30 mg, **nitrazepam** (Mogadon) 10 mg a 15 mg, **temazepam** (Normison) 10 mg, **triazolam** (Xanax) 0,25 mg, **ramelteon** 8 mg e 16 mg e **sodio oxibato** 4,5 g e 9 g. **Nessuno dei farmaci in questa recensione ha prodotto un aumento significativo di AHI o ODI.** Due studi hanno mostrato un effetto benefico sull'OSA. Uno studio ha mostrato che una singola somministrazione di eszopiclone 3 mg diminuiva significativamente l'AHI rispetto al placebo (24 ± 4 vs 31 ± 5 ; valore $P < 0,05$), e un secondo studio su sodio oxibato 4,5 g ha mostrato una diminuzione significativa di AHI rispetto al placebo (differenza media -7.41, intervallo di confidenza al 95% (CI) -14.17 a -0.65; $N = 48$). Solo quattro studi hanno riportato i dati degli esiti sull'ODI. Nessun aumento significativo, rispetto al placebo, è stato mostrato con eszopiclone (21 (da 22 a 37) vs $28,0$ (da 15 a 36), valore $P = NS$), zolpidem ($0,81 \pm 0,29$ vs $1,46 \pm 0,53$; Valore $P = NS$), flurazepam ($18,6 \pm 19$ vs $19,6 \pm 15,9$; Valore $P = NS$) e temazepam ($6,53 \pm 9,4$ vs $6,56 \pm 8,3$; Valore $P = 0,98$). Una significativa riduzione della SpO₂ è stata osservata con zolpidem 20 mg ($76,8$ vs $85,2$, valore $P = 0,002$), flurazepam 30 mg ($81,7$ vs $85,2$, valore $P = 0,002$), infusione di remifentanil (MD -7,00, 95% CI da -11,95 a -2,05) e triazolam 0,25 mg sia nella fase REM che nella fase non REM (MD -14,00, IC 95% -21,84 a -6,16; MD -10,20, 95% Da CI -16.08 a -4.32, rispettivamente). La conclusione della Cochrane afferma che sono necessari studi ampi e follow up adeguati per determinare se questi farmaci, con il potenziale di causare depressione respiratoria, possano essere tranquillamente utilizzati nei pazienti con OSAS. Per esaminare gli effetti degli oppioidi / oppiacei, sedativi e ipnotici sui pazienti con OSAS preesistente sono necessari studi più ampi e metodologicamente più efficaci, di durata maggiore, compresi i pazienti con o senza trattamento con CPAP.

Aggiungo che se indispensabile prescrivere un ipnotico meglio usare lo zolpidem 10 mg.

Fumo (19)

- ▶ I fumatori hanno un rischio di OSA moderata/severa rispetto ai non fumatori di 4,4; 95% CI, 1.5-13.
- ▶ I fumatori di 2 pacchetti di sigarette/die hanno un rischio di OSA lieve di 6.7; 95% CI, 1.2-38 e di OSA moderata/severa di 40; 95% CI, 1.4-50.
- ▶ Gli ex-fumatori invece hanno un rischio simile ai non fumatori di 1.3; 95% CI, 0.8-2.3.

Alcolici

Meta-analisi di 21 studi. Le persone che consumano alte dosi di alcool avevano un rischio relativo del 25% (RR 1.25, 95%CI 1.13–1.38, $I^2 = 82\%$, $p < 0.0001$). Un'ulteriore analisi di 8 studi che riportava la media del consumo di alcool in persone con e senza OSAS mostrava che le persone con OSAS consumavano 2 unità/settimana in più rispetto a quelle senza OSAS. (20)

Nello Sleep Cohort Study (775 uomini e 645 donne) il confronto tra quelli che avevano un AHI > 5 e quelli con AHI < 5 ogni incremento di 1 drink al giorno vi era un aumento della probabilità del 25% (1,25 volte) di avere una OSAS moderata/severa. (21)

Malformazioni Cranio-Facciali

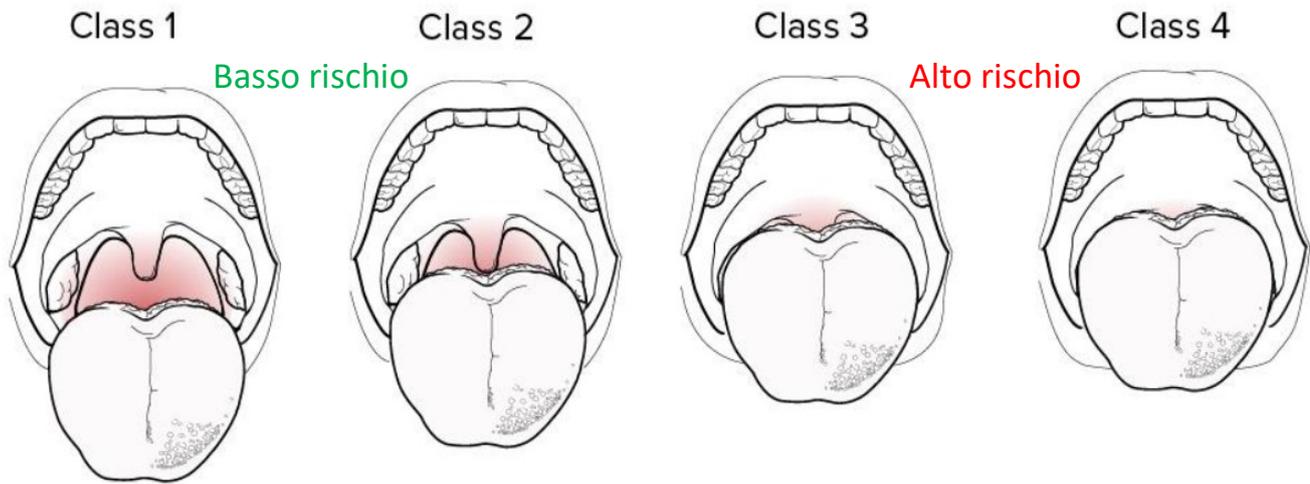
L'obiettivo di questa meta-analisi (22) era quello di chiarire l'anatomia cranio-facciale alterata sui cefalogrammi laterali in soggetti adulti con OSAS. **Questa meta-analisi supporta la relazione tra disarmonia cranio-facciale e apnea ostruttiva del sonno.** Vi era una forte evidenza di riduzione dello spazio delle vie aeree faringee, osso ioide inferiormente posizionato e aumento delle altezze facciali anteriori nei pazienti adulti con OSAS rispetto ai soggetti

di controllo. L'analisi cefalometrica fornisce una panoramica delle basi anatomiche dell'eziologia dell'OSAS che può influenzare la scelta della terapia appropriata.

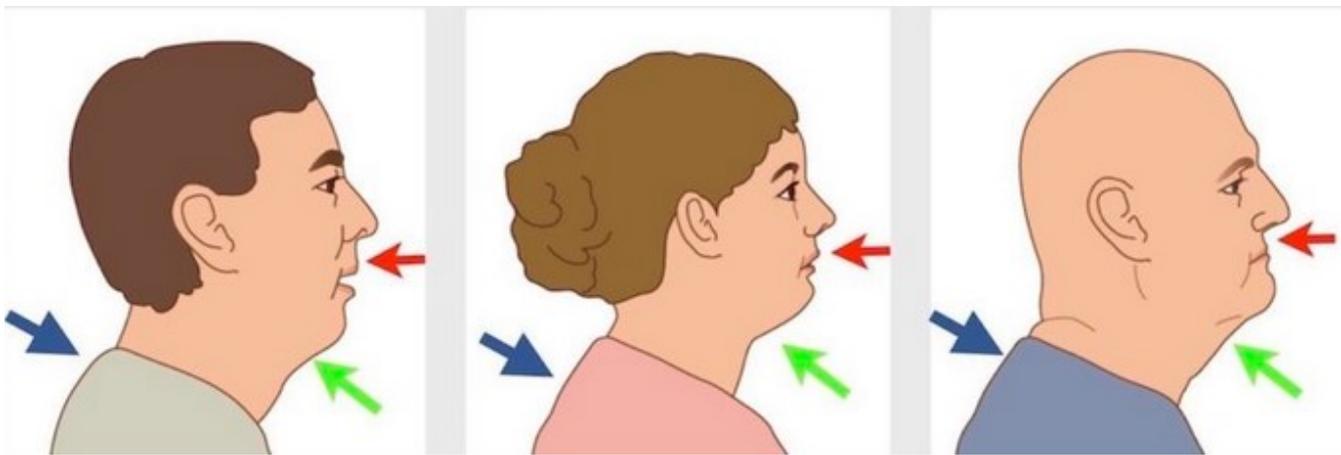
Circonferenza del collo

Circonferenza del collo (maschi > di 43 cm, Femmine > di 40 cm). (23,24)

Classificazione di Mallampati



Usata inizialmente dagli anestesisti per l'intubazione tracheale è utile per avere un'idea della pervietà delle vie aeree superiori. La classificazione di Mallampati e di Friedman sono marker indipendenti della severità della OSAS. In media ogni aumento di un punto della classificazione la probabilità di avere una OSAS (AHI > di 5) aumenta di due volte (OR= 2.5; IC 95%: 1.2-5.0; p = 0.01), o 5 eventi/ora (5.2; IC 95%: 0.2-10; p = 0.04). (25,26)



Freccia rossa: segno di Liao in cui il labbro superiore si presenta piatto o contratto il che suggerisce una mascella retratta e implica una via aerea schiacciata nella parte posteriore della bocca

Freccia verde: lingua protrusa per una mascella deficiente all'interno di una bocca piccola

Freccia blu: gibbo all'apertura della bocca

Questo per far comprendere che già a colpo d'occhio è possibile farsi un'idea sulla possibilità della presenza di OSAS

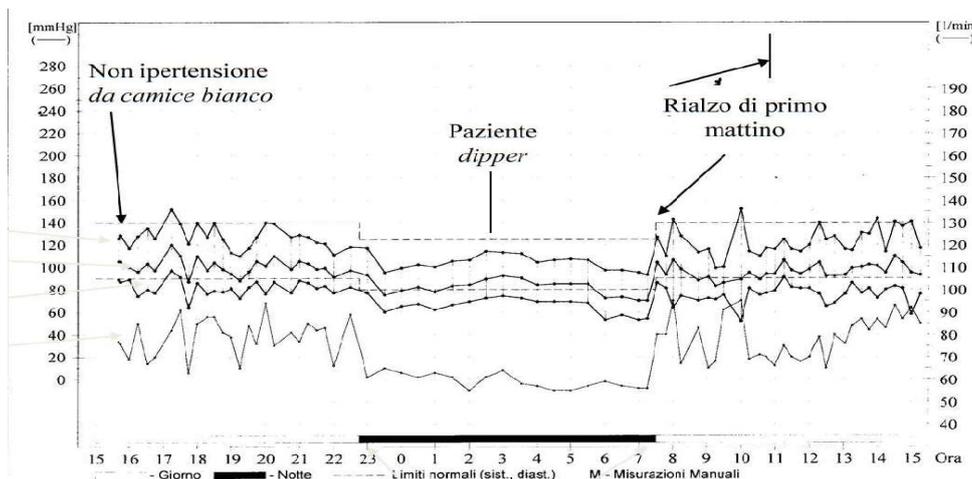
OSAS e Ipertensione Arteriosa (27,28)

La sindrome delle apnee notturne è caratterizzata da un ipertono simpatico che perdura durante il giorno. L'origine di tale fenomeno è verosimilmente da ricercarsi nei ricorrenti episodi di ipossia. L'ipertono simpatico è influenzato dagli stimoli provenienti dai baro-chemo recettori periferici e centrali. Infatti, la rimozione del glomo carotideo ai topi sottoposti ad ipossia ciclica, previene l'insorgenza di ipertensione arteriosa; inoltre, la somministrazione di

ossigeno al 100%, determina una riduzione dei valori di pressione arteriosa sistemica in individui con OSAS, ma non in controlli sani. Tra gli effettori di questa sovra-regolazione sono stati proposti l'endotelina presente nel globo carotideo e cellule della parete vasale, l'angiotensina II che stimola i chemorecettori e aumenta in corso di ipossia e infine l'ossido nitrico diminuito a causa della diminuzione della sintesi da parte della nNO sintetasi.

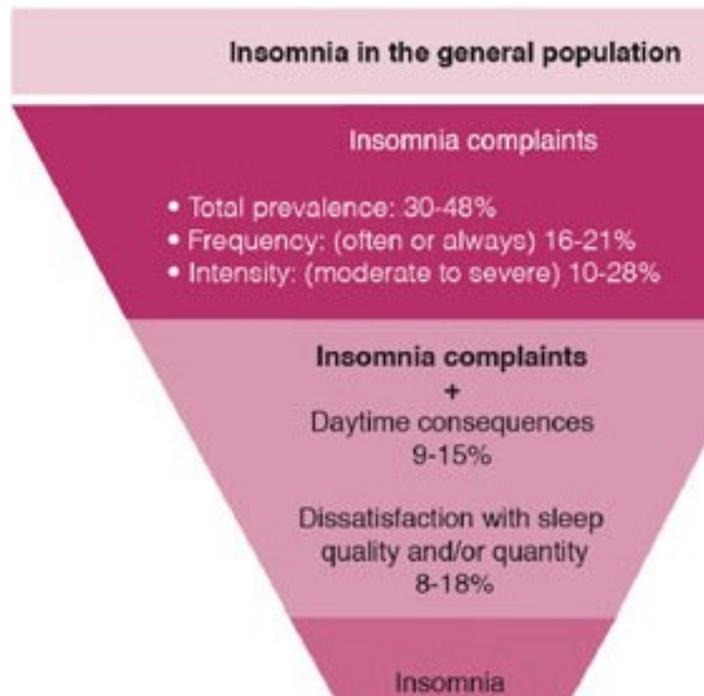
Somers e colleghi hanno osservato che durante un episodio di apnea la pressione arteriosa sistemica aumenta gradualmente all'aumentare dell'attività simpatica; quando, terminata l'apnea, l'efflusso simpatico si interrompe bruscamente e la PA aumenta fino a valori di 240/130 mmHg in alcuni individui, si riscontra un incremento del tono muscolare e segni di breve risveglio all'elettroencefalogramma. L'attività simpatica media dell'intera notte nei soggetti con OSA, incrementa fino al 125% dei livelli rinvenuti durante lo stato di veglia, pur essendo già questi più elevati rispetto alla norma; in alcuni stadi del sonno (fase II) sono raggiunti picchi di aumento di attività simpatica pari al 299% nella fase finale di ciascun evento apnoico. Nei controlli sani, il sonno ad onde lente (non-REM) si accompagna ad un decremento della PA, della frequenza cardiaca, dello stimolo simpatico e della sua ampiezza rispetto ai valori ottenuti durante il giorno.

Le linee guida europee sulla ipertensione arteriosa consigliano, nei casi accertati di OSAS, il controllo della pressione arteriosa mediante holter pressorio piuttosto che il controllo domiciliare per verificare se presente una ipertensione mascherata (normale in ambulatorio ma alta a domicilio e all'holter pressorio) o il fenomeno non-dipper ovvero la mancanza del calo fisiologico della pressione arteriosa durante la notte, segni, questi, di maggior rischio di danno d'organo. Possibili cause del fenomeno non-dipper sono: OSAS, insufficienza renale cronica, obesità, alterazione del sonno, alto introito di sale in soggetti sensibili al sale, ipotensione ortostatica, disfunzione autonoma, neuropatia diabetica e età avanzata. Va notato che il fenomeno lippe varia altamente tra notte e notte ed pertanto scarsamente riproducibile.



OSAS e Insonnia

L'Insonnia è una condizione largamente diffusa nella popolazione generale e colpisce bambini, adulti e anziani. La prevalenza dell'insonnia varia tra studi e dipende dal tipo di campione esaminato e dal tipo di classificazione dell'insonnia. Questi i dati dell'insonnia. (<https://tinyurl.com/yyp8d9yg>)



Circa un terzo degli adulti nella popolazione generale segnala problemi di sonno occasionali e dal 6% al 10% riferisce sintomi che soddisfano i criteri diagnostici per il disturbo di insonnia. L'insonnia è più diffusa tra le donne, gli adulti di mezza età e più anziani e gli individui con scarsa salute mentale, fisica o psicologica. Nelle strutture di assistenza primaria, circa il 10% - 20% degli individui lamenta sintomi significativi di insonnia con maggiori compromissioni funzionali e riduzione della produttività, nonché un maggiore utilizzo delle cure sanitarie. Nonostante la sua alta prevalenza, l'impatto negativo e i costi diretti e indiretti, l'insonnia rimane una condizione non riconosciuta, sotto-diagnosticata e sotto-trattata. (29)

E in Italia? I dati sono dello studio Morfeo 1 e 2, relativi a 11.000 adulti reclutati da MMG sotto il coordinamento di 16 centri del sonno (<https://tinyurl.com/y2y849f2>) Soffre d'insonnia con deficit diurno il 44% di coloro che si recano dal proprio medico. Il 56% degli insonni non si cura, il 40% rifiuta le terapie e il 7.3% sceglie, con scarso successo, l'automedicazione.

I pazienti con apnea ostruttiva del sonno (OSAS) e insonnia hanno maggiori disabilità durante il giorno e ridotta qualità della vita rispetto a quelli che hanno un solo disturbo. (30) Il presente studio ha esaminato i dati attuali sulla prevalenza di insonnia e sintomi di insonnia con OSAS e ha valutato la sua prevalenza a livello mondiale e regionale in base ai paesi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Nell'analisi sono stati inclusi in totale 37 studi. I tassi di prevalenza complessivi di insonnia, lamentarsi di insonnia, difficoltà ad addormentarsi (DFA), difficoltà a mantenere il sonno (DMS) e il risveglio mattutino (EMA), riscontrati nei pazienti con OSAS, furono 38%, 36%, 18%, 42% e 21 %, rispettivamente. Hanno anche analizzato i tassi di prevalenza aggregata di OSAS sulla base di diversi criteri di indice di apnea-ipopnea (AHI) in pazienti con insonnia. Le percentuali furono rispettivamente del 35% (AHI>5) e del 29% (AHI>15).

TERMINOLOGIA (31)

Apnea-hypopnea index (AHI) = apnee + ipopnee / ore totali di sonno (indice di gravità della OSA)

Lieve: 5-15

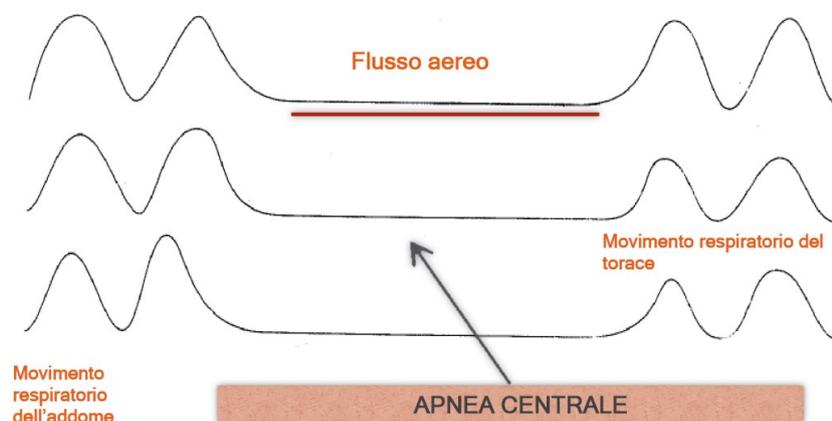
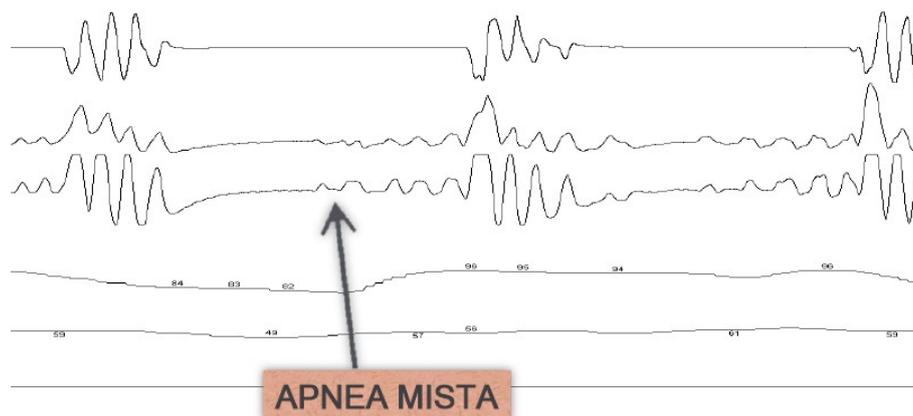
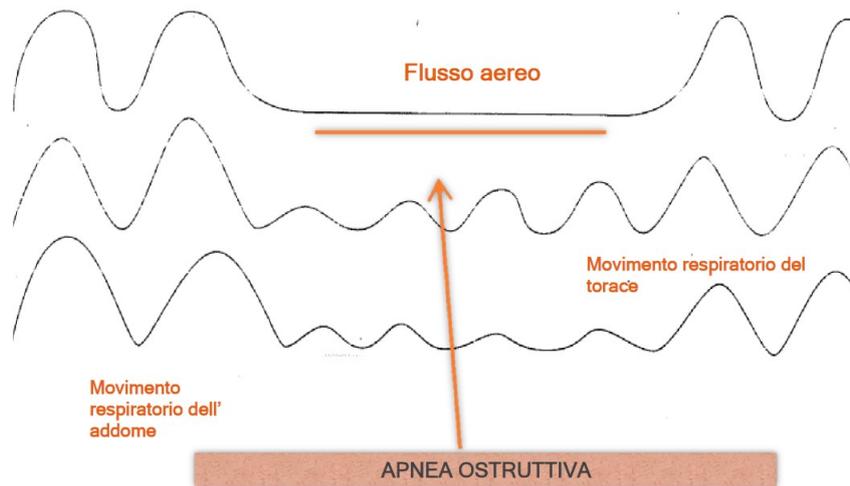
Moderata: 16-30

Severa: >30

Respiratory disturbance index (RDI): apnee + ipopnee + RERAs / tempo totale del sonno (indice di gravità della OSA)

► **RERAs**: sequenza di respiri che durano almeno 10s con appiattimento della porzione inspiratoria del segnale con arousal (risveglio) a livello ettroencefalografico

- ▶ **Apnea:** cessazione intermittente del flusso respiratorio durante il sonno di durata > di 10 secondi.
- ▶ Apnea ostruttiva: movimenti inspiratori del torace durante l'evento.
- ▶ Apnea centrale: assenza di movimenti inspiratori del torace e addome per respirare.
- ▶ Apnea mista: assenza di movimenti inspiratori durante la prima parte dell'evento seguito da movimenti inspiratori nella seconda parte dell'evento.

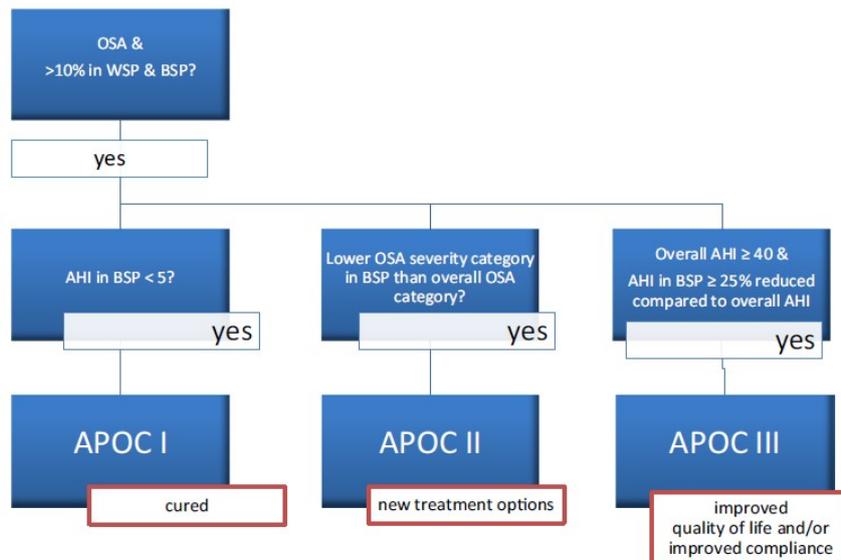


Apnea Ostruttiva Posizionale o POSA

Le POSA sono una variante delle OSA che si manifestano prevalentemente in certe posizioni, per esempio la più frequente è la posizione supina. Esistono vari criteri di definizione. Cartwright definisce un paziente come posizionale

quando c'è una differenza del 50% o più nell'indice di apnea tra posizioni supina e non supina; Marklund et al. come AHI ≥ 10 supino, insieme ad un AHI laterale < 10 ; entrambi i gruppi di Mador e Permut come un AHI < 5 /h in posizione non supina e con una diminuzione $> 50\%$ nell'AHI tra le posizioni supina e non supina; e Bignold et al. un AHI ≥ 15 / h, AHI supino maggiore del doppio dell'AHI non supino, ≥ 20 min di sonno in posizione supina e non supina e AHI non supino < 15 . La più performante sembra essere anche ai fini della terapia la classificazione APOC (**Amsterdam Positional OSA Classification**). (32)

	Cartright	Marklund	Mador/Permut	Bignold	APOC
Sensitivity (%)	96	52	72	36	98
Specificity (%)	68	96	73	96	88
PPV (%)	75	93	73	90	89
NPV (%)	94	66	72	60	98



BSP (Best Sleeping Position) - WSP (Worst Sleeping Position)

Sono molto frequenti e questi soggetti hanno caratteristiche particolari. Rappresentano circa il 37% a seconda delle varie classificazioni, sono più giovani, hanno un BMI e un AHI più basso e meno comorbilità rispetto agli altri soggetti con OSAS. (33)

Nella APOC I i pazienti teoricamente possono essere curati con la sola terapia posizionale.

Nella APOC II i pazienti teoricamente possono ridurre la gravità dell'OSA con la terapia posizionale con altre opzioni di trattamento a disposizione.

Nella APOC III i pazienti con AHI ≥ 40 complessivo possono teoricamente ottenere una riduzione $> 25\%$ del loro AHI con la terapia posizionale migliorando le terapie associate. (32)

► Ipopnea (ostruzione parziale) quando tutti i criteri sono rispettati:

1A: 1. una riduzione di almeno il 30% del flusso respiratorio dal baseline $>$ di 10 sec.

2. desaturazione $> 3\%$ dal pre-evento dal baseline o arousal

1B: 1. una riduzione di almeno il 30% del flusso respiratorio dal baseline $>$ di 10 sec.

2. desaturazione $> 4\%$ dal pre-evento dal baseline

ODI (Oxygen Desaturation Index) esprime il numero di episodi per ora in cui la saturazione di ossigeno del sangue scende di almeno il 4% della saturazione basale di quel soggetto o $<$ al 90% della SpO₂. Correla molto all'AHI e può essere usato come screening o follow up con saturimetri affidabili.

L'AHI è affidabile?

L' AHI è finora l'indice più studiato in letteratura per definire la gravità della OSAS e il follow up dopo terapia. (34) E' anche vero che l'AHI ha dei limiti che illustra bene questo articolo. (35)

Primo. L'AHI presuppone che le apnee e le ipopnee siano fundamentalmente uguali nei loro effetti biologici. Le apnee sono il completo collasso delle vie aeree superiori e di conseguenza hanno un maggiore impatto fisiopatologico rispetto alle ipopnee che sono il risultato del crollo parziale delle vie aeree superiori. La mancanza di prove che esaminano l'impatto clinico relativo di apnee e ipopnee ne consegue che le apnee e le ipopnee non sono fisiopatologicamente uguali.

Secondo. L'impatto clinico della OSAS è da attribuire alla ciclica desaturazione dell'O₂, ma la soglia di desaturazione (< del 4%) è arbitraria e le evidenze a supporto sono scarse. La scelta di questa soglia di desaturazione presuppone che tutti gli eventi di ipopnea che eccedono la soglia siano uguali, cioè un'ipopnea con una desaturazione del 4% è considerata biologicamente equivalente a una ipopnea con desaturazione del 8% o del 10%? E' ovvio che gradi più elevati di ipossiemia comportano effetti maggiori.

Terzo. Il calcolo della AHI trascura anche la distribuzione temporale degli eventi. Apnee e ipopnee possono accadere uniformemente durante la notte, o possono avvenire a gruppi durante un certo periodo del sonno. Ad esempio, due pazienti che hanno un totale di 160 eventi respiratori per 8 ore. Sebbene l'AHI sia esattamente lo stesso (circa 20/ora), gli eventi nel primo paziente sono raggruppati entro le prime 2 ore di sonno, mentre nel secondo paziente, sono diffusi in modo uniforme durante la notte. Si potrebbe sostenere che il secondo paziente potrebbe essere più incline agli effetti clinici della OSAS perché gli eventi respiratori disordinati interrompono l'intero periodo di sonno. Ma anche due pazienti che hanno lo stesso AHI ma uno dorme 7 ore ogni notte e l'altro dorme 5 ore. Dato che l'AHI è simile in questi due pazienti, la conclusione è che il livello di esposizione basato sull'AHI è paragonabile, ma in realtà non è vero dato che il numero cumulativo di eventi sperimentati da questi pazienti sono diversi a causa delle loro differenze nel tempo di sonno abituale.

Quarta. La definizione di ipopnea. Disaccordi sostanziali rimangono riguardo al grado di ipoventilazione (o diminuzione del flusso), gravità della desaturazione e incorporazione di risvegli nella definizione di un'ipopnea. Per concludere l'AHI che somma il numero di apnee e ipopnee senza includere alcuna informazione sulla durata di questi eventi è poco affidabile. È inconcepibile che un evento che duri 10 s sia fisiologicamente equivalente ad un evento della durata di 2 o 3 min.

Esiste anche un altro problema che consiste nell'ampia variabilità intra-individuale su misurazioni ripetute della PSG domiciliare come già segnalato in letteratura (Aarab et al., 2009; Levendowski et al., 2009; White et al., 2015), soprattutto nei pazienti con OSAS lieve e questo fatto va tenuto in considerazione in quanto può portare a diagnosi sbagliate. La spiegazione proposta per i punteggi variabili è da ascrivere a tempi brevi di sonno, una riduzione del sonno REM, risvegli frequenti e latenza REM più lunga. In questo studio (36) 77 pazienti con OSAS diagnosticati e in trattamento con CPAP furono seguiti per 2 settimane con saturimetria notturna (Pulsox 300i o ResLink) in assenza di CPAP. L'indice considerato in questo caso fu l'ODI (oxygen desaturation Index) considerando i parametri di gravità calcolati con il PSG. Quello che si è visto è un'ampia variabilità intra-individuale. Solo nelle forme gravi la variabilità è meno pronunciata.

Disturbi causati dalla OSA

Sonnolenza diurna e diminuita performance cognitiva e lavorativa.

Cardiopatía Ischemica e Ictus Cerebrale

Aritmie

Cefalea

Deficit erettile

Ipertensione Arteriosa resistente ai farmaci

OSAS e incidenti stradali

Sono il 7% gli incidenti stradali con 12.000 feriti e 250 morti. Fonte ansa.it)
Una meta-analisi di 18 studi (37) mostrava un rischio aumentato di 1,25 volte (25%) di incidenti stradali in coloro che avevano una OSAS rispetto ai controlli senza OSAS, in altre parole si hanno circa 80 incidenti stradali per 1000 persone-anno tra coloro che non hanno le apnee rispetto ai 100-390 incidenti per 1000 persone-anno dei pazienti con OSAS.

Diagnosi (1)

Quando sospettare una OSAS?

In presenza di sonnolenza diurna e almeno uno dei seguenti criteri:

- ▶ abituale forte russamento
- ▶ Ipertensione
- ▶ rantoli, soffocamento o arresto del respiro.

Non utilizzare questionari o algoritmi per la diagnosi di OSAS.

In caso di sospetto occorre raccogliere la storia clinica, presenza di obesità, malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, diabete e tutti i fattori predisponenti di cui accennavo sopra. Poi si passa all'esame obiettivo ricercando i fattori che possono dare una ostruzione alle vie aeree. Cavità orale e nasale: malformazioni cranio facciali, palato stretto, classificazione di Mallampati, ipertrofia tonsillare, stenosi nasale (ipertrofia dei turbinati, deviazione del setto, poliposi nasale, rinite allergica), retrognatia o micrognatia. Un metodo semplice per documentare la respirazione nasale consiste nel far eseguire una espirazione nasale su uno specchio osservando l'alone che lascia il vapore sullo specchio. Questo segno può essere fotografato con il cellulare e confrontato dopo eventuale correzione chirurgica. Utile anche la Saturimetria notturna come esame di screening in presenza di segni suggestivi di OSAS, come raccomandato anche dalle linee guida ministeriali del 2016 (3), in modo da aumentare la probabilità pre-test. Di saturimetri ne esistono centinaia ma per questo scopo meglio usare dei saturimetri professionali. Qualche esempio.

Spirodoc della MIR, saturimetro 3D che calcola l'ODI (Oxygen Desaturation Index) nelle diverse posizioni nel sonno e trasferire i dati al software fornito insieme allo strumento.

Nonin Wristox2, saturimetro da polso professionale in grado di trasferire i dati al software nVISION fornito a parte.

Questi strumenti sono costosi nell'ordine del migliaio di euro, ma chi vuole spendere poco consiglio il CONTEC RS01 che su eBay si trova meno di 100 euro. Saturimetro da polso con software dedicato fornito insieme.

Non tutti gli esperti, però, sono d'accordo sull'uso della saturimetria, ma in letteratura i dati mostrano una forte correlazione dell'ODI all'AHI. In questo studio (38) un ODI < di 5 ha fornito una sensibilità del 97,7%, una specificità del 97,0%, un valore predittivo positivo del 99,2% e un valore predittivo negativo del 91,4%.

Questionari (1)

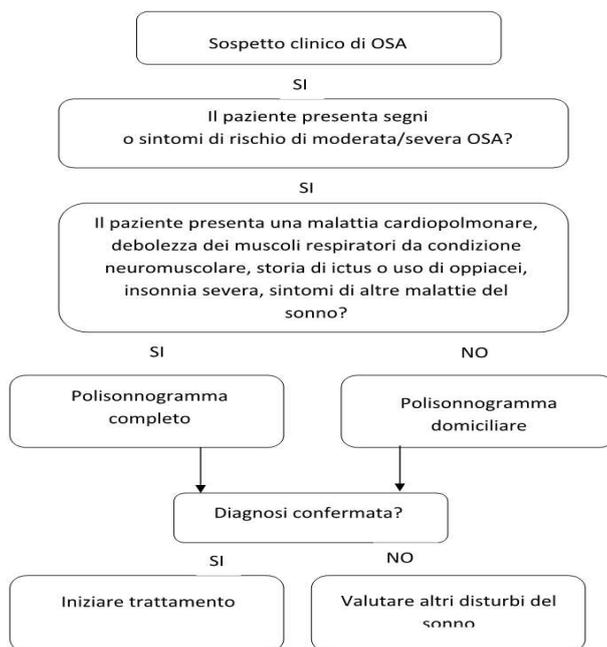
Esistono tre tipi di questionari:

- ▶ l'Epworth Sleepiness Scale (ESS), Inventato da Johns Murray nel 1997 in Melbourne (Australia) è ritenuto di qualità bassa;
- ▶ il questionario di Berlino, qualità bassa;
- ▶ STOP-BANG (Snore Tired Observed Pressure BMI Age Neck Gender), qualità moderata.

Ecco le raccomandazione della AASM (Accademia Americana di Medicina del Sonno) (1).

1. Non utilizzare strumenti clinici, questionari e algoritmi di predizione per diagnosticare l'OSA negli adulti, in assenza di un test di polisonnografia cardiorespiratorio completo o una polisonnografia domiciliare notturna. (FORTE)

2. Utilizzare la polisonnografia completa o domiciliare notturna con un dispositivo tecnicamente adeguato per la diagnosi di OSA in pazienti adulti non complicati che presentano segni e sintomi che indicano un aumentato rischio di OSA da moderata a grave. (FORTE)
3. Se un singolo test di apnea notturna a casa è negativo, inconcludente o tecnicamente inadeguato, la polisonnografia deve essere ripetuta. (FORTE)
4. Utilizzare la polisonnografia completa, piuttosto che quella domiciliare, per la diagnosi di OSAS in pazienti con malattia cardiorespiratoria, potenziale debolezza dei muscoli respiratori dovuta a condizioni neuromuscolari, uso cronico di oppiacei, anamnesi di ictus o grave insonnia. (FORTE)
5. Se il polisonnogramma iniziale è negativo e permane il sospetto clinico di OSA, un secondo polisonnogramma deve essere considerato per la diagnosi di OSA. (DEBOLE)



Una volta stabilita la diagnosi si passa alla Visita Otorinolaringoiatria con esame a fibre ottiche. La fibroscopia è solo una parte della visita otorinolaringoiatrica ma rappresenta un momento importante: il primo tratto esaminato è rappresentato dalle fosse nasali nelle varie sezioni, dalla valvola nasale alla porzione centrale dove si possono apprezzare restringimenti e alterazioni ad opera di alterazioni del setto nasale (formato da porzioni ossee e cartilaginee), dei turbinati, della parete laterale (formazioni occupanti spazio come polipi infiammatori o allergici) fino al rinofaringe, la regione posteriore del naso. Si posiziona poi il fibroscopio subito sotto la parte finale del naso che corrisponde alla parte posteriore del palato molle; in questa posizione si esegue la manovra di Mueller, una inspirazione forzata a naso e bocca chiusa che provoca una pressione negativa all'interno della via aerea determinando un restringimento di varia entità e con diverse caratteristiche. È un modo per mimare quello che succede nella via respiratoria durante il sonno. La manovra di Mueller si esegue poi più in basso in corrispondenza della regione retrolinguale: si eseguono ripetutamente diverse inspirazioni forzate visualizzando l'eventuale restringimento muscolare prodotto in tale zona. L'esame procede poi ancora più in basso con la visualizzazione della struttura del laringe e dei suoi movimenti. La manovra di Mueller permette di valutare in modo tridimensionale il comportamento della via aerea superiore, specie nella sua componente muscolare, la cosiddetta porzione collassabile, e di suddividerla clinicamente in 4 settori: cavità nasale, orofaringe, ipofaringe e laringe. Durante l'esame è possibile quantificare il grado di ostruzione da 1 a 4 (grado 1 chiusura < del 25%, grado 2 chiusura dal 25 a 50%, grado 3 chiusura dal 50 al 75%, grado 4 chiusura > del 75%) e di definire le modalità di chiusura (trasversa, antero-posteriore o circolare). In questo modo i dati collezionati possono essere confrontati, condivisivi e rivalutati a distanza dopo gli opportuni trattamenti medici, ortodontici o chirurgici. Negli ultimi anni gli Otorini, per la verità pochi, usano una nuova tecnica, la sleep endoscopy (endoscopia nel sonno). Il paziente viene ricoverato mezza giornata e in sala operatoria viene fatto dormire con il propofol e praticata la endoscopia mentre dorme profondamente per vedere le sedi dell'ostruzione, cavità nasale, palato molle, base lingua e faringe ed infine la laringe o meglio l'epiglottide. Questo permette di chiarire meglio, insieme ai dati clinici, se

passibile di correzione chirurgica.

<https://tinyurl.com/y55ngd9z>

Terapia

- ▶ CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)
- ▶ MAD (Mandibular Advancement Device)
- ▶ Terapia Miofasciale
- ▶ Terapia Posizionale
- ▶ Terapia Chirurgica (il parere dello specialista ORL)

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – APAP (Automatic Positive Airway Pressure) (39)

1. Usare la CPAP per trattare l'OSAS negli adulti con sonnolenza eccessiva.
2. Utilizzare CPAP per trattare l'OSAS negli adulti con una alterata qualità del sonno.
3. Usare CPAP per trattare l'OSAS negli adulti con ipertensione.
4. Iniziare la terapia con PAP usando APAP a casa o titolazione PAP in laboratorio in adulti con OSAS senza comorbidità.
5. Usare la CPAP o APAP su BPAP nel trattamento di routine dell'OSAS negli adulti.
6. Effettuare interventi comportamentali e / o di risoluzione dei problemi durante il periodo iniziale della terapia con PAP negli adulti con OSAS.
7. Utilizzare interventi guidati di tele-monitoraggio durante il periodo iniziale della terapia PAP negli adulti con OSAS.

CPAP, APAP (auto-PAP), Bilevel-PAP, Ventilazione servo-assistita, (40)

Mentre CPAP fornisce un livello fisso di pressione dell'aria, la APAP si regola automaticamente per soddisfare le esigenze respiratorie di ogni persona misurando costantemente quanta resistenza è presente nella respirazione, respiro per respiro. A differenza di un dispositivo CPAP, le macchine APAP forniscono solo la quantità di pressione necessaria in qualsiasi momento, aumentando o diminuendo la pressione in base alla necessità del momento, rendendo più confortevole l'uso di queste macchine per certi pazienti che non tollerano la pressione fissa, l'apnea correlata al REM o l'apnea posizionale.

La Bi-level offre la possibilità di utilizzare due livelli di pressione diversi, uno per l'inspirazione e uno per l'espirazione. È utilizzato da pazienti con apnee del sonno e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), da pazienti obesi con ipoventilazione oppure da pazienti che non tollerano il trattamento in CPAP a causa delle alte pressioni impostate. Il ventilatore servo-assistito è un tipo particolare di Bi-level per alcuni specifici Disturbi Respiratori del Sonno causati dall'insufficienza cardiaca o da altre malattie che colpiscono il centro del respiro (Cheyne Stokes Respiration).

Come si vede l'Accademia Americana di Medicina del Sonno raccomanda la PAP per le situazione sopra elencate, ma ci possono essere casi in cui il paziente non tollera o smette la PAP oppure non la vuole. In questi casi e quando l'AHI è di grado moderato (AHI tra 15 e 30) è possibile proporre la MAD (Mandibular Advancement Device) che è una sorta di bite che sposta il mascellare inferiore in avanti aumentando lo spazio faringeo evitando che la base lingua chiuda il passaggio dell'aria. L'AASM (Accademia Americana di Medicina del Sonno) (41) raccomanda la prescrizione e il follow up della MAD da specialisti Odontoiatri qualificati in Medicina del Sonno in quanto deve essere fatta su misura e regolata a dovere in base all'AHI. Un elenco degli odontoiatri certificati si possono trovare sul sito della SIMSO (Società Italiana Medicina del Sonno Odontoiatrica) www.simso.it

Cosa dice la letteratura?

In prevenzione primaria diversi studi osservazionali a lungo termine hanno osservato effetti benefici della CPAP su morbilità e mortalità per la prevenzione delle malattie CV e tutte le cause di morte ma presentano limitazioni metodologiche che pregiudicano evidenze forti. Non esistono RCT. (42-46) Un documento della USPSTF del 2017 sullo screening della OSAS nella popolazione generale asintomatica trovò scarse evidenze nel raccomandare lo screening salvo in persone con sintomi come russamento, apnea osservata,

sonnolenza diurna, disturbi cognitivi, disturbi dell'umore, boccheggiamento o soffocamento notturno o comunque persone con sospetta OSAS. (47)

In prevenzione secondaria una revisione sistematica ha esaminato sette studi osservazionali e due RCT con 1430 pz con OSAS e cardiopatia ischemica. Follow up da 3 a 7 anni. Significativa riduzione degli eventi cardiovascolari negli studi osservazionali (RR 0.61, 95% CI: 0.39-0.94, P = 0.02) ma non nei RCT (RR 0.57, 95% CI: 0.32-1.02, P = 0.06). (48)

Uno studio del NEJM del 2016 afferma che nei pz con cardiopatia ischemica e OSAS la CPAP + la terapia convenzionale comparata a sola terapia convenzionale non previene gli eventi cardiovascolari in pz con OSAS moderata/severa. (49)

Ma se analizziamo i dati per sottogruppi, con le limitazioni del caso, emerge che bisogna prestare attenzione alle forme gravi di OSAS (> di 30 di AHI) ritenute un fattore di rischio indipendente per morte cardiovascolare e tutte le cause di morte. Questo è quanto afferma una meta-analisi di 27 studi di coorte con oltre 3 milioni di partecipanti. (50)

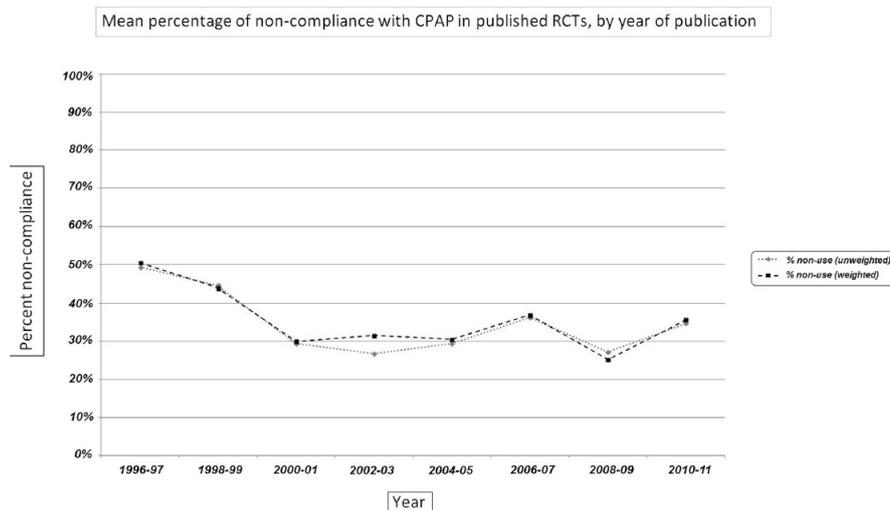
Un discorso a parte merita la OSAS lieve (AHI tra 5 e 14 eventi/ora). Una task force dell' American Thoracic Society nel 2016 (51) riteneva che nella OSAS lieve gli studi erano incongruenti nelle loro definizioni di OSA "lieve". I dati erano incoerenti riguardo alla relazione tra OSA lieve e sonnolenza diurna. Tuttavia, il trattamento può migliorare la sonnolenza e la qualità di vita. Vi sono prove limitate o incoerenti relative all'impatto della terapia sui disturbi cognitivi, umore, incidenti automobilistici, eventi cardiovascolari, ictus e aritmie.

Un dato è certo, il paziente trattato ti dice che dorme meglio e non ha più sonnolenza diurna, in altre parole la terapia, almeno nelle forme moderata/severa, migliora la qualità di vita. (52)

Per la MAD esistono due revisioni sistematiche che attestano l'efficacia della MAD nell'abbassare l'AHI dal 20 all'80% (53) ma il confronto con la CPAP quest'ultima è più efficace (MAD -9.3/ora (p < 0.001), CPAP -25.4/ora (p < 0.001)). La riduzione del punteggio dell'Epworth Sleepiness Scale e degli incidenti stradali è simile. (54) La MAD non ha studi clinici a lungo termine in fatto di prevenzione di eventi cardiovascolari.

Aderenza alla CPAP

La CPAP andrebbe usata per tutta la notte o meglio per la intera durata del sonno, ma non si sa ancora quale sia il numero di ore minimo necessario per evitare la sonnolenza diurna e permettere una normale qualità di vita, sociale e lavorativa. Molti studi hanno analizzato il problema (55-59) e hanno trovato diversità tra i dati riportati dai pazienti e i dati, più attendibili, presi dalla scheda della CPAP essendo quelli riportati dai pazienti sovrastimati. I dati della letteratura ci dicono che i non-aderenti vanno dal 25 al 50% in media 35,4%. Per aderenza gli autori considerano un uso della CPAP di un minimo di 4 ore o più per un 70% o più di notti. La figura sotto illustra la non aderenza dei pazienti nel tempo. Se l'obiettivo è migliorare la sonnolenza, quattro ore di utilizzo sono state sufficienti per ottenere un punteggio normale sulla scala della sonnolenza di Epworth. Nel valutare l'idoneità al servizio in un camionista, sarebbero necessarie sei ore per raggiungere un livello normale di vigilanza obiettiva nel test di latenza del sonno multiplo, e 7,5 ore per migliorare il normale funzionamento diurno nel questionario sugli esiti funzionali del sonno. Cinque ore di utilizzo migliorano le prestazioni neuro-comportamentali.



La non aderenza dipende molto anche dal grado di severità dell'OSAS come mostrato nella figura sotto.

Problemi comuni con l'uso della CPAP sono frequenti, vediamo alcuni.

Claustrofobia, non perfetta aderenza della maschera con fughe d'aria, difficoltà a tollerare l'aria forzata, irritazione cutanea e decubiti, rimozione involontaria della maschera durante il sonno, naso e bocca secca, rumore fastidioso per il paziente e per il/la partner, meteorismo ecc. Tutti problemi che si possono risolvere con un buon rapporto medico/struttura paziente. E' indispensabile che il paziente provi i vari dispositivi CPAP e maschere in modo da scegliere il tipo giusto e soprattutto che ci sia un controllo post vendita, oggi possibile con la telemedicina, in modo da risolvere i vari problemi che dovessero sorgere nel tempo. Ecco perché sono nati tanti centri privati che curano e soprattutto vendono di tutto attirati dal business del mercato per la mancanza/inadeguatezza delle strutture pubbliche. Per questi motivi lancio un sasso anzi un sassolino nello stagno; coinvolgere il MMG nel processo decisionale dalla sospetto diagnostico, invio al polisonnogramma (senza passare dallo specialista che allungherebbe i tempi), invio all'ORL per eventuale sleep endoscopy, scelta della terapia, addestramento del paziente con le relative problematiche e follow up, il tutto dopo adeguato addestramento e contatti con gli specialisti. Oggi tutte le CPAP hanno schede di memoria ed è possibile la lettura con software in modo da verificare tutti i parametri della CPAP. Esistono software gratuiti come OSCAR (www.sleepfiles.com/OSCAR), open source disponibile per tutti i sistemi operativi che non ha nulla da invidiare ai più sofisticati software dedicati e a pagamento.

Terapia Miofasciale

Si tratta di semplici esercizi da ripetere tutti i giorni più volte al giorno, magari nei momenti di pausa e si possono fare in qualsiasi momento anche quando si guarda la televisione, non necessariamente tutti insieme. Eccone alcuni.

Esercizio 1: spingere verso l'alto la lingua

Posiziona la punta della lingua contro il tetto del palato duro proprio dietro gli incisivi superiori e spingi verso l'alto e tieni premuto per 10 secondi. Ripeti 3 volte.

Esercizio 2: tocca il naso e il mento

Tira fuori la lingua e spostala prima verso la punta del naso e poi il mento per 10 volte. Ripeti 3 volte.

Esercizio 3: spingere la lingua verso sinistra e destra

Tira fuori la lingua e spostala il più possibile a sinistra e poi a destra. Ripeti 10 volte. Ripeti 3 volte.

Esercizio 4: arrotolare la lingua

Tira fuori la lingua piegando i bordi verso il centro in senso longitudinale cercando di arrotolarla. Mantieni la posizione per 10 secondi. Ripeti 3 volte.

Esercizio 5: fai clic sulla lingua

Fai schiacciare la lingua contro il palato in modo da emettere un forte clic. Ripeti 10 volte.

Esercizio 6: spingere la lingua contro un cucchiaio

Spingi con forza la punta della lingua contro un cucchiaio tenuto davanti alle labbra per 10 secondi. Tieni la lingua diritta. Ripeti 3 volte.

Esercizio 7: impugnare un cucchiaio tra le labbra

Posiziona la maniglia di un cucchiaio di metallo tra le labbra e mettilo sopra un cubetto di zucchero come peso e mantieni la posizione con le sole labbra per 10 secondi. Non posizionare la maniglia tra i denti. Cerca di mantenerlo parallelo al pavimento. Ripeti 3 volte.

Esercizio 8: tieni un bottone tra le labbra

Lega un bottone a un pezzo di spago lungo almeno 10 cm. Posiziona il bottone tra i denti e le labbra. Strizza le labbra con forza e tira la corda. Mantieni la posizione per 10 secondi. Ripeti 3 volte.

Su [youtube](https://www.youtube.com/watch?v=...) una dimostrazione visiva (in inglese) <https://tinyurl.com/yagxslgo>

La terapia miofunzionale migliora l'AHI di circa il 50% negli adulti e del 62% nei bambini. Revisione sistematica di 9 studi su adulti (120 pazienti), con 2 soli RCT e 2 su bambini (25 pazienti). Il follow up degli studi andava da 2 a 6 mesi e solo un RCT arrivava a 4 anni con persistenza del risultato. (60)

La terapia Miofunzionale potrebbe essere una valida combinazione con altre terapie per migliorare la performance.

Terapia Posizionale

La terapia posizionale si applica a quelle persone che soffrono di apnee posizionali quasi sempre dovuta alla posizione supina. Nella forma APOC I varrebbe la pena provare la sola terapia posizionale che si avvale di strumenti tecnologici e non. I vecchi sistemi non tecnologici si avvalgono di strumenti posizionati sulla schiena, tipo pallina da tennis, che impediscono al soggetto di mettersi in posizione supina. E' possibile confezionare una specie di marsupio artigianale e inserire 1 o 2 palline da tennis, vedi figura.



I nuovi sistemi tecnologici consistono in una fascia elastica e morbida con una tasca in cui viene inserito un piccolo strumento simile a una penna USB. Ci sono due versioni; una che si applica sul torace anteriormente e una sul collo. Si chiama **Night Balance** e attraverso lievi vibrazioni, quando il soggetto è in posizione supina, lo costringe a cambiare posizione. E' provvisto di software che analizza le posizioni delle varie notti e fornisce una statistica sulle percentuali di successo. www.nightbalance.com



Nelle forme APOC II e III può essere un valido aiuto come supporto alla CPAP permettendo di abbassare la pressione del flusso d'aria in modo da renderla più confortevole migliorando la compliance del paziente.

Una Cochrane del 2018 (61) conclude che la CPAP ha un effetto maggiore sul miglioramento dell'AHI rispetto alla terapia posizionale nell'OSA posizionale, mentre la terapia posizionale è migliore rispetto ai controlli che non fanno terapia migliorando ESS e AHI. La terapia posizionale può avere una migliore aderenza rispetto alla CPAP. Non ci sono state differenze significative per altri risultati clinicamente rilevanti come la qualità della vita o la funzione cognitiva. Tutti gli studi erano di breve durata, pertanto non è possibile dare un giudizio sugli effetti a lungo termine della terapia. L'evidenza emersa è da bassa a moderata.

Riduzione del Peso

Nei soggetti obesi la riduzione del peso, con la dieta o con la chirurgia bariatrica, ha effetti positivi migliorando sia l'AHI sia l'ESS. Questo è quanto emerge da una revisione sistematica (62):

Pre-intervento chirurgico BMI medio 51

Dopo intervento chirurgico riduzione del BMI di 14 (CI: 12-16) e diminuzione del AHI di 29/eventi ora (CI: 22-37).

Pre-intervento non chirurgico (interventi comportamentali e cambiamento degli stili di vita) BMI medio 38

Dopo intervento diminuzione del BMI di 3 (CI: 2,42-3,79) e diminuzione media del AHI di 11/eventi ora (CI: 7.81-14.98). L'eterogeneità era alta in tutti i risultati

Terapia chirurgica. Il parere dell'Otorinolaringoiatra del Sonno Terapia non ventilatoria della apnee notturne

C.E. Falco, L. Lanza, UO ORL Vigevano ASST Pavia

La sindrome delle apnee notturne rappresenta un quadro emergente che necessita di un approccio multidisciplinare. La terapia ha come obiettivo una riduzione degli eventi apnoici sotto i 5 episodi per ora. La terapia ventilatoria rappresenta il gold standard ma presenta una scarsa aderenza al trattamento da parte del paziente. Le opzioni non ventilatorie, se precedute da un adeguato inquadramento diagnostico, in un'ottica multidisciplinare possono raggiungere percentuali di successo superiore all'80%.

Avendo come base i dati forniti dallo studio poligrafico del sonno PSG, il primo fondamentale step è rappresentato dall'endoscopia durante sonno indotto. La procedura è definita sleep endoscopy (SE): con un endoscopio flessibile viene valutato in maniera dinamica lo stato delle alte vie respiratorie durante un sonno profondo farmacologicamente indotto dal propofol sotto controllo anestesilogico. L'esame permette di evidenziare: la modalità di ostruzione e le relative aree anatomiche nel distretto rino-oro-laringeo, e definire il comportamento delle alte vie respiratorie modificando la postura e la relazione tra mandibola e tratto respiratorio; inoltre è possibile introducendo nel lume respiratorio pressioni definite evidenziare un più articolato quadro fisiopatologico.

Con le informazioni della PSG e della SE è possibile disegnare una strategia terapeutica per ogni paziente apnoico. La definizione della scelta terapeutica si realizza in un colloquio multidisciplinare dove si sottolinea la natura poli-distrettuale e cronica del disturbo apnoico notturno. Le possibili opzioni chirurgiche ci danno l'opportunità di intervenire su di una problematica a forte componente neurologica-sistemica con elaborazioni sia di proposte mini-invasive rispettose dei parenchimi in una logica di preservazione della funzione deglutitoria, sia della eventuale necessità di nuova procedura chirurgica anche a distanza di anni.

L'utilizzo dei fili riassorbibili con micro-ganci, definiti barbe, ha rivoluzionato la chirurgia del palato, sito più frequentemente coinvolto, permettendo di codificare diversi tipi d'intervento ovvero: le faringoplastiche con fili autobloccanti che si caratterizzano per il rispetto e la preservazione del parenchima e la possibilità di definire i vettori di trazione nell'ottica di una chirurgia sartoriale. La tonsillectomia resta un punto fondamentale se la SE conferma la sua significatività. La SE riveste anche un ruolo decisivo nella definizione dell'eventuale plastica laringea, prevalentemente a carico dell'epiglottide, procedura sempre endoscopica con metodiche mini-invasive e sempre preservative. Il tempo nasale trova la sua indicazione primaria nel miglioramento della gestione della terapia ventilatoria.

Una corretta indicazione permette di programmare trattamenti combinati tra i quali l'intervento dell'odontoiatra con la costruzione di avanzatori mandibolari e del logopedista con una rieducazione della muscolatura delle alte vie respiratorie che permettono un significativo miglioramento del risultato chirurgico/terapeutico complessivo. Inoltre la corretta indicazione consente di indirizzare, in casi selezionati, il paziente a chirurgia più demolitiva come l'avanzamento bi-mascellare e ablativa come le glossectomie con l'ausilio del robot.

Nella nostra realtà, presso il reparto ORL di Vigevano e Voghera (ASST Pavia) abbiamo realizzato una proposta terapeutica dedicata alle apnee. Abbiamo definito collaborazioni con i centri del sonno sviluppando protocolli comuni che hanno portato alla realizzazione negli ultimi 4 anni di più di 250 SE. Lo sforzo diagnostico ha permesso di definire e realizzare 160 chirurgie palatali con autobloccanti, 30% dei casi associati ad interventi odontoiatrici-dietetici e logopedici con un risultato positivo complessivo superiore all'85%.

La gestione del pz apnoico impone un percorso di crescita dedicato, l'indispensabilità di una collaborazione paritetica con tutti gli specialisti interessati in collaborazione strettissima con la medicina generale, lo svilupparsi di un ottica di presa in carico complessiva e cronica dove non sussiste una terapia migliore delle altre ma una scelta dedicata, sartoriale per ogni singolo paziente in quel momento della patologia.

Una meta-analisi recente (63) ha analizzato i risultati della palatoplastica anteriore e sue varianti. La meta-analisi ha incluso sei studi con un totale di 240 pazienti. In ciascun articolo il numero andava da 13 a 77 e l'età media variava da 21 a 51 anni. L'AHI preoperatorio medio (nei 6 articoli) è migliorato da 16,3 a 7,1, la scala analogica visiva del russamento è migliorata da 7,5 a 3,1 e il punteggio di Epworth si è ridotto da 11,3 a 7,3 dopo l'intervento. Il tasso complessivo di successo è stato del 72,5%, con un follow-up medio di 17,3 mesi. Una tecnica innovativa tutta Italiana è la faringoplastica con fili autobloccanti. La tecnica è semplice non demolitiva e garantisce un buon risultato funzionale. (64) Va detto però che la tecnica è giovane con pochi pazienti e manca di risultati a lungo termine. Staremo a vedere.

Per concludere volevo segnalare qualche curiosità.

Si tratta di un saturimetro particolare che può essere utile in questi casi durante terapia. Sono di fabbricazione cinese ma precisi dotati di un app con cui possono essere programmati e acquisire i dati di SpO2 notturna. Esistono due versioni; una ad anello e una da orologio dal prezzo contenuto.

Sleep O2 Monitor del sonno

Sleep O2 Monitor del sonno
Codice prodotto: SC358751

€145,00
Iva esclusa

Acquista

f t p

Checkme O2 Monitor del sonno SpO2

Checkme O2 Monitor del sonno SpO2
Versione Standard (#SC216845) | € 1:

€145,00
Iva esclusa

Acquista

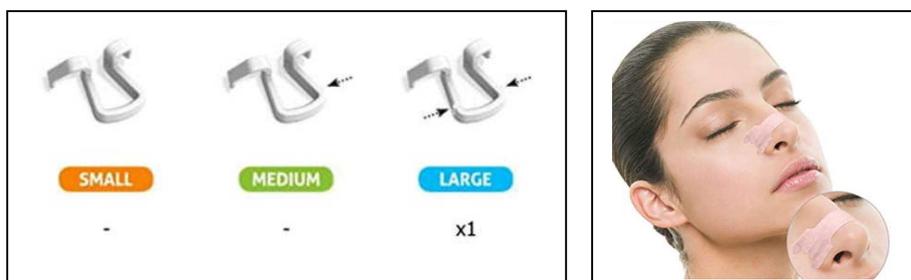
f t p

La caratteristica consiste nella vibrazione al scendere della SpO2 oltre un limite impostabile da app. L'intensità della vibrazione è impostabile, da lieve a forte. Inoltre sono una valida alternativa al Night Balance, molto più costoso, in caso di OSAS posizionale. Da provare.

Un'altra app da non mancare è SnoreLab, l'applicazione più popolare e innovativa nel suo genere, registra, misura e tiene traccia del tuo russare. Si avvia e si mette sul comodino.



Infine volevo spendere qualche parola sui dilatatori nasali, esterni/interni. (65,66)



Gli usi attuali vanno dall' esercizio fisico, congestione nasale, sonno, russamento, gravidanza, cancro e individui sani. Numerosi studi hanno dimostrato che i dilatatori nasali aumentano la sezione trasversale della valvola nasale, riducendo la resistenza nasale e la pressione inspiratoria trans-nasale stabilizzando il vestibolo nasale laterale, evitando il suo collasso durante l'inspirazione finale. Introdotti sul mercato nel 1990 divennero popolari ai Giochi Olimpici di Atlanta del 1996. I dilatatori nasali sono efficaci nell'alleviare i disturbi causati dalla riduzione della resistenza nasale, con benefici causati da una riduzione dello sforzo respiratorio nasale, da un aumento della ventilazione nasale e da un ritardo dell'insorgenza della respirazione orale durante l'esercizio fisico. L'idea è nata da Roithmann e Lancer e Jones da un'invenzione di Francis nel 1905 su un caso di ostruzione della valvola nasale durante l'inspirazione. Sicuramente i dilatatori nasali possono essere una valida alternativa ai farmaci decongestionanti in tutti i casi di problematiche di ostruzione nasale. Nello sport hanno il vantaggio di aumentare la respirazione nasale ritardando la respirazione buccale ma non aumentano la performance come si credeva un tempo. Nel caso della OSAS non hanno nessun beneficio. (66)

Bibliografia

1. 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 Mar 15;13(3):479-504.
2. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. An American Academy of Sleep Medicine and American Academy of Dental Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2015 Jul 15; 11(7): 773
3. LINEE GUIDA NAZIONALI PER LA PREVENZIONE ED IL TRATTAMENTO ODONTOIATRICO DELLA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO (OSAS) 15 marzo 2016
4. La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel sonno (OSAS) 12 maggio 2016
5. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Ups J Med Sci*. 2012 Nov; 117(4): 370–382.
6. Legami fisiopatologici tra sindrome delle apnee ostruttive notturne e sindrome metabolica. *G Ital Cardiol* 2010; 11 (6): 453-459
7. Resnick HE, Gottlieb DJ for the Sleep Heart Health Study Group. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep* 2008; 31: 1127-1132
8. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):310-8. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study
9. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 Aug;34:70-81.
10. Legislatura 17 Atto di Sindacato Ispettivo n° 1-00728. Atto n. 1-00728. Pubblicato il 14 febbraio 2017, nella seduta n. 761. ROMANI Maurizio , BENCINI , SIMEONI , BIGNAMI , MUNERATO , URAS , MOLINARI, MUSSINI , VACCIANO , MASTRANGELI
11. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–1014
12. Frost & Sullivan. Hidden Health Crisis Costing America Billions: Underdiagnosing and Undertreating Obstructive Sleep Apnea Draining Healthcare System. American Academy of Sleep Medicine, 2016, www.aasmnet.org/Resources/pdf/sleep-apnea-economic-crisis.pdf. Accessed 22 Sept 2016
13. An Integrated Health-Economic Analysis of Diagnostic and Therapeutic Strategies in the Treatment of Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea. *SLEEP* 2011;34(6):695-709.
14. CPAP Treatment for Adults with Obstructive Sleep Apnea: Review of the Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013
15. Cost effectiveness of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea Sleep Health Foundation October 2018. la sua relazione è stata resa possibile da finanziamenti non recuperati della Fondazione Resmed.
16. 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.

17. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol* (2017) 83 688–708 688
18. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Systematic Review* - 14 July 2015
19. Nieto FJ , Young TB , Lind BK , et al . Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community based study. *Sleep Heart Health Study . JAMA . 2000 ; 283 (14)*: 1829 – 1836.
20. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2018 Feb;42:38-46.
21. Association of Alcohol Consumption and Sleep Disordered Breathing In Men And Women. Wisconsin sleep study. *J Clin Sleep Med.* 2007 Apr 15; 3(3): 265–270.
22. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev.* 2017 Feb;31:79-90.
23. Sensitivity and specificity of neck circumference in obstructive sleep apnea syndrome. *European Respiratory Journal* 2014 44: P2293;
24. Neck circumference and body mass index as independent predictors of hypertension misclassification in patients suspected of having obstructive sleep apnea. *Blood Press Monit.* 2015 Feb;20(1):8-15.
25. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006; 29(7):903-8
26. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Apr;148(4):540-7.
27. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897-1904
28. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104.
29. Qualitative Studies of Insomnia: Current State of Knowledge in the Field. *Sleep Med Rev.* 2017 February; 31: 58–69.
30. Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2019 Feb 10;45:1-17.
31. The AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events. RULES, TERMINOLOGY AND TECHNICAL SPECIFICATIONS. User Guide for Polysomnography. 2017
32. M. H. Frank. Positional OSA part 1: towards a clinical classification system for position-dependent obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*, 2014

33. Prevalence of positional obstructive sleep apnea and patients characteristics using various definitions. https://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/PA2372
34. David M. Rapoport. Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? Yes. *Chest*. January 2016 Volume 149, Issue 1, Pages 14–16.
35. Naresh M. Il AHI è il miglior parametro per quantificare il grado di severità della OSA? NO. *Chest*. January 2016, Volume 149, Issue 1, Pages 16–19
36. Stöberl AS. *J Sleep Res*. 2017 Dec;26(6):782-788. Night-to-night variability of obstructive sleep apnea.
37. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009 Dec 15;5(6):573-81.
38. Type III home sleep testing versus pulse oximetry: is the respiratory disturbance index better than the oxygen desaturation index to predict the apnoea-hypopnoea index measured during laboratory polysomnography? *BMJ Open*. 2015 Jun 30;5(6):e007956.
39. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335–343.
40. Treatment of sleep-disordered breathing with positive airway pressure devices: technology update. *Med Devices (Auckl)*. 2015; 8: 425–437
41. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med* 2015;11(7):773–827.
42. *J Thorac Dis*. 2016 Dec; 8(12): E1644–E1646.
43. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1544-50.
44. *Lancet* 2005;365:1046-53.
45. *Chest* 2005;127:2076-84.
46. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:909-16.
47. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(4):407-414
48. *Respir Res*. 2018 Apr 10;19(1):61. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis.
49. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):919-31. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea.
50. Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath*. 2017 Mar;21(1):181-189.

51. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults Am J Respir Crit Care Med Vol 193, Iss 9, pp e37–e54, May 1, 2016
52. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. [Sleep Med.](#) 2001 Nov;2(6):477-91.
53. Effectiveness of Mandibular Advancement Appliances in Treating Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Systematic Review. *Laryngoscope*, 126:507–514, 2016
54. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev.* 2016 June ; 27: 108–124
55. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* 2007;30(6):711.
56. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2006;130(6):1772.
57. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep.* 2011;34(1):111. Epub 2011 Jan 1.
58. A Systematic Review of CPAP Adherence Across Age Groups: Clinical and Empiric Insights for Developing CPAP Adherence Interventions. *Sleep Med Rev.* 2011 December ; 15(6): 343–356
59. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* 2007;30(6):711.
60. Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep.* 2015 May 1;38(5):669-75.
61. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 May 1;5.
62. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg.* 2015 Jul;25(7):1239-50.
63. Anterior palatoplasty in the treatment of obstructive sleep apnoea - a systemic review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018 Feb; 38(1): 1–6.
64. Barbed anterior pharyngoplasty: an evolution of anterior palatoplasty. Faringoplastica anteriore con fili autobloccanti: una evoluzione della palatoplastica anteriore. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014 Dec;34(6):434-8. <https://tinyurl.com/yysaxzwc>
65. External nasal dilators: definition, background, and current uses. *International Journal of General Medicine* 2014;7 491–504
66. Review Article. Nasal Dilators (Breathe Right Strips and NoZovent) for Snoring and OSA: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Med.* 2016;2016:4841310