

## Le Apnee Ostruttive del Sonno. Parte prima

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 posto.

Intanto osservate a questo link <https://bit.ly/2Df4LQH> di cosa si parla, ovvero cosa sono le apnee del sonno.

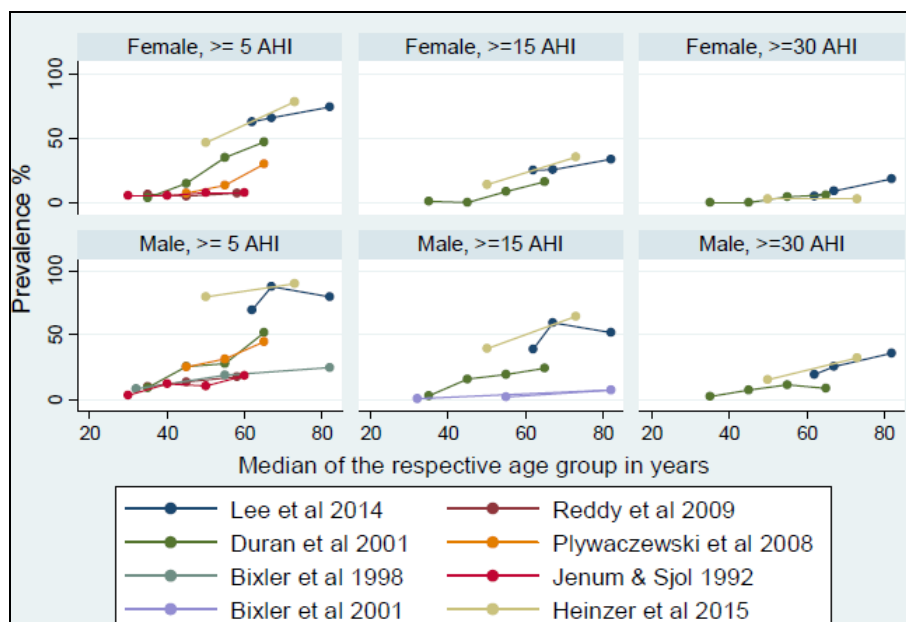
### Epidemiologia

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 (6), 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/m<sup>2</sup>). Un indice di apnea/ipopnea (AHI) >5/ora fu trovato 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 (7) 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. (7)



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 diventa 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)

In uno studio Italiano su 283 camionisti maschi di 42 anni  $\pm$  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  $\pm$  9,7 anni mostrò che 224 (68,3%) piloti avevano un punteggio del questionario della Fatica  $\geq$  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  $\geq$  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. (25) 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 Hypnolabus) 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 essenziali, 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 morbilità (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 comorbilità 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.

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. (26-29)

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). (30) 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. (31)

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. (32)

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. (33)

**lo strumento più efficace per combattere questo tipo di patologia è rappresentato dalla prevenzione attraverso azioni finalizzate a ridurre i fattori di rischio a livello individuale ed agendo in maniera incisiva per rimuovere le cause che impediscono ai cittadini scelte di vita salutari.**

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 in modo da migliorare la sensibilità dello screening e indirizzare al Polisonnogramma coloro risultati positivi. 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%

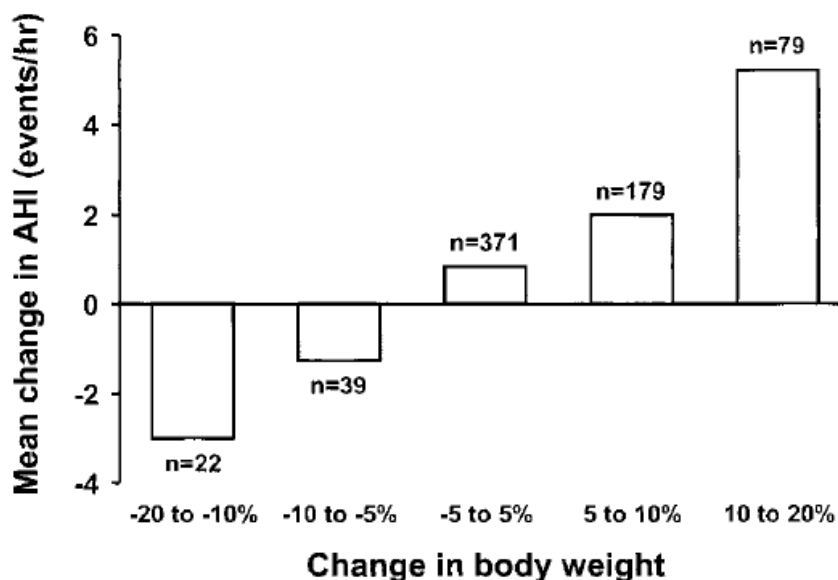
### **Fattori Predisponenti**

- ▶ 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](http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/sovrappeso)

Studio prospettico di popolazione di 690 residenti randomizzati del Wisconsin (8) 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 (23) 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 un 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. (9)

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 ( $24 \pm 4$  vs  $31 \pm 5$ ; 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 SpO<sub>2</sub> 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

- ▶ 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. (10)

### 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. (11)

Nello Sleep Cohort Study (775 uomini e 645 donne) il confronto tra quelli che avevano un AHI > 5 e quelli con AHI < di 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. (12)

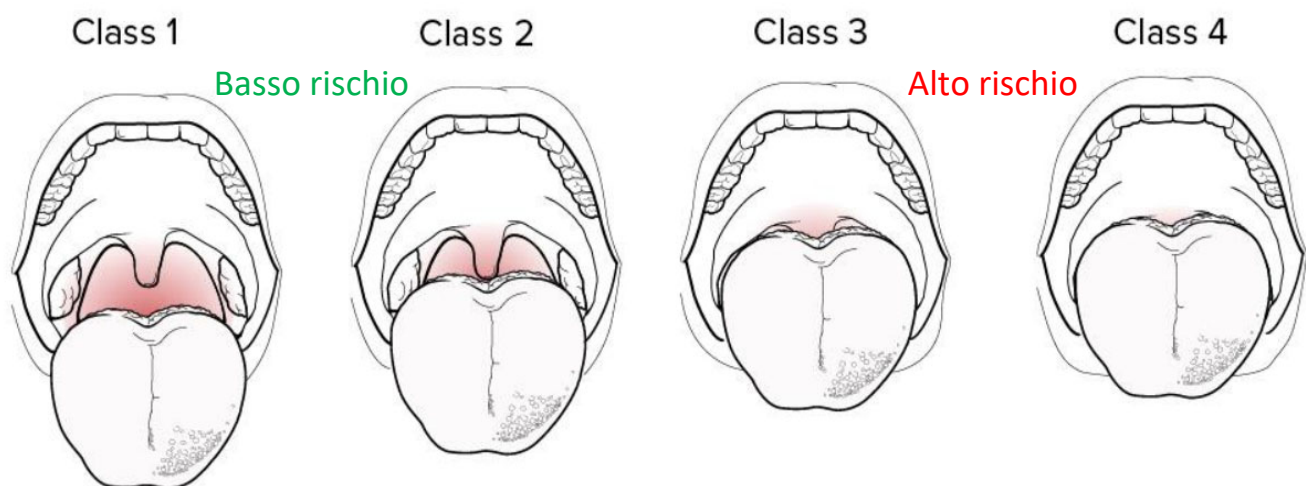
### Malformazioni Cranio-Facciali

L'obiettivo di questa meta-analisi (13) 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. (13)

### Circonferenza del collo

Circonferenza del collo (maschi > di 43 cm, Femmine > di 40 cm). (14,15)

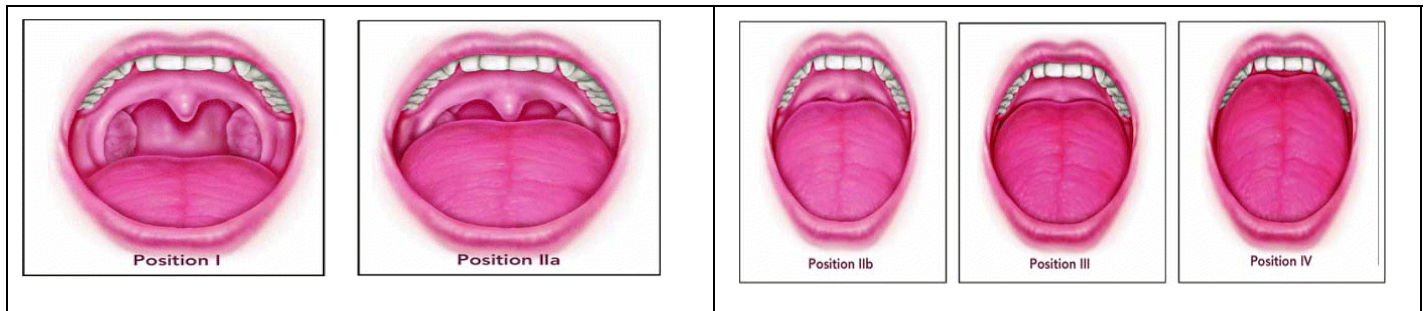
### Classificazione di Mallampati



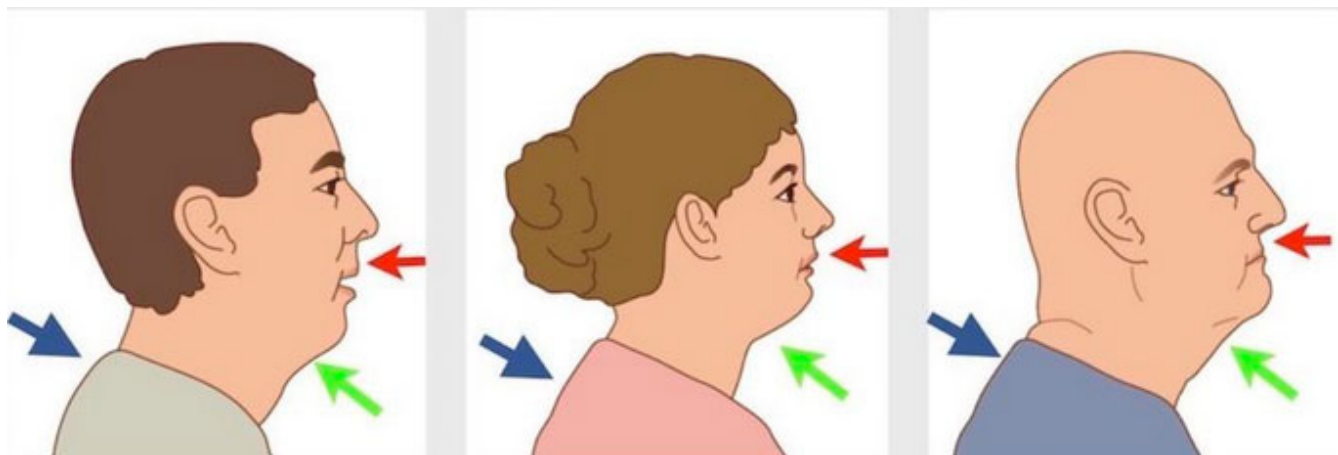
## Fiedman Tongue Position

### Basso rischio

### Alto rischio



Usata inizialmente dagli anestesisti per l'intubazione tracheale è utile per avere un'idea della pervietà delle vie aeree superiori. La classificazione di Mallampatii 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). (16,17)



**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

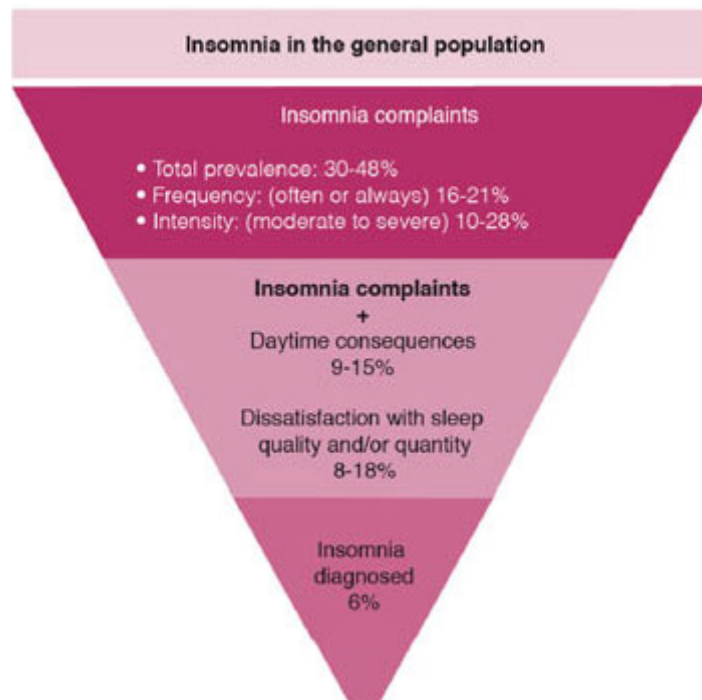
**Freccia blu:** gibbo all'apertura della bocca

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

## OSAS e 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. (24) 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. (22) 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 (20)

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

Lieve: 5-15

Moderata: 16-30

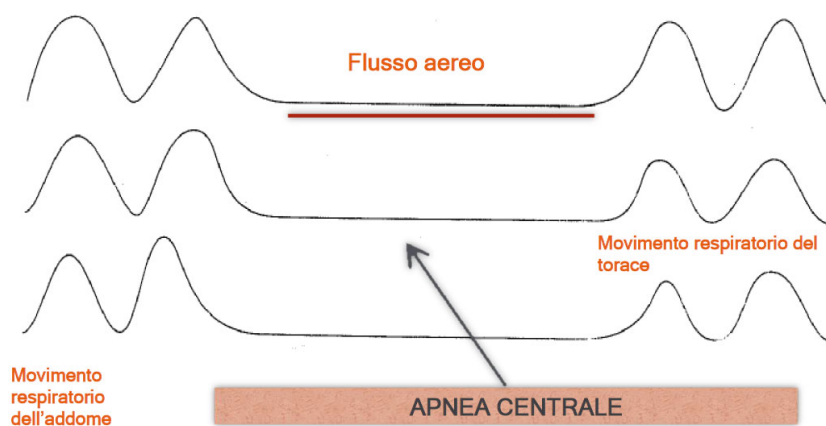
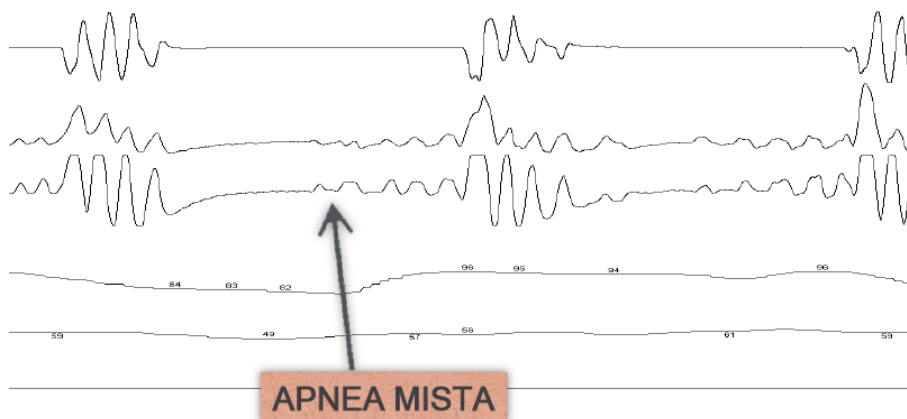
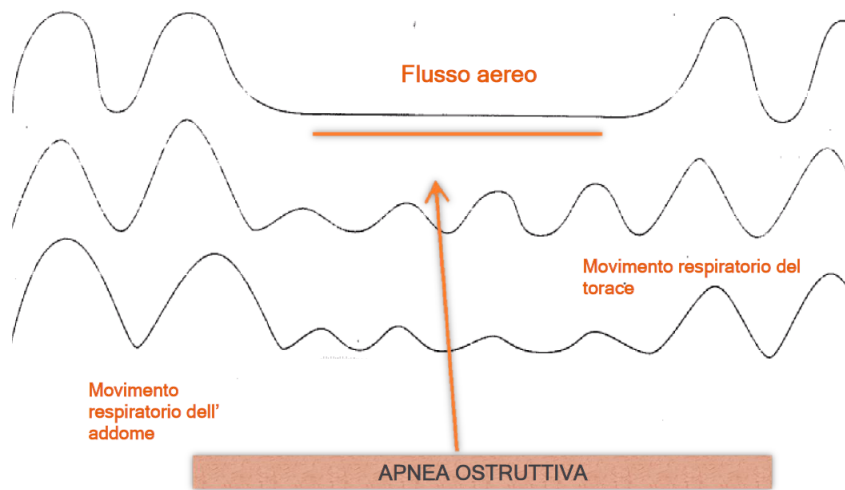
Severa: >30

**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 elettroencefalografico



- ▶ **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.



- ▶ **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 SpO<sub>2</sub>. Correla molto all'AHI e può essere usato come screening o follow up con saturimetri affidabili, questo lo vedremo poi.

### **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. (18)

E' anche vero che l'AHI ha dei limiti che illustra bene questo articolo. (19)

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'O<sub>2</sub>, 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 (Arab 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 (21) 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.

## 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
6. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):310-8. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study
7. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017 Aug;34:70-81.
8. 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.
9. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Systematic Review* - 14 July 2015
10. 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.
11. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2018 Feb;42:38-46.
12. Association of Alcohol Consumption and Sleep Disordered Breathing In Men And Women. Winsconsin sleep study. *J Clin Sleep Med*. 2007 Apr 15; 3(3): 265–270.
13. 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.
14. Sensitivity and specificity of neck circumference in obstructive sleep apnea syndrome. *European Respiratory Journal* 2014 44: P2293;
15. 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.
16. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006; 29(7):903-8
17. 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.
18. 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.
19. 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
20. The AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events. RULES, TERMINOLOGY AND TECHNICAL SPECIFICATIONS. User Guide for Polysomnography. 2017
21. Stöberl AS. *J Sleep Res*. 2017 Dec;26(6):782-788. Night-to-night variability of obstructive sleep apnea.
22. 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.
23. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol* (2017) 83 688–708 688
24. Qualitative Studies of Insomnia: Current State of Knowledge in the Field. *Sleep Med Rev*. 2017 February; 31: 58–69.

25. 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
26. J Thorac Dis. 2016 Dec; 8(12): E1644–E1646.
26. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:1544-50.
27. Lancet 2005;365:1046-53.
28. Chest 2005;127:2076-84.
29. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:909-16.
30. 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.
31. N Engl J Med. 2016 Sep 8;375(10):919-31. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea.
32. 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.
33. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. Sleep Med. 2001 Nov;2(6):477-91.