

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI MILANO-BICOCCA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Ipertensione e Prevenzione del Rischio

Cardiovascolare

**DISTENSIBILITA' ARTERIOSA IN PAZIENTI  
CON DISTURDI DEL SONNO**

**Relatore: Prof. Giuseppe MANCIA**

**Correlatore: Prof.ssa Cristina GIANNATTASIO**

**Tesi di dottorato di:**

**dott.ssa Christine**

**WHISSTOCK**

**Matricola 522060**

Anno Accademico 2008-2009



*Alla mia famiglia*



# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>pag.5</b>
<b>1.1 La sindrome delle apnee ostruttive</b>	<b>pag.6</b>
Definizione	pag.6
Fisiopatologia	pag.6
Fattori aggravanti	pag.8
Diagnosi	pag.9
Sintomatologia della sindrome delle apnee notturne	pag.10
Conseguenze e complicanze della sindrome delle apnee notturne	pag.11
Sindrome delle apnee notturne ed ipertensione arteriosa	pag.11
Sindrome delle apnee notturne e sistema nervoso simpatico	pag.13
Sindrome delle apnee notturne e BPCO	pag.13
Sindrome delle apnee notturne e sistema cardiovascolare	pag.14
<b>1.2 Endotelio</b>	<b>pag.15</b>
<b>1.3 Spessore miointimale</b>	<b>pag.21</b>
Distensibilità di parete	pag.24
a. Definizione	pag.24
b. Regolazione della distensibilità	pag.30
c. Distensibilità arteriosa nella sindrome delle apnee ostruttive	pag.33
<b>2. SCOPI DELLO STUDIO</b>	<b>pag.34</b>
<b>3. MATERIALI E METODI</b>	<b>pag.37</b>
<b>3.1 Popolazione</b>	<b>pag.38</b>
<b>3.2 Polisonnografia</b>	<b>pag.38</b>
<b>3.3 Valutazione morfologica e funzionale dell'arteria carotide</b>	<b>pag.40</b>
<b>3.4 Tonometria arteriosa transcutanea (pulse pen)</b>	<b>pag.42</b>
<b>3.5 Valutazione della velocità dell'onda di polso (PWV)</b>	<b>pag.43</b>
<b>3.6 Misure aggiuntive</b>	<b>pag.45</b>
<b>3.7 Protocollo e analisi dei dati</b>	<b>pag.46</b>

<b><i>4. RISULTATI</i></b>	<b>pag.48</b>
<b><i>5. DISCUSSIONE</i></b>	<b>pag.53</b>
<b><i>6. ILLUSTRAZIONI</i></b>	<b>pag.57</b>
<b><i>7. BIBLIOGRAFIA</i></b>	<b>pag.71</b>

## ***1 INTRODUZIONE***

## 1.1 LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE

### **Definizione**

La sindrome delle apnee notturne è una patologia caratterizzata da multiple apnee nel corso del sonno, associate a vari segni e sintomi dei quali i più importanti sono il russamento e l'eccessiva sonnolenza diurna.

In base alla modalità di manifestazione, le apnee vengono distinte in:

- ostruttive: quando l'assenza di flusso aereo oronasale si accompagna alla persistenza di movimenti toraco-addominali nel tentativo di vincere l'ostruzione situata a livello delle alte vie respiratorie, principalmente nell'orofaringe;
- centrali: quando contemporaneamente all'interruzione di flusso aereo cessano anche i movimenti della parete toraco-addominale;
- miste: quando sono presenti all'interno dell'apnea una porzione iniziale di tipo centrale ed una finale di tipo ostruttivo.

L'incidenza stimata nella popolazione è del 2% nelle femmine e del 4% nei maschi<sup>1</sup>.

Tutte le età possono essere colpite ma la maggior parte dei pazienti ha un'età compresa tra i 40 e i 60 anni.

### **Fisiopatologia**

La fisiopatologia della sindrome delle apnee notturne è complessa e non completamente conosciuta, ma è fondata soprattutto sull'alterato equilibrio tra i fattori che tendono a diminuire il lume delle vie aeree superiori (pressione sub atmosferica intraluminare nella fase inspiratoria, ostruzioni organiche e compressione estrinseca) e quelli che tendono invece ad aumentarlo (tono dei muscoli delle vie aeree superiori e azione fasica della muscolatura del pavimento buccale)<sup>2</sup>.



I principali fattori implicati nello scatenamento dell'ostruzione sono:

Diametro delle vie aeree superiori: anomalie anatomiche sono frequentemente ritrovate nei pazienti portatori di sindrome delle apnee notturne, ma anche in assenza di alterazioni specifiche, il diametro delle vie aeree superiori risulta minore nei soggetti con apnee rispetto ai soggetti normali. Inoltre la pervietà delle vie aeree superiori dipende dal volume polmonare istantaneo e la resistenza delle vie aeree superiori aumenta durante la deflazione polmonare; questo è da tenere in considerazione dato che la capacità funzionale residua diminuisce con il decubito supino (soprattutto negli obesi) e durante il sonno<sup>3</sup>. I parametri cefalometrici maggiormente correlati all'insorgenza della sindrome delle apnee notturne sembrano essere:

- lunghezza del palato molle<sup>4 5</sup>
- macroglossia<sup>6</sup>
- dimensioni del faringe retro-palatino<sup>7</sup>
- distanza osso ioide-parete faringea posteriore<sup>8</sup>
- dimensioni del piano ioido-mandibolare<sup>9</sup>
- sviluppo posteriore della mandibola<sup>10</sup>
- distanza osso ioide e margine anteriore vertebra cervicale corrispondente<sup>11</sup>

Attività dei muscoli inspiratori: un indebolimento funzionale dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori (tensore del velo palatino, genioglossa e genioioideo) è particolarmente importante nello sviluppo della sindrome delle apnee notturne, questi pazienti mostrano frequentemente una riduzione della contrazione sia tonica che fasica di questi muscoli<sup>12</sup>.

Attività respiratoria centrale: l'intensità dell'input respiratorio centrale diminuisce progressivamente nella fase ventilatoria che precede l'apnea ed è minima immediatamente prima di questa <sup>13</sup>.

Compliance delle vie aeree superiori: si è osservato che per determinare il collasso delle vie aeree superiori occorrono pressioni minori nei russatori e ancora minori nei pazienti con sindrome delle apnee notturne rispetto ai soggetti normali; questo può essere legato ad un ipertono della muscolatura della parete e all'edema della mucosa faringea che sembra ridurre l'efficacia della contrazione dei muscoli dilatatori dell'orofaringe<sup>14</sup>.

### **Fattori aggravanti**

L'alcol scatena la comparsa di apnee nei soggetti russatori e aumenta il numero e la severità degli eventi apnoici nei pazienti con sindrome delle apnee notturne; l'anestesia orofaringea aumenta le resistenze delle vie aeree superiori aumentando la frequenza degli eventi apnoici; la frammentazione del sonno e l'ipossia sono infine responsabili dell'aumento degli eventi ostruttivi durante il sonno, conducendo in questo modo alla creazione di un circolo vizioso<sup>15</sup>.

L'obesità rappresenta un importante fattore predisponente per la sindrome delle apnee notturne; nei soggetti obesi infatti l'incidenza di tale patologia è 12-30 volte maggiore rispetto alla popolazione normopeso<sup>16</sup>.

Recenti studi epidemiologici stimano che il 35% degli obesi presenti un Apnea – Hypopnea Index (ovvero il rapporto tra numero di apnee – ipopnee e ora di sonno)  $> 5$ <sup>17</sup> e che un terzo delle donne obese soffre di sindrome delle apnee notturne anche in assenza di sintomi riferiti<sup>18</sup>.

Sia la sindrome delle apnee notturne che la sindrome delle apnee ostruttive del sonno sono più frequenti nei maschi obesi che nelle femmine obese<sup>19</sup>.

Numerosi lavori sostengono che nella patogenesi della sindrome delle apnee ostruttive un ruolo fondamentale sia giocato dalla quantità di adipe presente a livello addominale. Altri studi avvalorano il ruolo dei tessuti molli adiacenti alle vie aeree superiori nella patogenesi delle apnee. Recenti dati epidemiologici indicano che la relazione tra l'obesità e la sindrome delle apnee ostruttive è in parte spiegata dalle variazioni della circonferenza del collo; effettivamente gli obesi affetti da tale patologia mostrano anomalie più severe dei tessuti molli cranio-facciali rispetto ai controlli non obesi. Inoltre la quantità di adipe adiacente alle vie aeree superiori sembra essere correlata all'Apnea/Hypopnea Index<sup>20</sup>.

L'obesità severa, anche in assenza di OSAs, è associata a disturbi del sonno e a sonnolenza diurna, ciò potrebbe essere spiegato da una minore percentuale di sonno REM e ad una minore efficienza del sonno. Tutto ciò si traduce in una minore frequenza di sintomatologia diurna<sup>21</sup>.

Con il perdurare dell'ipossiemia, con l'insorgere di fatica respiratoria e quindi con il deficit del mantice toraco-addominale, si manifesta una depressione dei centri respiratori, incapaci di rispondere adeguatamente all'aumento della concentrazione plasmatica dell'anidride carbonica. Le apnee divengono centrali o miste e si realizza la sindrome obesità-ipoventilazione alveolare (la cosiddetta maledizione di Ondine); solo in questi casi è corretto parlare di sindrome di Pickwick<sup>22</sup>.

## **Diagnosi**

L'orientamento diagnostico verso la sindrome apnoica deriva dal rilievo di un'anamnesi caratterizzata da russamento, sonnolenza diurna e di

apnee generalmente riferite dal partner; la conferma diagnostica viene unicamente dalla polisonnografia.

L'Apnea Hypopnea Index (AHI) viene calcolato dividendo il numero totale di apnee e di ipopnee per il tempo totale di sonno. Si intende ostruzione completa o apnea ostruttiva la cessazione del flusso aereo per più di 10 sec e persistenza di movimenti respiratori toracici e/o addominali. Per ipopnea si intende la marcata riduzione del flusso aereo (almeno 50% rispetto ai valori basali) con persistenza di movimenti respiratori toracici e/o addominali, associate a desaturazione arteriosa di almeno quattro punti percentuali<sup>23</sup>.

Per porre diagnosi di sindrome delle apnee notturne occorre che vengano registrati mediante polisonnografia circa 5-10 eventi per ora di sonno. La gravità della sindrome apnoica è poi definita sia dal numero di apnee che dal grado di severità delle desaturazioni ossiemoglobiniche:

Si specifica che l'indice di apnea/ipopnea (AHI INDEX): entità del disturbo (n° di episodi/ora di sonno)

- AHI 1-10: normale
- AHI 10-20 lieve
- AHI 20-40 moderato
- AHI > 40 severo

La valutazione del paziente con sindrome apnoica andrebbe quindi completata con un esame otorinolaringoiatrico, con un esame spirometrico e con un ecocardiogramma.

### **Sintomatologia della sindrome delle apnee notturne**

Il sintomo più frequente della sindrome delle apnee notturne è rappresentato dal russamento, che viene riferito come abituale, molto intenso e intermittente. Altro sintomo comune è l'eccessiva sonnolenza

diurna, che si associa ad un aumento significativo degli incidenti stradali, lavorativi e domestici.

L'impatto della sindrome apnoica sulla qualità di vita non è però limitata all'ipersonnia e all'aumentato rischio cardio-cerebrovascolare, ma è anche influenzato dallo stato emotivo, dalle relazioni sociali e dalla limitazione delle comuni attività. Il paziente riferisce spesso cefalea mattutina, disturbi sessuali, minzione imperiosa (dovuta al rilascio di fattore natriuretico atriale e di catecolamine al termine dell'apnea), enuresi, difficoltà di concentrazione e cambiamenti della personalità.

### **Conseguenze e complicanze della sindrome delle apnee notturne**

Sono rappresentate da:

- frammentazione del sonno (responsabile dei sintomi diurni, in particolare dell'eccessiva sonnolenza).
- ripercussioni sulle tensioni di ossigeno ed anidride carbonica nel sangue (le apnee si accompagnano ad un'ipossia e ad una ipercapnia transitorie che però possono esitare in una insufficienza respiratoria cronica permanente).
- conseguenze cardiovascolari (rallentamento della frequenza cardiaca e insorgenza di aritmie, riduzione della portata cardiaca, aumento della pressione arteriosa sia sistemica che polmonare).
- sviluppo di edema polmonare o interstiziale (dovuto all'aumento del volume capillare polmonare legato alla elevata pressione negativa intratoracica che si sviluppa durante le apnee ostruttive)<sup>24</sup>.
- ripercussioni endocrine (riduzione del testosterone).

### **Sindrome delle apnee notturne ed ipertensione arteriosa**

La pressione arteriosa aumenta significativamente durante la fase post-apneica della OSA piuttosto che al momento del risveglio o nella fase intra-apneica<sup>25</sup>.

L'incremento della PA diurna non sembra dipendere dai picchi pressori registrati alla fine dei singoli episodi apnoici, sembra invece la conseguenza di una vasocostrizione periferica di origine simpatica.

### **Sindrome delle apnee notturne e sistema nervoso simpatico**

L'OSA è associata ad attivazione del sistema nervoso simpatico verosimilmente dovuta alla stimolazione dei chemocettori da parte dell'ipossia e della riduzione dei riflessi barorecettoriali<sup>26</sup>. Sia i recettori alfa che beta dei vasi rispondono meno nei soggetti con OSA, i beta bloccanti danno meno dilatazione, la norepinefrina dà meno costrizione<sup>27</sup>. Tra tutti gli ipotensivi (beta bloccanti selettivi, calcio antagonisti, ACE inibitori, diuretici, antagonisti del recettore dell'angiotensina) i più attivi nei soggetti con OSA sono i betabloccanti che non agiscono comunque sulle apnee; sembrerebbe dunque che nell'OSA esista realmente iperattività dell'ortosimpatico.

### **Sindrome delle apnee notturne e BPCO**

Era stata ipotizzata una maggior incidenza di OSA nei soggetti affetti da bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)<sup>28</sup>. Bednaker et al<sup>29</sup> hanno invece recentemente dimostrato che la prevalenza della BPCO nei soggetti affetti da OSA è sovrapponibile a quella nella popolazione generale. Nell'Overlap Syndrome (OSAs e BPCO) però la saturazione media notturna ed il tempo trascorso con una saturazione ossiemoglobinica inferiore al 90% sono risultati significativamente peggiori rispetto ai valori registrati nei soggetti con OSAs semplice.

## **Sindrome delle apnee notturne e sistema cardiovascolare**

La correlazione tra sindrome delle apnee notturne e morbilità/mortalità cardiovascolare e cerebrovascolare è ormai accertata<sup>30 31 32</sup>. Inoltre, come l'OSA è strettamente associata a sindrome metabolica (rischio cardiovascolare, obesità, resistenza insulinica e dislipidemia) così è anche un fattore di rischio indipendente di ipertensione.

In un recente studio<sup>33</sup> vengono prese in considerazione le manifestazioni cliniche di OSA correlate a malattie cardiovascolari che comprendono l'ipertensione arteriosa (prevalenza: 40% - 60%), l'ipertensione polmonare (20% - 30%), lo scompenso cardiaco (5% - 10%) e l'ictus (5% - 10%).

Durante il sonno, le aritmie come i blocchi atrioventricolari, arresti sinusali e fibrillazioni atriali, possono essere indotte da OSA. Le malattie cardiovascolari OSA associate colpiscono prevalentemente quei pazienti con apnea-ipoapnea con indice > 30/h. Se non viene instaurata una terapia, vanno incontro ad un incremento della mortalità. Dati epidemiologici hanno mostrato chiaramente che il rischio cardiovascolare è aumentato nella OSA indipendentemente da altri fattori come obesità e concomitanti malattie metaboliche.

Dati recenti mostrano che la fisiopatologia della sleep apnea correlata alla patologia cardiovascolare, oltre che dalla ben nota azione simpatica, è influenzata da stress ossidativi e da agenti proinfiammatori<sup>34</sup>.

Si è visto che aterosclerosi e OAS sono associate a incremento di ispessimento medio-intimale carotideo e l'incremento di livelli sierici di markers infiammatori come proteina C reattiva, interleukina (IL) – 6 e IL-18. Sembrerebbe che ipossia OSA correlata e infiammazione sistemica possano essere associate con la progressione della aterosclerosi

con conseguente incremento del rischio cardiovascolare e la morbidità cerebrovascolare<sup>35</sup>.



## 1.2 ENDOTELIO

L'endotelio è una struttura che avvolge i fluidi ematici e linfatici circolanti senza soluzione di continuità. E' costituito da un monostrato continuo di cellule squamose di origine mesodermica a morfologia poligonale, il cui orientamento longitudinale è coerente con il flusso ematico laminare all'interno del vaso. L'endotelio riveste il lume delle arterie e delle vene di grosso e piccolo calibro, dei capillari e dei vasi linfatici <sup>36</sup>.

Le sue funzioni sono molteplici: previene l'adesione alla parete del vaso delle cellule circolanti nel distretto vascolare e la loro attivazione; produce alcuni fattori della coagulazione (fattore VIII di von Willebrand, attivatori e inibitori del plasminogeno, eparan solfato); modula il tono vascolare attraverso la secrezione di sostanze ad azione vasorilassante (ossido nitrico, prostaciclina, fattore di iperpolarizzazione) e vasocostrittrice (endotelina, angiotensina II, fattore di crescita di derivazione piastrinica, fattore di crescita epidermico, istamina); si occupa del trasporto capillare; rilascia sostanze che inibiscono i fattori di crescita (eparina, prostaciclina, ossido nitrico) o che li promuovono (fattore di crescita derivato dalle piastrine o PDGF, endotelina, angiotensina II); attiva (angiotensina) e disattiva (noradrenalina, serotonina, bradichinina, adenosina difosfato) sostanze ormonali circolanti o locali; regola l'angiogenesi tramite la produzione di sostanze in grado di modificare la vascolarizzazione<sup>37</sup>.

Grazie alla sua sede anatomica, tra il circolo sanguigno e i tessuti, le cellule endoteliali hanno la capacità di avvertire cambiamenti emodinamici o umorali e di rispondere ad essi con la produzione di fattori biologicamente attivi<sup>38</sup>.

I fattori di derivazione endoteliale sono responsabili quindi sia della regolazione del tono vascolare che della struttura, sia in condizioni fisiologiche che patologiche<sup>39</sup>. E' noto che nelle patologie vascolari il ruolo protettivo dell' endotelio è diminuito, mentre è mantenuta o addirittura aumentata la produzione di sostanze vasocostrittive, proaggreganti e promitogene<sup>40</sup>. In condizioni fisiologiche l'endotelio produce soprattutto sostanze vasodilatanti, antiaggreganti piastriniche e antiproliferative, suggerendo che la sua azione principale è di assicurare un adeguato apporto ematico ai tessuti. In condizioni patologiche si ha invece un ridotto apporto ematico ai tessuti.

Il fattore endoteliale di rilassamento meglio caratterizzato è l'**ossido nitrico** (NO), identificato da Furchgott e Zawadzki in seguito alla dimostrazione che la vasodilatazione indotta dall'acetilcolina non viene ostacolata con l'utilizzo di inibitori delle cicloossigenasi che bloccano la produzione di prostaciclina.

Il NO deriva dalla trasformazione della L-Arginina in citrullina<sup>41</sup> ad opera dell'enzima monossido sintetasi (NOS), enzima presente costitutivamente nelle cellule endoteliali<sup>42</sup>. L'attivazione della NOS dipende dalla concentrazione intracellulare di ioni calcio, è calmodulina dipendente e richiede nicotamide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) e 5,6,7,8-tetraidrobiopterina (BH4) per un'attività ottimale<sup>43</sup>. L'enzima viene inibito competitivamente dagli analoghi della L-arginina, come la N-monometil-L-arginina o LNMA<sup>44</sup>, mentre viene stimolato da un aumento del flusso o da un flusso pulsatile<sup>45</sup>, dalla bradichinina, dall'acetilcolina, dalla sostanza P e dallo *shear stress* che ne determina la fosforilazione<sup>46</sup>.

Il NO diffonde nelle cellule muscolari lisce vascolari e le rilascia

attraverso la stimolazione di un enzima citoplasmatico che determina un aumento di cGMP<sup>47</sup>. La produzione di NO fornisce il maggior contributo alla vasodilatazione endotelio-dipendente delle arterie coronarie, sistemiche, mesenteriche, polmonari e cerebrali. Gli inibitori della NOS causano vasocostrizione nel letto vascolare ed un aumento della pressione arteriosa sistemica, sia negli animali che nell'uomo<sup>48</sup>. In realtà la muscolatura vasale si trova in un costante stato di vasodilatazione grazie al continuo rilascio di NO, infatti l'infusione in conigli di L-NMMA induce un aumento duraturo della pressione arteriosa che ritorna nella norma con infusione di L-arginina<sup>49</sup>. Antiossidanti come l'acido ascorbico, le catecolamine e il fenidone inattivano il NO dimostrando così che l'NO è una sostanza ossidata e che la sua ossidazione è essenziale per la sua attività biologica<sup>50</sup>.

Il NO viene secreto non solo verso la sottostante muscolatura liscia provocandone il rilasciamento, ma anche nel lume del vaso dove inibisce l'adesione di piastrine e leucociti all'endotelio, inibisce l'aggregazione piastrinica<sup>51</sup> e la crescita delle cellule muscolari lisce vascolari<sup>52</sup>.

Un'alterazione funzionale della via metabolica L-arginina-NO è quindi di importanza rilevante nel determinare una disfunzione sia della vasodilatazione che delle proprietà antitrombotiche endoteliali e nel crearne modificazioni strutturali.

La **prostaciclina** si forma in seguito all'attivazione dell'enzima fosfolipasi A2, della cicloossigenasi e della prostaciclina sintetasi, primariamente nelle cellule endoteliali, ma anche nella tonaca media e nell'avventizia in risposta allo *shear stress*, all'ipossia e a diversi mediatori responsabili anche del rilascio di NO. La sua secrezione dipende dalla concentrazione intracellulare di ioni calcio<sup>53</sup>. La prostaciclina causa

rilasciamento della muscolatura liscia vasale attivando l'adenilato ciclasi con conseguente incremento di cAMP<sup>54</sup>. Nella maggior parte dei vasi tuttavia il contributo della prostaciclina alla dilatazione endotelio dipendente è trascurabile e il suo effetto è additivo a quello del NO. Entrambi inoltre agiscono sinergicamente ad inibire l'aggregazione piastrinica<sup>55</sup>.

Oltre al NO e alla prostaciclina esiste un'altra sostanza endoteliale ad azione vasorilassante: visto che l'acetilcolina determina oltre ad una vasodilatazione endotelio-dipendente anche una iperpolarizzazione endotelio-dipendente della muscolatura liscia vascolare<sup>56</sup> la sostanza in causa è stata chiamata **fattore di derivazione endoteliale iperpolarizzante** o EDHF. L'iperpolarizzazione indotta da EDHF è mediata da un aumentato movimento di ioni potassio attraverso canali che sembrano essere più calcio dipendenti che ATP dipendenti come proposto in un primo momento<sup>57</sup>. Nelle arterie di grande calibro il ruolo del NO come sostanza vasorilassante predomina, ma se la sintesi di NO viene inibita, come nell'aterosclerosi, EDHF può vicariarne la vasodilatazione endotelio-dipendente<sup>58</sup>.

In certe condizioni, l'endotelio può determinare una vasocostrizione attraverso il rilascio di sostanze diffusibili. Tra di esse abbiamo fattori derivati dal metabolismo dell'acido arachidonico attraverso le cicloossigenasi o **EDCF** (fattori di contrazione endotelio derivati dipendenti da cicloossigenasi), identificati in seguito alla dimostrazione che l'infusione di acido arachidonico determina una contrazione endotelio-dipendente ostacolata dall'indometacina<sup>59</sup>. I EDCF noti sono gli endoperossidi tra cui il trombossano A2 e la prostaglandina H2, che

agiscono anche come potenti aggreganti piastrinici<sup>60</sup>, e gli anioni superossidi che probabilmente esplicano la loro azione vasocostrittrice attraverso il fenomeno dello scavenging ovvero dell'annullamento del NO<sup>61</sup>.

Un altro potente vasocostrittore, sia in vitro che in vivo, secreto dall'endotelio risulta essere l'**Endotelina-1**<sup>62</sup>, la cui produzione e rilascio sono stimolati dalla trombina, dal TGFbeta, IL-1, adrenalina, angiotensina II, ioni calcio, arginina vasopressina, dall'ipossia, dall'insulina, dall'alta altitudine. Le azioni dell' ET-1 sono mediate da due recettori denominati ETA ed ETB; i recettori ETA sono presenti solo sulle cellule muscolari lisce e determinano vasocostrizione, mentre i recettori ETB sono rappresentati sia sull'endotelio che sulla cellula muscolare liscia e determinano vasodilatazione, attraverso la produzione di NO<sup>63</sup>.

I livelli circolanti di endotelina in condizioni fisiologiche sono molto bassi e determinano vasodilatazione attraverso i recettori ETB, mentre ad alte concentrazioni l'ET-1 provoca vasocostrizione attraverso i recettori ETA<sup>64</sup>. L'ET1 assume quindi un ruolo importante sia nel controllo del tono vasale<sup>65</sup> sia nel controllo della pressione arteriosa<sup>66</sup>.

Nella parete vascolare avviene inoltre la sintesi di **angiotensina II** ad opera dell'enzima di conversione dell' angiotensina (ACE)<sup>67</sup>. L'angiotensina II non solo esercita un effetto vasocostrittivo diretto ma incrementa anche la trasmissione simpatica noradrenergica, inibisce azioni trofiche e mitogene nel distretto vascolare, induce la sintesi di endotelina, determina rialzo pressorio se infusa. Gli ACE inibitori, inibendo la formazione di angiotensina II, agiscono in senso

antiipertensivo e prevengono la crescita iperplastica della muscolatura liscia vasale<sup>68</sup>.

L'istamina, infine, la cui sintesi è aumentata in seguito a *shear stress* o a rialzi pressori può causare una vasocostrizione diretta attraverso i recettori H2 o indurre una vasodilatazione endotelio-dipendente attraverso i recettori H1 presenti sull'endotelio<sup>39</sup>.

### 1.3 SPESSORE MIOINTIMALE

L'esame ultrasonografico non invasivo ha permesso di valutare gli stadi più precoci di queste modificazioni di parete ed in particolare ha permesso di ottenere un'accurata misurazione dello spessore del complesso intima-media della parete arteriosa<sup>69 70</sup>.

Studi compiuti su larga scala hanno evidenziato una relazione significativa tra questa alterazione precoce di parete e patologie cardio e cerebrovascolari. Essendo il diabete caratterizzato da un'elevata incidenza di patologie vascolari, risulta interessante valutare le modificazioni dello spessore miointimale nel paziente diabetico. La misurazione dello spessore miointimale varia tuttavia in funzione dell'età e della presenza di patologie associate, tra cui l'ipertensione e l'aterosclerosi<sup>71</sup>. Nei pazienti con diabete, soprattutto di tipo 2, risulta perciò difficile separare le alterazioni dovute al metabolismo glicemico da quelle dovute a queste variabili.

Tuttavia diversi studi hanno mostrato la correlazione tra diabete e ispessimento miointimale indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio per aterosclerosi<sup>72</sup>.

La misura del IMT viene condotta con sonda ultrasonografica a livello delle arterie più facilmente esplorabili, ossia l'arteria carotide, radiale e femorale.

Studi condotti in pazienti con diabete di tipo 1 in buon controllo glicemico, in assenza di malattia aterosclerotica clinica o subclinica e normotesi, hanno evidenziato un incremento significativo dello spessore miointimale sia dell'arteria carotide che radiale. Inoltre si è visto che un'intensa terapia insulinica in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 correla con una minor velocità di progressione dell'ispessimento miointimale<sup>73</sup>.

Studi recenti inoltre hanno trovato una correlazione significativa tra l'insulino resistenza e l'ispessimento mio-intimale a livello dell'arteria carotide e femorale in pazienti con diabete mellito di tipo 2, suggerendo che questo è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di aterosclerosi<sup>74</sup>. In particolare si ha già evidenza di un incremento di aterosclerosi subclinica in pazienti affetti da diabete di tipo 2 durante il primo anno dalla diagnosi<sup>75</sup> o in pazienti con diabete di tipo 2 di primo riscontro<sup>76</sup>.

L'aumento dello spessore miointimale ha importanza dal punto di vista fisiopatologico perchè diminuisce l'irrorazione di parete, l'intima in tal modo riceve meno ossigeno e nutrienti, si innesca la liberazione di fattori endoteliali sensibili all'ipossia, si determina danno ischemico che può favorire poi l'aterosclerosi<sup>77</sup>.

Si pensa che l'ispessimento parietale a livello dell'arteria carotide comune potrebbe essere correlato alla presenza dell'allele D del gene ACE: questo gene infatti è correlato allo sviluppo di aterosclerosi dal momento che è dimostrato che l'uso di ACE inibitori riduce il grado di aterosclerosi in diversi modelli animali. Inoltre l'angiotensina II è nota per modulare la crescita delle cellule muscolari lisce vasali: gli ACE inibitori hanno infatti anche un effetto antiproliferativo su queste cellule, oltre agli effetti antiaterogenici ed antiipertensivi<sup>78</sup>.

Lo studio Hoorn, condotto recentemente da Henry et al., ha studiato il rimodellamento della carotide nel diabete di tipo 2 e nell'impaired glucose metabolism: il diabete di tipo 2 è associato significativamente a un rimodellamento di tipo compensatorio, cioè ad un ispessimento mio-intimale senza alterazione del diametro vasale, mentre IGM non è associato a un particolare pattern di rimodellamento.

L'incremento dello spessore mio-intimale è indipendente dalla pressione



arteriosa e l'intolleranza glucidica è un determinante indipendente dell'ispessimento. Queste osservazioni sono supportate dal fatto che lo spessore miointimale aumenta prima dell'instaurarsi del DM 2<sup>79</sup>

Tab I

<b>Stato</b>	<b>IMT</b>
Normalità	< 1.0 mm
Ispessimento (thickening)	1.0 mm – 1.3 mm
Placca	> 1.3 mm

## ***DISTENSIBILITA' DI PARETE***

### ***a. Definizione***

L'albero arterioso è stato per lungo tempo considerato un semplice sistema di condutture in grado di trasferire passivamente il sangue da un distretto all'altro dell'organismo. Negli ultimi anni questo concetto ha subito importanti modifiche grazie a numerosi studi che hanno messo in evidenza le molteplici funzioni che ha l'endotelio, in particolare quella di regolare il tono della muscolatura vasale, condizionando in questo modo le caratteristiche sia qualitative che quantitative del flusso ematico+. Inoltre la struttura della parete stessa condiziona le proprietà visco-elastiche dei vasi, che a loro volta sono in grado di influenzare le oscillazioni della pressione arteriosa sistolica e diastolica, la quantità e tipologia del flusso all'interno del vaso stesso, i cambiamenti del loro diametro al variare della pressione endoluminale laterale, ossia la distensibilità.

Quando la normale componente visco-elastica viene in qualche modo alterata, come si verifica nel diabete mellito per la proliferazione cellulare e di matrice extracellulare, le proprietà visco-elastiche delle grandi arterie cambiano, assumendo le caratteristiche tipiche dei materiali rigidi.

Da una parte quindi l'aorta compromette la sua compliance e le sue funzioni di ammortizzatore incrementando il lavoro cardiaco, dall'altra viene compromessa anche la pulsatilità, cioè la capacità di trasmettere le vibrazioni generate dalle sistole cardiaca ("l'onda di polso"). Infatti le grandi arterie non funzionano solo come ammortizzatori perché sono anche in grado di trasmettere l'onda di polso lungo la parete<sup>80</sup>.

Questa proprietà della parete consente di limitare il lavoro cardiaco, garantire un flusso costante in tutti i distretti corporei<sup>81</sup>, consente il buon

funzionamento di barocettori arteriosi siti nello spessore di parete di carotide e aorta<sup>82</sup> e infine limita il traumatismo causato sull'intima vasale dai picchi pressori<sup>83</sup>.

Quindi la diminuzione delle proprietà visco-elastiche delle grandi arterie non può essere solo considerata come marker predittivo, ma anche come un importante fattore di rischio cardio-vascolare.

Infatti una riduzione della distensibilità arteriosa ha molti effetti negativi sul sistema cardiovascolare:

1. aumenta il postcarico del ventricolo sinistro anche in condizioni di normalità dei valori pressori sistemici
2. possono subire un incremento sia la pressione arteriosa sistolica che la pressione differenziale, fattori di rischio cardiovascolari indipendenti
3. se l'irrigidimento di parete è particolarmente marcato, può diminuire la pressione arteriosa diastolica ed è quindi compromesso il nutrimento degli organi che sono perfusi prevalentemente in fase diastolica, come per esempio il cuore
4. aumenta l'effetto traumatico della pressione arteriosa sulla parete vasale, favorendo lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi
5. i recettori di allungamento, come i barocettori arteriosi, perdono la capacità di risposta alle variazioni pressorie: in tal modo è compromesso uno dei principali fattori che regolano l'omeostasi pressoria<sup>84</sup>.

Intimamente connessi con la distensibilità risultano essere la pressione differenziale e la velocità dell'onda sfigmica, recentemente individuati come fattori di rischio cardiovascolari indipendenti<sup>85</sup>.

Per quanto concerne la **pressione differenziale** o di polso (pulse pressure - PP) il suo incremento è il risultato di un incremento della

pressione sistolica, di una riduzione della pressione diastolica o di una combinazione dei due fenomeni, situazione tipica di alcune patologie tra cui l'ipertensione sistolica isolata, il diabete e l'insufficienza renale, condizioni tra loro accomunate dalla presenza di parete arteriosa con ridotta distensibilità<sup>86</sup>.

Diversi studi hanno dimostrato che la pressione arteriosa differenziale misurata a livello brachiale è un fattore di rischio indipendente per infarto miocardico, avvalorando quindi l'ipotesi che una parete arteriosa rigida possa costituire un segno prognostico negativo indicando la presenza di danno d'organo subclinico.

La PP si può ottenere attraverso metodiche ultrasonografiche Doppler<sup>87</sup> o con l'utilizzo di tonometri ad appianazione<sup>88</sup>, dove la piccola pressione esercitata dal tonometro va ad equilibrarsi con la pressione all'interno del vaso.

La **velocità dell'onda sfigmica** (pulse wave velocity PWV), ossia la velocità di propagazione dell'onda sfigmica lungo un segmento di arteria risulta essere un parametro vascolare ancor più connesso con la distensibilità di parete ed anch'essa correlata al rischio cardiovascolare<sup>89</sup>.

La pulse wave velocità carotido-femorale ha un valore predittivo indipendente per la mortalità di origine cardiovascolare, per eventi coronarici fatali e non fatali, strokes fatali in pazienti con ipertensione essenziale non complicata<sup>90 91 92</sup>, diabete mellito di tipo 2<sup>93</sup>, nell'end stage renal disease<sup>94 95</sup>, negli anziani<sup>96 97</sup> e nella popolazione generale<sup>98</sup>. Ora la distensibilità arteriosa è accettata come un end-point intermedio per gli eventi cardiovascolari.

La PWV si misura in m/s e rappresenta la velocità con cui l'impulso generato dalla meccanica cardiaca si propaga all'interno dell'albero

arterioso. Valori normali di questo parametro sono intorno ai 9 m/s, valore che aumenta con l'aumento della stiffness.

Vi sono differenti metodi per misurare la PWV. L'onda sfigmica è misurata in una arteria prossimale, come la carotide comune, e contemporaneamente ad una distale, come la radiale o la femorale. La posizione superficiale di queste arterie rende possibile la valutazione dell'onda in maniera non invasiva e, se valutata la PWV carotido-femorale, si valuta la progressione d'onda attraverso l'aorta, sito particolarmente pronò allo sviluppo di aterosclerosi. Il tempo di ritardo tra l'arrivo di una convenuta parte dell'onda, ad esempio il piede, oppure attraverso una registrazione ECG-gated ai due siti di misurazione permette la valutazione della PWV. La distanza misurata è una stima della reale lunghezza del letto arterioso esplorato, infatti l'aorta addominale tende a divenire tortuosa con l'invecchiamento<sup>99</sup>, generando una potenziale sottostima del PWV.

La PWV aortica può essere studiata anche in risonanza<sup>100</sup>. La metodica ha la potenzialità di descrivere la reale lunghezza del vaso, anche se i costi e le difficoltà tecniche nell'eseguire studi con dei forti campi magnetici ne hanno limitato l'utilizzo.

La PWV è considerata il gold standard tra gli indici di stiffness, in quanto mantiene il suo valore predittivo e prognostico anche dove altri indici di stiffness si rivelano inaffidabili. In numerose patologie sono stati rilevati valori di PWV variati, in particolare nell'ipertensione conclamata e borderline la PWV aumenta in modo costante, anche in stadi precoci.

Queste alterazioni sono da imputare in parte all'effetto di stretching che la pressione aumentata genera sulle pareti del vaso ed in parte a modificazioni reattive o primarie della struttura stessa della parete vascolare.

Nel diabete mellito tipo 1 e tipo 2 la variazione di PWV è diversa; nel diabete di tipo 1 abbiamo l'aumento della PWV fin dai primi stadi della malattia, nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 la PWV si modifica e varia in relazione alla durata della malattia ed ai livelli di insulina circolante.

Nelle dislipiemie si è notato un netto aumento della PWV nei pazienti con ipercolesterolemia familiare; significative alterazioni dei valori sono presenti anche nei soggetti con dislipidemia di grado lieve e moderato.

Nell'aterosclerosi la PWV è correlata in maniera diretta all'estensione della malattia aterosclerotica. Nella coronaropatia è stato dimostrato un aumento della PWV. L'entità dell'incremento della velocità è proporzionale al numero di vasi colpiti da malattia.

Nella patologia cerebrovascolare sia su base aterosclerotica che ipertensiva (anche se sono stati effettuati pochi studi a riguardo) pare evidente che nei pazienti con infarto cerebrale la stiffness aortica sia aumentata; rimane da valutare l'influenza della paralisi della muscolatura vasale nelle sedi colpite da plegia.

Nell'insufficienza renale cronica, nell'end stage renal disease (ESRD) e nei pazienti in dialisi, la PWV aumenta in maniera indipendente dall'età, genere e pressione arteriosa. I distretti maggiormente colpiti sono quello aortico e dell'arto inferiore. L'incremento di PWV è fattore prognostico indipendente per la mortalità cardiovascolare e globale nei pazienti con nefropatia.

La PWV è inoltre modificata nei pazienti affetti da aritmia cardiaca (fibrillazione atriale), da aneurismi aortici, nei soggetti fumatori, nei distiroidismi, nell'ipotensione posturale e nell'ipermocisteinemia.

Tab II

<p><i>Indici di rigidità di parete. Si tratta di indici definiti in situazioni cliniche. Sostanzialmente, gli indici di rigidità di parete sono relativi al volume. Pertanto, gli indici clinici definiti in tabella sono ritenuti agire su un'arteria cilindrica a lunghezza costante.</i></p>	
<p><b>Distensibilità arteriosa*</b></p>	<p>Variazione relativa di diametro (o area) per aumento di pressione  <math>\Delta D / (\Delta P)</math> (1/mmHg<sup>-1</sup>)</p>
<p><b>Compliance arteriosa*</b></p>	<p>Variazione assoluta di diametro (o area) per un dato livello di pressione di un vaso a lunghezza fissa  <math>\Delta D / \Delta P</math> (mm/mmHg) (mm<sup>2</sup>/mmHg)</p>
<p><b>Velocità dell'onda sfigmica*</b></p>	<p>Velocità di propagazione dell'onda di polso lungo un segmento di arteria  Distanza/<math>\Delta t</math> (cm/sec)</p>
<p>P: pressione; D: diametro; t: tempo  *Questi indici sono specifici per la sede e variano con la pressione di distensione</p>	

### ***b. Regolazione della distensibilità***

Numerosi studi hanno identificato quali sono i meccanismi che regolano le proprietà meccaniche della parete arteriosa, meccanismi che possono essere ripartiti in strutturali e funzionali.

Tra i meccanismi *strutturali* rientrano il tipo di fibre che compongono la parete arteriosa e lo spessore della parete stessa. La percentuale di collagene, elastina e muscolo liscio varia molto a partire dall'aorta fino ai vasi arteriosi di minor calibro e influenza la distensibilità, che sarà tanto minore quanto maggiore è la presenza di tessuto scarsamente estensibile e viceversa<sup>77</sup>.

Meccanismi *funzionali* includono il controllo tonico e fasico da parte del sistema nervoso autonomo<sup>101</sup> e la frequenza cardiaca, ad un aumento della quale corrisponde nell'animale da esperimento una riduzione della distensibilità inversamente proporzionale all'entità della tachicardia<sup>102</sup>.

La distensibilità della parete delle grandi arterie è poi influenzata da numerose altre variabili come metaboliti, radicali liberi, endotelina, angiotensina II e ossido nitrico<sup>103</sup> che rivestono un ruolo di importanza come meccanismi direttamente o indirettamente responsabili delle alterazioni della funzione endoteliale che caratterizzano il diabete ed altre condizioni patologiche quali l'ipertensione e l'ipercolesterolemia.

Per quanto riguarda l'*ipertensione* il meccanismo implicato sembra essere dovuto al fatto che l'irrigidimento di parete conduce ad un aumento della velocità di propagazione e di riflessione dell'onda di polso, dato che sui solidi i fenomeni pulsati si trasmettono più velocemente che nei fluidi.

In queste condizioni accade che l'onda centrifuga, generata dal battito cardiaco e che viaggia lungo l'aorta, incontra precocemente l'onda riflessa che segue una direzione centripeta.



La sovrapposizione anticipata delle due onde di polso amplifica l'onda di pressione, con conseguente incremento dell'onda sistolica.

Inoltre i cambiamenti di diametro delle arterie, più sopra descritti, che si verificano al variare della pressione endoluminale, permettono l'attivazione e la deattivazione dei barorecettori, e la regolazione della pressione arteriosa attraverso il loro riflesso.

Ne consegue che l'irrigidimento della parete dei grandi vasi, in particolare dell'arco aortico e delle carotidi, alterando il riflesso dei barorecettori è responsabile dei disordini di controllo pressorio, innescando così un meccanismo per cui l'ipertensione risulta causa e conseguenza della diminuzione di distensibilità arteriosa. L'ipertensione costituisce quindi il fattore predominante che influisce sulle proprietà viscoelastiche delle grandi arterie.

Un aumento della rigidità di parete è associato ad un incremento dei valori di pressione sistolica, e ad un decremento dei valori di pressione diastolica.

L'aumento di pressione sistolica è associato ad un elevato rischio di attacchi cerebrovascolari, alla malattia delle coronarie ed allo scompenso cardiaco congestizio.

La diminuzione dei valori di pressione diastolica è invece correlata ad un ridotto flusso nelle coronarie durante la diastole.

Inoltre la riduzione della compliance arteriosa contribuisce ad aumentare il postcarico del cuore, indipendentemente dall'aumento delle resistenze vascolari, ed è quindi associata ad ipertrofia del ventricolo di sinistra.

Quindi la diminuzione delle proprietà visco-elastiche delle grandi arterie non può essere solo considerata come marker predittivo, ma anche come un importante fattore di rischio cardiovascolare.

Un altro importante fattore di rischio cardiovascolare è l'*ipercolesterolemia*,

anch'essa responsabile di un'alterazione anatomica e funzionale della parete dei vasi.

Infatti nei soggetti ipercolesterolemici si assiste a una riduzione della compliance e della distensibilità dell'arteria radiale notevole rispetto ai soggetti sani. Tali alterazioni sono di grado diverso a seconda dei livelli di colesterolo nel siero. Sembra inoltre che i diversi modelli agiscano innescando meccanismi differenti.

Nei soggetti affetti da ipercolesterolemia di grado medio risulta diminuita la modulazione arteriolare esercitata dai fattori di rilascio prodotti dall'endotelio, ed in particolare è ridotta l'azione di acetilcolina e metacolina, mentre le alterazioni endoteliali sembrano essere risparmiate.

Nei soggetti con livelli di colesterolo sierico più elevato (400 mg/dl) si assiste ad una franca riduzione delle capacità di vasodilatazione post-ischemica. Questo fenomeno non è riconducibile a fenomeni endoteliali.

I livelli elevati di colesterolo riducono la capacità delle arterie di dilatarsi in modo non selettivo<sup>104</sup>.

***c. Distensibilità arteriosa nella sindrome delle apnee ostruttive***

La riduzione della distensibilità arteriosa è positivamente correlata con la severità dell'OSA, in particolare con l'indice apnea/ipopnea (AHI)<sup>105</sup>, inoltre la rigidità arteriosa è aumentata nelle prime ore del mattino indipendentemente dalla severità dell'OSA<sup>106</sup>.

La disfunzione endoteliale (espressa come ispessimento miointimale) sarebbe uno dei meccanismi patofisiologici della OSA associata alla morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>107</sup>.



## ***2 SCOPO DELLO STUDIO***



La sindrome delle apnee ostruttive (OSA) è una patologia multisistemica dal punto di vista eziologico, patogenetico e clinico che interessa circa il 5% della popolazione.

La fisiopatologia dell'OSA è caratterizzata da ripetuti eventi occlusivi della faringe posteriore durante il sonno che ostruiscono le vie aeree con possibile desaturazione ossiemoglobinica e persistente sforzo inspiratorio contro le vie aeree occluse, che esita in ripetuti risvegli con conseguenza sonnolenza notturna ed astenia<sup>108</sup>.

Gli effetti acuti e cronici delle apnee notturne sono diversi e complessi.

Studi epidemiologici hanno dimostrato una stretta associazione tra OSA, morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>109</sup>, ipertensione arteriosa<sup>110</sup>, malattia ischemica<sup>111</sup>, insufficienza cardiaca<sup>4</sup> e patologia cerebrovascolare (ictus)<sup>112</sup>.

La OSA sembrerebbe addirittura costituire un fattore di rischio indipendenti di tali patologie<sup>113</sup>.

Recenti studi hanno mostrato che in soggetti affetti da OSA si verifica un danno endoteliale dei grossi vasi arteriosi che favorirebbe il precoce sviluppo di aterosclerosi<sup>114</sup>.

Nel danno vascolare osservato nell'OSA, come nella aterosclerosi clinicamente evidente, sono implicati fattori pro-infiammatori<sup>115</sup>, incremento del vascular endothelial growth factor (VEGF)<sup>116</sup>, precursori di fattori di crescita delle cellule della muscolatura liscia, fattori della coagulazione<sup>117</sup>, fattori di adesione molecolare<sup>118</sup>.

L'aterosclerosi è una patologia caratterizzata dal rimodellamento vascolare che avviene nell'arco di decenni e che si esprime clinicamente con eventi cardiovascolari acuti. Obesità, invecchiamento, ipertensione arteriosa, diabete e dislipidemia hanno un maggior impatto sulla progressione dell'aterosclerosi.

Lo studio del danno vascolare è stato, fino ad alcuni anni orsono, limitato da difficoltà metodologiche pertanto solo recentemente, con la messa a punto di indicatori di danno vascolare di più facile impiego, è stato possibile valutare la associazione tra alterazioni vascolari ed aterosclerosi. Il danno vascolare alla base dell'aterosclerosi può essere valutato oggi con parametri funzionali e strutturali come la velocità dell'onda di polso (PWV) che è una tecnica accurata e non invasiva per determinare le proprietà elastiche dell'aorta e dei grossi vasi arteriosi<sup>119</sup>.

Le proprietà meccaniche delle arterie di grosso calibro sono importanti determinanti della fisiologia della circolazione nell'individuo normale e nella patologia.

L'aumento della rigidità arteriosa può precedere l'instaurarsi di ipertensione<sup>120</sup> e costituisce un fattore di rischio indipendente di patologia ischemica coronarica, aterosclerosi e mortalità cardiovascolare<sup>121 122</sup>. L'aterosclerosi porta a cambiamenti strutturali vascolari. Con l'ultrasonografia è stato possibile misurare la dimensione del lume vascolare, la distensibilità, lo spessore di parete, la presenza di placche nelle arterie<sup>123</sup>. La misura dello spessore miointimale della carotide comune è stato largamente usato come marcatore precoce di aterosclerosi in studi clinici ed epidemiologici<sup>124 125</sup>.

Il presente studio si propone di misurare se esiste una correlazione tra i le alterazioni strutturali e funzionali della parete arteriosa, indicatori di aumentato rischio cardiovascolare, e i disturbi del sonno.



### *3 MATERIALI E METODI*



### **3.1 POPOLAZIONE**

Abbiamo studiato un totale di 39 persone di entrambi i sessi di età  $59,26 \pm 12,69$  di cui 11 femmine e 28 maschi che riferivano disturbi del sonno (russamento, risvegli notturni ripetuti, sonnolenza nelle ore diurne). Di questi 26 erano in sovrappeso ( $BMI > 25$ ) e 13 erano normopeso ( $BMI < 25$ ), 12 avevano una anamnesi positiva per tabagismo, 16 erano moderatamente dislipidemicici e 16 erano ipertesi in terapia medica con buon controllo dei valori pressori.

L'esame ecocolorDoppler dei tronchi sovra aortici, che ha preceduto lo studio, ha escluso la presenza di grossolane placche.

Tutti i soggetti hanno acconsentito liberamente di partecipare allo studio dopo essere stati informati riguardo alle modalità, alle procedure impiegate e agli scopi dello studio.

Il protocollo dello studio è stato approvato dai Comitati Etici degli Istituti coinvolti.

### **3.2 POLISONNOGRAFIA**

Il tracciato polisonnografico è stato ottenuto mediante uno strumento Somnocheck (figura 1)– Vivisol o Pamela – Medigas che registrava:

- flusso oronasale (mediante una termocoppia o un sensore di flusso)
- movimenti toracici e movimenti addominali (mediante pletismografi ad induttanza)
- tracciato elettrocardiografico
- saturazione arteriosa in ossigeno (mediante pulsossimetro)
- frequenza cardiaca
- posizione del corpo

Tutte le polisonnografie sono state terminate al risveglio del soggetto dopo sette - nove ore di registrazione.

Il tempo totale di sonno è stato calcolato dal momento in cui il paziente si addormentava fino al momento del risveglio, escludendo anche i periodi di veglia durante la notte.

L'Apnea Hypopnea Index (AHI) è stato calcolato dividendo il numero totale delle apnee e di ipopnee per il tempo totale di sonno (non per il tempo totale di registrazione).

Le apnee sono state individuate tramite analisi a vista da operatori esperti applicando i criteri standard: è stata considerata come apnea una riduzione del flusso oronasale al di sotto del 20% rispetto ai respiri precedenti, della durata uguale o superiore a 10 secondi; è stata considerata come ipopnea una riduzione del flusso tra il 20% ed il 50% rispetto a quello registrato nei respiri precedenti, della durata uguale o superiore a 10 secondi e condizionante una riduzione di almeno quattro punti percentuali di saturazione arteriosa di ossigeno.

Le apnee sono quindi suddivise in tre categorie sulla base dei movimenti toracici ed addominali:

- centrali, in cui si osservava la contemporanea riduzione e ripresa del flusso alla bocca e dei movimenti toracici ed addominali;
- ostruttive, in cui si osservava la presenza di almeno tre movimenti addominali e toracici senza flusso alla bocca;
- miste o indeterminate, in cui si sono fatti rientrare gli eventi con uno o due movimenti toracici e addominali senza flusso alla bocca e gli altri tipi di apnee.

Per ogni soggetto sono stati calcolati l'AHI, la saturazione ossiemoglobinica media notturna ed il tempo trascorso con una saturazione arteriosa tra il 90 e l'80% ed inferiore all'80%.

I conteggi degli eventi ed il calcolo dei diversi parametri studiati sono stati eseguiti automaticamente dagli strumenti poligrafici utilizzati.

### **3.2 VALUTAZIONE MORFOLOGICA E FUNZIONALE DELL'ARTERIA CAROTIDE**

#### *a. Distensibilità*

A paziente supino con il collo in leggera estensione e ruotato controlateralmente al lato della misurazione, si misura il diametro e la motilità di parete dell'arteria carotide comune di destra 2 cm sotto la biforcazione in carotide interna e carotide esterna attraverso un dispositivo B-M MODE echo-tracking basato sullo spostamento Doppler (WALL TRACK SYSTEM, Pie medical, Maastricht, The Netherlands) e su un trasduttore piezoelettrico che opera ad una frequenza di 7.5 MHz<sup>126,127</sup>. Il trasduttore viene orientato manualmente perpendicolarmente all'asse longitudinale del vaso sotto guida B-MODE. La possibile deformazione dell'arteria, associata con il posizionamento della sonda sulla cute sovrastante, è stata minimizzata con l'uso di una soluzione conduttrice di gel e cercando di evitare l'eccessiva compressione meccanica del vaso.

Dopo aver trasformato l'immagine in A-mode, gli echi riflessi corrispondenti alle pareti interne anteriore e posteriore dell'arteria sono stati visualizzati sullo schermo di un computer tramite un convertitore rapido analogico digitale e il segnale di radiofrequenza corrispondente è stato seguito tramite tracciati elettronici per permettere di derivare a 50 Hz il segnale digitale delle variazioni del diametro interno. (Figura 2).

Il potere di risoluzione spaziale dello strumento è pari a 300  $\mu\text{m}$ <sup>128</sup>.

La pressione arteriosa è stata misurata a livello dell'arteria brachiale contemporaneamente all'acquisizione ultrasonografica, prima tramite

uno sfigmomanometro a mercurio, ripetendo la misurazione per tre volte, poi tramite un apparecchio semiautomatico (Dinamap 1846, SX/SXP, Critikon, Chatenay Malabry Cedex, France).

A questo punto è stato possibile calcolare la distensibilità dell'arteria carotide secondo la seguente formula :

**Formula di Reneman:**

$$\text{Distensibilità} = \frac{2\Delta D \text{ Diam} + \Delta D^2}{PP (\text{Diam})^2}$$

dove: **Diam** = diametro diastolico

**ΔD** = variazione sistole-diastolica del diametro

**PP** = pressione differenziale

*b. Spessore mio-intimale*

Attraverso un apparecchio ad ultrasuoni (Philip Sonos 5500, USA ) è stato possibile calcolare lo spessore miointimale della carotide a livello della parete posteriore dell'arteria, misurato 2 cm sotto la biforcazione carotidea. Le misurazioni sono state ricavate prima visualizzando l'arteria in B-Mode, quindi congelando l'immagine in M-Mode: i punti di repere sono lo strato interno, corrispondente all'intima vasale, che appare ipoecogeno, mentre lo strato medio, corrispondente alla tonaca media, appare anecogeno<sup>129</sup>.

Le misurazioni sono state eseguite da due operatori ignari dello stato clinico del paziente.

La variabilità inter ed intra-operatore (cioè tra operatori diversi e dello stesso operatore in momenti diversi) della misurazione del diametro della carotide in diastole è stato rispettivamente del 2.5 % e del 3.5 % .

Invece la variabilità inter ed intra-operatore per quanto riguarda lo spessore mio-intimale dell'arteria carotide è stato rispettivamente del 3% e del 4 %.

E' evidente dunque che esiste un limite intrinseco alla valutazione quantitativa eseguita con metodica ultrasonografica, che è il fatto di essere operatore-dipendente.

### **3.4 TONOMETRIA ARTERIOSA TRANSCUTANEA (PULSE PEN)**

A livello dell'arteria carotide comune, in maniera incruenta, viene acquisita la pressione arteriosa centrale, analizzandone tutte le componenti:

definizione di valori di picco di pressione sistolica, tele-sistolica e tele-diastolica a livello centrale, scomposizione dell'onda pressoria, con analisi della morfologia della fase sistolica e diastolica e determinazione della pressione media sistolica e media diastolica.

La pulse pen nasce come strumento utile per una valutazione emodinamica globale delle componenti pressorie, in particolare delle onde riflesse, tramite lo studio della morfologia dell'onda pressoria.

Il soggetto viene posizionato in clinostatismo, con il capo lievemente deviato verso sinistra. (figura 3)

Vengono posizionati elettrodi e cavi per il gating elettrocardiografico ad una traccia.

La sonda viene posizionata perpendicolarmente alla cute nel punto di massima pulsazione dell'arteria carotide comune destra. Esercitando una piccola pressione si appiattisce l'arteria contro la struttura rigida sottostante (ossea, cartilaginea, muscolare) e viene registrata una

pressione esattamente corrispondente alla pressione presente al centro dell'arteria.

Sul monitor si visualizza la traccia elettrocardiografica ed il profilo pressorio. Quando questo raggiunge una qualità soddisfacente l'operatore "congela" l'esame ed il software procede all'analisi.

Vengono inseriti i dati di pressione sistolica e diastolica ottenuti in precedenza con metodica semiautomatica grazie ai quali si può risalire ai valori di pressione arteriosa media (costanti in tutto il distretto arterioso, a differenza dei valori di pressione sistolica e diastolica che variano).

Si procede quindi alla revisione del tracciato, eliminando le curve pressorie di qualità insoddisfacente e correggendo le posizioni dei cursori che delimitano il picco sistolico, il timing delle onde riflesse e la fine della fase sistolica, posizionati in maniera automatica dal programma.

Al termine si ottiene un referto che definisce il profilo medio della curva pressoria, la pressione sistolica e diastolica centrale.

### **3.5 VALUTAZIONE DELLA VELOCITÀ DELL'ONDA DI POLSO (PWV)**

L'onda pressoria generata dall'eiezione cardiaca si propaga nell'albero arteriosa con una velocità determinata dalle proprietà elastiche del vaso e dalla densità del sangue. Le proprietà elastiche delle arterie sono le maggiori determinanti della PWV.

Questo concetto è formalizzato in un modello matematico, dove la PWV è data dall'equazione di Moens-Kortweg :

$$PWV = \sqrt{Eh/2\rho R}$$

O dall'equazione di Bramwell-Hill

$$PWV = \sqrt{\Delta P \times V/\Delta V \times \rho}$$



Dove  $E$  è il modulo elastico di Young,  $h$  è lo spessore del vaso,  $R$  è il raggio arterioso,  $\rho$  è la densità del sangue,  $V$  e  $P$  sono la pressione ed il volume, rispettivamente.

PWV è calcolata dalla misura del tempo di transito dell'onda sfigmica e dalla distanza tra i due punti di rilevazione<sup>130</sup>.

I pazienti sono stati esaminati in una stanza tranquilla dopo qualche minuto dall'assunzione della posizione clinostatica. (figura 4)

La PWV carotido femorale è usata come sostituto della PWV aortica in virtù della buona correlazione tra le due, ottenuta grazie a misurazioni invasive<sup>131</sup>.

Si sono valutate le distanze carotido-femorale e carotido-radiale attraverso misurazioni superficiali per stimare lo spazio percorso dall'onda sfigmica tra le sedi valutate poi con la tonometria. Nel software queste misurazioni vengono integrate con altezza, peso, circonferenza vita e fianchi del soggetto per una migliore stima della distanza percorsa.

La PWV è misurata usando la tecnica della tonometria ad appianazione (sistema Complior 2), posizionando i tonometro sull'arteria radiale, carotide destra e femorale destra, subito sotto la plica inguinale.

Mentre il tonometro posto sull'arteria radiale è tenuto in sede da una fascia elastica, a livello carotideo e femorale i tonometri sono mantenuti in sede manualmente, dopo aver ricercato palpatoriamente il sito ove meglio si apprezza la pulsatilità d'onda<sup>132</sup>.

Su di un monitor vengono visualizzati contemporaneamente i profili dell'onda sfigmica nelle tre sedi esaminate. Quando gli operatori, aggiustando sede e pressione sullo strumento, valutano la forma dell'onda di qualità sufficiente si acquisiscono i dati. La manovra viene ripetuta per due volte, ottenendo di un numero variabile di onde sfigmiche (12-15) per sessione.

L'analisi automatica dei dati fornisce la PWV carotido-radiale e carotido-femorale.

### 3.6 MISURAZIONI AGGIUNTIVE

*La pressione arteriosa* è stata misurata mediante tre diverse tecniche:

- metodica classica sfigmomanometrica secondo Riva Rocci: la misurazione è stata effettuata posizionando il manicotto a livello del braccio, a paziente supino, dopo cinque minuti di riposo e considerando il 1° ed il 5° tono di Korotkoff come indicativi della pressione sistolica e diastolica rispettivamente. Sono quindi state eseguite tre misurazioni e considerata poi la media delle tre.
- metodica oscillometrica semi automatica (apparecchio Dinamap): la misurazione è stata eseguita al braccio, a paziente in posizione supina, ripetendo la manovra a intervalli di due minuti. Dopo aver gonfiato il manicotto si esercitava una deflazione dello stesso, consentendo la rilevazione della PA sistolica, diastolica e media, nonché della frequenza cardiaca. Ciò è reso possibile da un trasduttore meccanico altamente sensibile posizionato all'interno del manicotto che registra non solo la pressione nel manicotto, ma anche le minime oscillazioni che originano dalla dislocazione della parete arteriosa conseguente alla differenza tra la pressione del manicotto e quella del vaso. Tale approccio cercava di minimizzare l'eventuale incremento pressorio da "effetto camice bianco".
- Valutazione tonometrica della pressione carotidea (pulse pen): la pressione arteriosa è stata ottenuta con metodica tonometrica a livello

dell'arteria carotide comune, tarando le misure sulla pressione sfigmomanometrica.

*La frequenza cardiaca* è stata calcolata sia dall'apparecchio Dinamap che con misurazione centrale con metodo palpatorio derivandola da un periodo di 30 secondi.

### **3.7 PROTOCOLLO E ANALISI DEI DATI**

A ciascun soggetto è stato chiesto di presentarsi alla mattina presso la Clinica Medica dell'Ospedale S. Gerardo di Monza, previa astinenza da alcool, caffè nelle precedenti 24 ore.

I pazienti sono stati sottoposti ad esame EcocolorDoppler dell'arteria carotide, alla tonometria arteriosa transcutanea e alla valutazione della velocità dell'onda di polso ed è stato applicato lo strumento per la polisonnografia.

Il giorno seguente, al risveglio, è stato tolto il polisonnografo.

Il *protocollo* è stato eseguito secondo il seguente schema:

- Misurazione per tre volte consecutive della pressione arteriosa mediante sfigmomanometro con paziente in posizione seduta
- Il soggetto veniva posto poi in posizione supina, veniva collocato il misuratore semi-automatico della PA a livello dell'arteria brachiale e il dispositivo per lo studio dell'arteria carotide al collo
- Venivano registrate 5 acquisizioni di 6 secondi del diametro dell'arteria carotide e della pressione arteriosa con l'apparecchio DINAMAP in un periodo di 10 minuti
- Veniva quindi misurato lo spessore mio-intimale, la distensione carotidea, la velocità dell'onda sfigmica e l'onda di polso.
- Veniva infine applicato l'apparecchio per la polisonnografia (alle 20.00 circa che veniva tenuto in sede fino al mattino seguente).

*Analisi dei dati:*

È stata calcolata la media dei valori dei 3 valori di pressione arteriosa registrati, così come è stata calcolata la media dei cinque valori di diametro e distensibilità dell'arteria carotide. Lo spessore di parete della carotide è stato misurato ad immagine congelata del vaso.

È stata fatta inoltre una media dei risultati ottenuti dai singoli soggetti.

La significatività statistica delle differenze tra i valori medi è stata valutata mediante un'analisi multivariata. È stato considerato come livello di significatività statistica un valore  $P < 0.05$ . (nel testo il simbolo  $\pm$  si riferisce all'errore standard rispetto alla media).

## ***4 RISULTATI***

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche della popolazione del nostro studio.

Abbiamo studiato 39 soggetti affetti da disturbi del sonno con età media di  $59,26 \pm 12,69$  anni (valore medio  $\pm$  errore standard)

La pressione arteriosa valutata prima con sfigmomanometro poi con metodica oscillometrica è risultata di: Pressione sistolica media sfigmomanometrica  $140,9 \pm 18,28$  mmHg; pressione diastolica media sfigmomanometrica  $81,59 \pm 9,24$  mmHg; pressione sistolica media oscillometrica  $143,2 \pm 19$  mmHg; pressione diastolica media oscillometrica  $80,87 \pm 9,44$

La pressione arteriosa centrale ottenuta con metodica tonometrica ha fornito i seguenti dati: pressione sistolica media  $133,9 \pm 19,02$  mmHg e diastolica media  $79,81 \pm 11,55$  mmHg. La pressione differenziale tonometrica è risultata  $55,69 \pm 2,03$  mmHg e frequenza cardiaca  $75,92 \pm 11,54$  bpm.

La media della circonferenza della vita e dei fianchi è stata di  $99,44 \pm 11,28$  cm e di  $107,6 \pm 10,18$  cm rispettivamente.

Le tracce polisonnografiche sono state soddisfacenti per tutti i soggetti esaminati, la loro valutazione ha permesso di documentare che 18 pazienti erano affetti da OSAs. Per ogni paziente esaminato sono stati analizzati i minuti complessivi di apnea indipendentemente dalla tipologia della stessa (apnea ostruttiva, centrale o mista) cercando una correlazione con le variabili vascolari. Inoltre ventisei pazienti sono risultati in sovrappeso ( $BMI \geq 25$ ) e 20 pazienti presentavano una PWV aumentata ( $\geq 12$  m/sec).

Nella tabella 2 sono riportati le medie dei dati riguardanti la pressione arteriosa sistolica e diastolica misurate col metodo semiautomatico, i

diametri, la distensione, la distensibilità, e lo spessore mio-intimale dell'arteria carotide, valutato con metodica ultrasonografica, la velocità dell'onda di polso carotido-radiale e carotido-femorale sia per il gruppo con OSA che senza.

Per il gruppo con OSA, la pressione arteriosa sistolica era  $146,4 \pm 21,77$  mmHg, la pressione arteriosa diastolica era  $82,6 \pm 9,9$  mmHg. Il diametro della carotide risultava  $7828 \pm 1215$   $\mu\text{m}$ , la distensione carotidea risultava  $394,5 \pm 115,9$ . La distensibilità carotidea era  $2,06 \pm 0,76$  1/mmHg mentre lo spessore mio-intimale  $0,69 \pm 0,24$  mm. La velocità dell'onda sfigmica carotido-radiale e carotido-femorale erano rispettivamente  $9,64 \pm 1,34$  m/s e  $14,26 \pm 5,96$  m/s.

Per il gruppo senza OSA, la pressione arteriosa sistolica era  $136,4 \pm 15,45$  mmHg, la pressione arteriosa diastolica era  $78,7 \pm 9,3$  mmHg. Il diametro della carotide risultava  $77744 \pm 677$   $\mu\text{m}$ , la distensione carotidea risultava  $350,8 \pm 148,9$ . La distensibilità carotidea era  $1,73 \pm 0,69$  1/mmHg mentre lo spessore mio-intimale  $0,64 \pm 0,24$  mm. La velocità dell'onda sfigmica carotido-radiale e carotido-femorale erano rispettivamente  $9,37 \pm 1,5$  m/s e  $13,26 \pm 9,30$  m/s.

Nella tabella 3 sono riportati le medie dei dati riguardanti la pressione arteriosa sistolica e diastolica misurate col metodo semiautomatico, i diametri, la distensione, la distensibilità, e lo spessore mio-intimale dell'arteria carotide, valutato con metodica ultrasonografica, la velocità dell'onda di polso carotido-radiale e carotido-femorale sia per il gruppo in sovrappeso ( $\text{BMI} \geq 25$ ) che normopeso.

Per il gruppo in sovrappeso, la pressione arteriosa sistolica era  $143,1 \pm 19,95$  mmHg, la pressione arteriosa diastolica era  $80,08 \pm 9,16$  mmHg. Il diametro della carotide risultava  $7939 \pm 802,9$   $\mu\text{m}$ , la distensione

carotidea risultava  $379,5 \pm 132,4$ . La distensibilità carotidea era di  $1,8 \pm 0,69$  1/mmHg mentre lo spessore mio-intimale  $0,67 \pm 0,24$  mm. La velocità dell'onda sfigmica carotido-radiale e carotido-femorale erano rispettivamente  $9,57 \pm 1,16$  m/s e  $12,78 \pm 5,24$  m/s.

Per il gruppo normopeso, la pressione arteriosa sistolica era  $143,3 \pm 19,95$  mmHg, la pressione arteriosa diastolica era  $80,08 \pm 19,33$  mmHg. Il diametro della carotide risulta  $77744 \pm 677$   $\mu$ m, la distensione carotidea risultata  $415,0 \pm 132,1$ . La distensibilità carotidea è di  $2,26 \pm 0,76$  1/mmHg mentre lo spessore mio-intimale  $0,65 \pm 0,21$  mm. La velocità dell'onda sfigmica carotido-radiale e carotido-femorale erano rispettivamente  $9,31 \pm 1,6$  m/s e  $15,37 \pm 7,13$  m/s.

Nella tabella 4 sono riportati le medie dei dati riguardanti la pressione arteriosa sistolica e diastolica misurate col metodo semiautomatico, i diametri, la distensione, la distensibilità, e lo spessore mio-intimale dell'arteria carotide, valutato con metodica ultrasonografica, la velocità dell'onda di polso carotido-radiale e carotido-femorale sia per il gruppo in con PWV aumentata ( $PWV \geq 12$ ) che normale.

Per il gruppo con PWV aumentata, la pressione arteriosa sistolica era  $149,8 \pm 15,69$  mmHg, la pressione arteriosa diastolica era  $81,40 \pm 9,24$  mmHg. Il diametro della carotide risultava  $8011 \pm 967$   $\mu$ m, la distensione carotidea risultava  $378,2 \pm 124,6$ . La distensibilità carotidea era di  $1,77 \pm 0,77$  1/mmHg mentre lo spessore mio-intimale  $0,68 \pm 0,28$  mm. La velocità dell'onda sfigmica carotido-radiale e carotido-femorale erano rispettivamente  $9,82 \pm 1,23$  m/s e  $17,93 \pm 5,7$  m/s.

Per il gruppo con PWV nella norma, la pressione arteriosa sistolica era  $136,2 \pm 20,03$  mmHg, la pressione arteriosa diastolica era  $80,32 \pm 9,86$  mmHg. Il diametro della carotide risulta  $7526 \pm 853,4$   $\mu$ m, la



distensione carotidea risultata  $405,1 \pm 141,3$ . La distensibilità carotidea è di  $2,148 \pm 0,67$  1/mmHg mentre lo spessore mio-intimale  $0,64 \pm 0,15$  mm. La velocità dell'onda sfigmica carotido-radiale e carotido-femorale erano rispettivamente  $9,12 \pm 1,4$  m/s e  $9,39 \pm 1,68$  m/s.

Dai dati che abbiamo raccolto esaminando i valori di p-value (p) e la correlazione di Pearson e di Spearman (r), risulta, come ben noto dalla letteratura, che l'età dei pazienti correla significativamente con la PWV carotido-femorale (p 0,006; r 0,43 secondo Pearson e p 0,002; r 0,48 secondo Spearman) e con lo spessore miointimale (p 0,01; r 0,4 secondo Pearson e p 0,03; r 0,34 secondo Spearman). Per quanto riguarda la pressione arteriosa sistolica misurata in maniera semiautomatica, tale parametro correla significativamente con la PWV carotido-femorale (p 0,009; r 0,41 secondo Pearson e p 0,002; r 0,47 secondo Spearman). Lo spessore miointimale correla significativamente con la pressione pulsatoria, acquisita mediante tonometria arteriosa transcutanea - pulse pen - (secondo Spearman p 0,03; r 0,33) e con il diametro carotideo (p 0,002; r 0,47 secondo Pearson e p 0,002; r 0,46 secondo Spearman). I dati ottenuti hanno permesso di dimostrare una correlazione significativa tra durata delle apnee (indipendentemente dalla tipologia della stessa – apnea ostruttiva, centrale o mista) e le variabili vascolari esaminate, ovvero con l'IMT (p 0,04; r 0,34 secondo Pearson) e con la velocità dell'onda sfigmica carotido-femorale (p 0,02; r 0,38 secondo Spearman) (grafico 1).



## ***5 DISCUSSIONE***

Le alterazioni delle proprietà visco-elastiche della parete vasale modificano le capacità e le funzioni di quest'ultima; è inoltre ormai accettato che l'irrigidimento della parete costituisca un parametro precoce per definire il grado di rischio di patologie cardio e cerebrovascolari<sup>133</sup>.

La sindrome delle apnee ostruttive (OSA) è riconosciuta come fattore di rischio indipendente per la patologia cardiovascolare: ipertensione arteriosa sistemica<sup>134 135</sup>, scompenso cardiaco<sup>136</sup>, coronaropatie<sup>137 138</sup>, aritmie, mortalità e morbidità cardiovascolare<sup>139 140 141</sup> oltre che per eventi acuti cerebrovascolari<sup>142</sup>.

E' stato dimostrato che soggetti con OSA presentano segni precoci di aterosclerosi quali alterazioni della distensibilità vascolare, incremento della rigidità arteriosa e dello spessore miointimale indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari<sup>143</sup>. Le alterazioni vascolari sono inoltre correlate alla severità dell'OSA<sup>144</sup>. La rigidità arteriosa, in particolare, è al momento ritenuta indicatore predittivo di rischio cardiovascolare migliore della pressione arteriosa<sup>145 146</sup>.

Le proprietà elastiche della parete aortica infatti permettono di svolgere una funzione di modulazione del flusso sanguigno che da intermittente e pulsatile a livello della pompa cardiaca diventa cosante nei capillari<sup>147</sup>. Le alterazioni di tali proprietà portano a ripercussioni sia a livello del ventricolo sinistro che del circolo coronarico.

Nei soggetti con OSAs si verificano alterazioni strutturali e funzionali della parete vascolare che contribuiscono al deterioramento anche della funzione cardiaca determinando stress di parete attraverso l'incremento del post carico<sup>148</sup>.

Durante il sonno, ripetuti episodi di occlusione delle vie aeree con conseguente ipossiemia d ipercapnia, con drastiche modificazioni della pressione intratoracica<sup>149</sup> condizionano modificazioni di natura emodinamica, autonoma umorale e neuroendocrina.

Le risposte innescate dagli eventi apneici sono in grado di determinare alterazioni della funzione cardiovascolare non solo durante le ore notturne ma anche durante il giorno.

Sono stati descritte da alcuni autori variazioni della pressione arteriosa, della viscosità ematica correlata ad incremento dell'IMT nei pazienti con OSAs<sup>150</sup><sup>151</sup> come anche eventi acuti cerebrovascolari durante il sonno fino ad un'ora dopo il risveglio<sup>152</sup><sup>153</sup>. Alcuni parametri vascolari, in particolare IMT aortico e stiffness aortica rispettivamente espressione di danno strutturale e funzionale, misurati con metodi semplici, non invasivi sicuri e riproducibili possono essere indicatori precoci di aterosclerosi subclinica.

I nostri dati oltre a confermare quanto già proposto da altri Autori circa l'impatto negativo tra OAS e IMT, evidenziano una relazione tra tempo di apnea e PWV, metodo considerato il "gold standard" nella misura della distensibilità arteriosa; pertanto si può affermare che il disturbo del sonno contribuisca ad una alterazione sia strutturale che funzionale della parete arteriosa e che quindi possa predisporre ad uno sviluppo più rapido di aterosclerosi.

In secondo luogo si può si può notare come la PWV carotido-femorale e siano correlati ai diversi markers di rischio cardiovascolare, in particolare con i valori pressori e con l'età, confermando, come già noto in letteratura<sup>154</sup> come l'irrigidimento di parete incrementi con l'aumentare della pressione arteriosa e dell'età, fattore di rischio non modificabile nel determinare le alterazioni strutturali della parete arteriosa.

I nostri dati permettono di fare un'ulteriore osservazione: lo spessore miointimale dell'arteria carotide correla, oltre che con l'età, anche con i secondi di apnea. Questo suggerisce che le alterazioni strutturali della anatomia della parete vasale si sviluppano indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio nei pazienti con disturbi del sonno .

Tuttavia, malgrado la significatività statistica, il limite principale del nostro studio è risultato essere la bassa casistica. Sarebbe interessante valutare se tali dati possano trovare conferma in uno studio con una più ampia popolazione.

## ***6 ILLUSTRAZIONI***





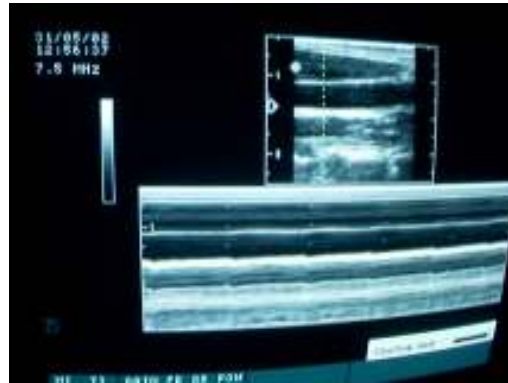
Figura 1 Immagine strumento per polisonnografia SOMNOcheck 2



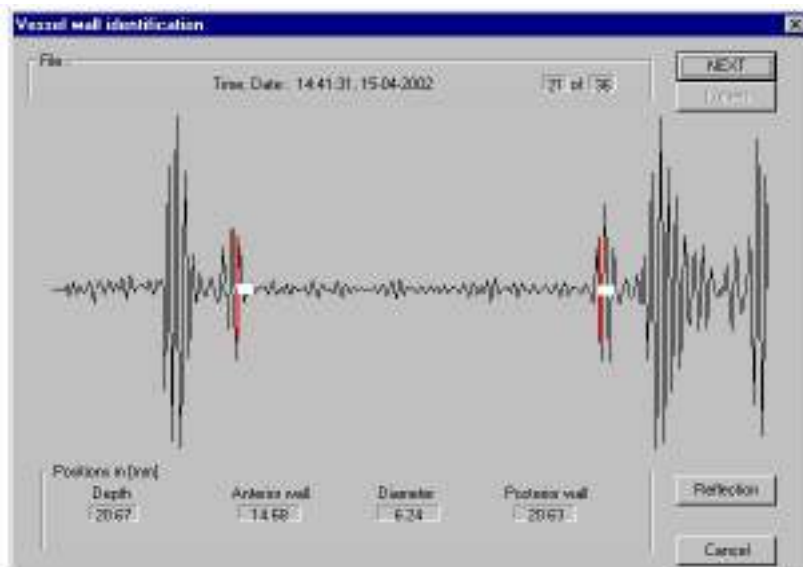
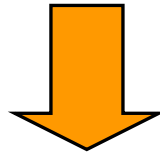
**Figura 2 Immagine oscilloscopica in A-Mode delle pareti dell'arteria Carotide.**

In Amplitude-Mode gli echi riflessi dalle pareti dell'arteria Carotide destra, colpita perpendicolarmente da un fascio di ultrasuoni, vengono visualizzati su un oscilloscopio come *spikes* luminosi la cui altezza è proporzionale all'intensità dell'eco. Individuate la parete anteriore e posteriore dell'arteria Carotide, grazie alla peculiare sequenza di *spikes* che le contraddistinguono, sulla parte di tracciato che le rappresenta vengono posizionate due tracce elettroniche, visualizzate sullo schermo dell'oscilloscopio come linee verticali, che permettono di studiare le variazioni di diametro delle arterie durante tutto il ciclo cardiaco

# Valutazione dell'arteria carotide



**Misurazione ecografica**



Diametro  
sisto-diastolico

**Wall track system**



Figura 3: Valutazione tonometrica della pressione carotidea (pulse pen)



Figura 4 Valutazione della PWV tonometrica (Complior)



## Tabella 1

In questa tabella sono raccolte le caratteristiche della popolazione del nostro studio. Sono presenti i dati di pressione arteriosa valutata con metodica sfigmomanometrica, oscillometrica (apparecchio semiautomatico), e con metodica tonometrica (apparecchio Pulse Pen). Sono riportati inoltre i valori di pressione di polso (pulse pressure), frequenza cardiaca, lunghezza della vita e dei fianchi

### Legenda

PAS: pressione arteriosa sistolica; PAD: pressione arteriosa diastolica; PP: pulse pressure; FC: frequenza cardiaca; mmHg: millimetri di mercurio; bpm: battiti per minuto;

Tutti i dati sono riportati come valore medio  $\pm$  errore standard.

Tabella 1

Soggetti		39
PAS (sfigmomanometro)	(mmHg)	140,9 ± 18,28
PAD (sfigmomanometro)	(mmHg)	81,59 ± 9,242
PAS (semi automatico)	(mmHg)	143,1 ± 18,91
PAD (semi automatico)	(mmHg)	80,87 ± 9,73
PAS (tonometrica)	(mmHg)	133,9 ± 19,02
PAD (tonometrica)	(mmHg)	79,81 ± 11,55
FC	(bpm)	75,92 ± 11,54
IMT carotide destra	(mm)	0,66 ± 0,22
Circonferenza vita	(cm)	99,44 ± 11,28
Circonferenza fianchi	(cm)	107,6 ± 10,18

## Tabella 2

In questa tabella sono riportati i dati dei pazienti con e senza OSA, in particolare il valore della pressione sistolica e diastolica, il diametro carotideo, la distensione carotidea, la distensibilità della carotide, lo spessore miointimale della carotide destra e la velocità dell'onda di polso carotido-radiale e carotido-femorle

Legenda: PAS: pressione arteriosa sistolica misurata con metodo semiautomatico, con sfigmomanometro e con pulse pen. PAD: pressione arteriosa diastolica misurata con metodo semiautomatico, con sfigmomanometro e con pulse pen. IMT: spessore miointimale. Vel carotido-radiale: velocità dell'onda di polso carotido-radiale. Vel carotido-femorale: velocità dell'onda di polso carotido-femorale.



Tabella 2

Soggetti		Con OSA (n=18)	Senza OSA (n=21)	
PAS (semi automatico)	(mmHg)	146±21,77	136±15,45	s.
PAD (semi automatico)	(mmHg)	82,67± 9,96	78,73±9,33	
PAS (sfigmo)	(mmHg)	147±19,49	131.3±15,21	
PAD (sfigmo)	(mmHg)	85,17± 8,70	77,73±8,32	
PAS (pulse pen)	(mmHg)	135,8±22,45	135,3±7,58	
PAD (pulse pen)	(mmHg)	82,29± 12,53	77,25±9,14	
Diametro carotideo	(micron)	7828±1215	7744±677	
Distensione carotide	(micron)	394,5± 115,9	350,8±148,9	
Distensibilità carotide	(1/mmHg)	2,06 ± 0,76	1,73±0,69	
IMT carotide destra	(mm)	0,69 ± 0,24	0,64±0,24	n.s.
Vel carotido-radiale	(m/sec)	9,64 ± 1,35	9,37±1,5	
Vel carotido-femorale	(m/sec)	14.26 ± 5,96	13,26±6,3	

### Tabella 3

In questa tabella sono riportati i dati dei pazienti in sovrappeso (BMI > 25) e normopeso, in particolare il valore della pressione sistolica e diastolica, il diametro carotideo, la distensione carotidea, la distensibilità della carotide, lo spessore miointimale della carotide destra e la velocità dell'onda di polso carotido-radiale e carotido-femorle

Legenda: BMI: indice di massa corporea. PAS: pressione arteriosa sistolica misurata con sfigmomanometro e con pulse pen. PAD: pressione arteriosa diastolica misurata con sfigmomanometro e con pulse pen. IMT: spessore miointimale. Vel carotido-radiale: velocità dell'onda di polso carotido-radiale. Vel carotido-femoreale: velocità dell'onda di polso carotido-femorale.

Tabella 3

Soggetti		BMI $\geq$ 25 (n=25)	BMI<25 (n=14)
PAS (sfigmo)	(mmHg)	139.7 $\pm$ 18,23	143,5 $\pm$ 18,86
PAD (sfigmo)	(mmHg)	81,42 $\pm$ 9,41	81,92 $\pm$ 9,25
PAS (pulse pen)	(mmHg)	137,6 $\pm$ 19,22	130.9 $\pm$ 19.33
PAD (pulse pen)	(mmHg)	82,88 $\pm$ 13,14	77.35 $\pm$ 10.14
Diametro carotideo	(micron)	7939 $\pm$ 802,9	7446 $\pm$ 1115
Distensione carotide	(micron)	379,5 $\pm$ 132,8	415 $\pm$ 132,1
Distensibilità carotide	(1/mmHg)	1,8 $\pm$ 0,69	2,26 $\pm$ 0,76
IMT carotide destra	(mm)	0,67 $\pm$ 0,04	0,65 $\pm$ 0,21
Vel carotido-radiale	(m/sec)	9,57 $\pm$ 1,16	9,31 $\pm$ 1,69
Vel carotido-femorale	(m/sec)	12,78 $\pm$ 5,24	15,37 $\pm$ 7,13

#### Tabella 4

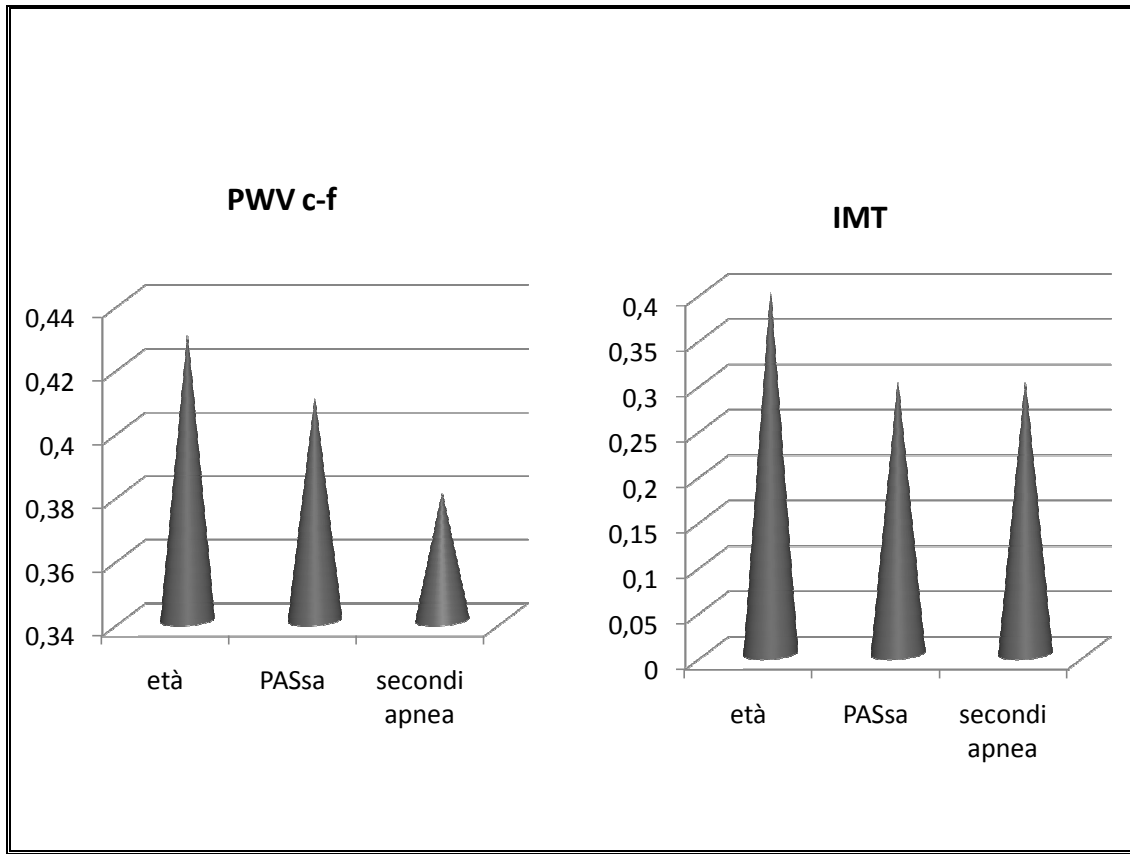
In questa tabella sono riportati i dati dei pazienti con pulse wave velocity aumentata ( $<12$  m/sec) e normale, in particolare il valore della pressione sistolica e diastolica, il diametro carotideo, la distensione carotidea, la distensibilità della carotide, lo spessore miointimale della carotide destra e la velocità dell'onda di polso carotido-radiale e carotido-femorale

Legenda: PWV: velocità dell'onda di polso. PAS: pressione arteriosa sistolica misurata con metodo semiautomatico, con sfigmomanometro e con pulse pen. PAD: pressione arteriosa diastolica misurata con metodo semiautomatico, con sfigmomanometro e con pulse pen. IMT: spessore miointimale. Vel carotido-radiale: velocità dell'onda di polso carotido-radiale. Vel carotido-femorale: velocità dell'onda di polso carotido-femorale.

Tabella 4

Soggetti	PWV $\geq$ 12 (n=20)	PWV<12 (n=19)	
PAS (semi automatico) (mmHg)	149,8 $\pm$ 15,69	136,2 $\pm$ 20	n.s.
PAD (semi automatico) (mmHg)	81,4 $\pm$ 9,2	80,32 $\pm$ 9,86	n.s.
PAS (sfigmo) (mmHg)	145.1 $\pm$ 15.93	136.6 $\pm$ 19.97	
PAD (sfigmo) (mmHg)	82.05 $\pm$ 8.4	81.11 $\pm$ 10.24	
PAS (pulse pen) (mmHg)	137.5 $\pm$ 18.09	128.1 $\pm$ 20.41	
PAD (pulse pen) (mmHg)	79.91 $\pm$ 12.35	79.64 $\pm$ 11.14	
Diametro carotideo (micron)	8011 $\pm$ 967	7526 $\pm$ 853,4	
Distensione carotide (micron)	378,2 $\pm$ 124,6	405 $\pm$ 141,3	
Distensibilità carotide (1/mmHg)	1,77 $\pm$ 0,77	2,14 $\pm$ 0,67	n.s.
IMT carotide destra (mm)	0,68 $\pm$ 0,28	0,64 $\pm$ 0,15	
Vel carotido-radiale (m/sec)	9,82 $\pm$ 1,23	9,12 $\pm$ 1,4	
Vel carotido-femorale (m/sec)	17,93 $\pm$ 5,7	9,39 $\pm$ 1,68	s.

Grafico 1



## ***7 BIBLIOGRAFIA***





---

<sup>1</sup> Baumel, M., Maislin, G. et al., Population and occupational screening for obstructive sleep apnea: are we there yet? *Am. J Respir Crit Care Med*, 1997. 155: p.9-14.

<sup>2</sup> Mc Nicholas W., Implications of pathophysiology for management of the obstructive apnea syndrome. *Arch Chest Dis.*,1998: p. 524.529.

<sup>3</sup> Series, F., et al., Assesment of upper airway dynamics in awake patients with sleep apnea using phrenic nerve stimulation. *Am. J. Respir Crit care Med*, 2000. 162 (3 Pt 1): p.795-800.

<sup>4</sup> Ferguson, K.O.T., et al., the relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995. 108: p. 375-81.

<sup>5</sup> Hierl, T., Humpfner-Hierl, H.,et al., Severity of obstructive sleep apnea syndrome-correlation with cephalometrics parameters. *Wien Med Wochenschr.*, 1996. 146 (361-3).

<sup>6</sup> Ferguson, K.O.T., et al., the relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995. 108: p. 375-81.

<sup>7</sup> Battagel, J.M., A. Johal, and B. Kotecha, A cephalometric comparison of subjects with snoring and obstructive sleep apnea. *Eur J orthod*, 2000.22(4): p.353-65.

<sup>8</sup> Brander P., Mortimore I.L., Douglas N.J. Effect of obesity and erect/supine posture on lateral cephalometry: relationship to sleep-disordered breathing. *Eur Resp J*, 1999. 13: p. 398-402

<sup>9</sup> Ferguson, K.O.T., et al., the relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995. 108: p. 375-81.

<sup>10</sup> Ferguson, K.O.T., et al., the relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995. 108: p. 375-81.

<sup>11</sup> Sakakibara H. e. a. Cephalometric abnormalities in non obese and obese patients with obstructive sleep apnea. *Eur Resp J*, 1999. 13: p. 403-10

<sup>12</sup> Mc Nicholas W., Implications of pathophysiology for management of the obstructive apnea syndrome. *Arch Chest Dis.*,1998: p. 524.529.

<sup>13</sup> Series F., Cornier Y, et al, Physiopathologie des apnees obstructive du sommeil. *Rev Mal Resp*, 1989.

- 
- <sup>14</sup> Series, F., et al., Assessment of upper airway dynamics in awake patients with sleep apnea using phrenic nerve stimulation. *Am. J. Respir Crit care Med*, 2000. 162 (3 Pt 1): p.795-800.
- <sup>15</sup> Series, F., et al., Assessment of upper airway dynamics in awake patients with sleep apnea using phrenic nerve stimulation. *Am. J. Respir Crit care Med*, 2000. 162 (3 Pt 1): p.795-800.
- <sup>16</sup> kyser S., Charuzi I., obstructive sleep apnea in the obese. *World J Surg*, 1998: p. 998-1001.
- <sup>17</sup> Chin, K., Ohi, M., et al., Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 1996. 153: p. 1972-1976
- <sup>18</sup> Richman R., Elliot L.M., et al., the prevalence of obstructive sleep apnea in an obese female population. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999. 54: p. 202-6
- <sup>19</sup> Van Boxem T., De Groot G.H., Prevalence and severity of sleep disordered in a group of morbidly obese patients. *Neth J Med*, 1999. 54: p. 202-6
- <sup>20</sup> Shelton K., Woodson H. et al., Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev respire Dis*, 1993. 148: p. 462-6
- <sup>21</sup> Resta et. al., Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnea syndrome. *J Intern Med*, 2003. 253(5): P.536-43.
- <sup>22</sup> Vianello A., Enzi G., Disturbi respiratori: la sindrome delle apnee ostruttive del sonno 1997.
- <sup>23</sup> Meoli A et al., Hypopnea in sleep disordered breathing in adult. *Sleep*, 2001. 24: p.469-470
- <sup>24</sup> Fletcher E., Pulmonary edema develops after recurrent obstructive apnea. *Am. J. Respir Crit Care Med*. 1999: p. 1688-1696
- <sup>25</sup> Zhong X., Xiao Y. and Basner R. C., Effects of antihypertensives on arterial responses associated with obstructive sleep apnea. *Chin Med J (Engl)*, 2005. 118(2): p. 123-9

- 
- <sup>26</sup> Series, F., et al., Assessment of upper airway dynamics in awake patients with sleep apnea using phrenic nerve stimulation. *Am. J. Respir Crit care Med*, 2000. 162 (3 Pt 1): p.795-800.
- <sup>27</sup> Grote L. Kraiczi H. and J. Hedner, Reduced alpha-and beta(2)-adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162 (4 Pt 1): p. 1480-7
- <sup>28</sup> Bednaker, e.a., There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration*, 2005. 72(2): p.142-9.
- <sup>29</sup> Bednaker, e.a., There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration*, 2005. 72(2): p.142-9.
- <sup>30</sup> Wilcox I. and S.G. McNamara, Abnormal breathing during sleep and increased central chemoreflex sensitivity in congestive heart failure. *Circulation*, 2000. 102(11): p. E91.
- <sup>31</sup> Hung, e. a., Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *The Lancet*, 1990. 336: p. 261-64
- <sup>32</sup> Palomaki H., Snoring and the risk of brain infarction. *Stroke*, 1991. 22: p. 1021-25.
- <sup>33</sup> Schulz R., et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnea: response to CPAP therapy. *Thorax*, 2000. 55(12): p. 1046-51.
- <sup>34</sup> Parish, J. S., V.K., Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.*, 2004. 79(8): p. 1036-46
- <sup>35</sup> Minogouchi, K.Y., Tazaki T., et al., Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2005. 172(5) p. 625-30.
- <sup>36</sup> Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376
- <sup>37</sup> Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 22 (suppl 4): S1-S14

- 
- <sup>38</sup> Cosentino F, Luscher TF. Maintenance of vascular integrity: role of nitric oxide and bradykinin mediators. *Eur Heart J* 1995; 16: 4-12
- <sup>39</sup> Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, Fla CRC press, 1990; 1-215
- <sup>40</sup> Luscher TF, Noll G. The endothelium in coronary vascular control. In: Braunwald E, ed. Heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 1-10.
- <sup>41</sup> Vanhoutte PM, Luscher TF. Peripheral mechanisms in cardiovascular regulation: transmitters, receptors and the endothelium. In: Tarazi RC, Zanchetti A, eds. Handbook of hypertension, vol 8, physiology and pathophysiology of hypertension- regulatory mechanisms. Amsterdam: Elsevier, 1986; 96-123.
- <sup>42</sup> Yang Z, Stulz P, Von Sesesser L, Bauer E, Turina M, Luscher TF. Different interactions of platelets with arterial and venous coronary bypass vessels. *Lancet* 1991; 337: 939-943.
- <sup>43</sup> Busse R, Mulsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993; 87: V18-V25.
- <sup>44</sup> Richard V, Tschudi MR, Luscher TF. Differential activation of the endothelial L-arginine pathway by bradykinin, serotonin and clonidine in porcine coronary arteries. *Am J Physiol* 1990; 259: H1433-H1439.
- <sup>45</sup> Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250: H1145-H1149.

---

<sup>46</sup> Ayajiki K, Kindermann M, Hecker M, Fleming I, Busse R. Intracellular pH and tyrosine phosphorylation but not calcium determine shear-stress-induced nitric oxide production in native endothelial cells. *Circ res* 1996; 78: 750-8.

<sup>47</sup> Rapoport RM, Murad F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP. *Circ Res* 1983; 52: 352-357.

<sup>48</sup> Vanhoutte PM, Boulanger CM, Mombouli JV. Endothelium-derived relaxing factors and converting enzyme inhibition. *Am J Cardiol* 1995; 76: 3E-12E.

<sup>49</sup> Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S. The role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3375-3378

<sup>50</sup> Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.

<sup>51</sup> Vane JR. The endothelium: maestro of the blood circulation. *Phil Trans R Soc Lon B* 1994; 348: 225-246.

<sup>52</sup> Scott-Burden T, Vanhoutte PM. Regulation of smooth muscle cell growth by endothelium-derived factors. *Texas Heart Inst J* 1994; 21: 91-7.

---

<sup>53</sup> Parsaee H, McEwan JR, Sunil J, McDermot J. Differential sensitivities of cytosolic calcium in bovine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 1013-19.

<sup>54</sup> Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostglandin endoperoxides, thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1979; 30: 293-331.

<sup>55</sup> Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol* 1987; 92: 181-187.

<sup>56</sup> Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1988; 93: 515-524

<sup>57</sup> Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *The Netherlands; Harwood Academic publishers*, 1996.

<sup>58</sup> Kilpatrick, Cocks TM. Evidence for differential roles of nitric oxide (NO) and hyperpolarization in endothelium-dependent relaxation of big isolated coronary artery. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 557-565

<sup>59</sup> Miller VM, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase in canine veins. *Am J Physiol* 1985; 284: H432-H437.

<sup>60</sup> Vanhoutte PM. Is endothelin involved in the pathogenesis of hypertension? *Hypertension* 1993; 21: 747-51.

---

<sup>61</sup> Rubanyi GM, Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factors. *Am J Physiol* 1986; 250: H822-H827.

<sup>62</sup> Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1992; 19: 117-130

<sup>63</sup> Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. In: Ipertensione arteriosa: il contributo della ricerca italiana; L' Endotelio. Ed Kurtis, 2.5: 117-138

<sup>64</sup> Luscher TF, Oemar BS, Boulanger CM, Hahn AWA. Molecular and cellular biology of endothelin and its receptors. In: Lindpainter K, Ganten D, eds. Molecular reviews in cardiovascular medicine. London: Chapman and Hall, 1996: 96-104.

<sup>65</sup> Haynes, WG and Webb, DJ. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 1994, 344: 852-854.

<sup>66</sup> Haynes, WG, Ferro, CJ, O'Kane, KP, Somerville, D, Lomax, CC and Webb, DJ. Systemic endothelin receptor blockade decrease peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation* 1996; 93: 1860-1870

<sup>67</sup> Erdos EG. Angiotensin I converting enzyme. *Circ Res* 1975; 36: 247-255.

<sup>68</sup> Jackson CL, Schwartz SM. Pharmacology of smooth muscle cell replication. *Hypertension* 1992; 20: 713-736.

---

<sup>69</sup> Walqvist ML, Relf IR, Myers KA, Lo CS. Diabetes and macrovascular disease: risk factors for atherogenesis and non-invasive investigation of arterial disease. *Hum Nutr Clin Nutr.* 1984; 38: 175-84

<sup>70</sup> Lo CS, Relf IR, Myers KA, Walqvist ML. Doppler ultrasound recognition of preclinical changes in arterial wall in diabetic subjects: compliance and pulse-wave damping. *Diabetes Care.* 1986; 9: 27-31

<sup>71</sup> Salomaa V, Riley W, KarkJ, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Circulation* 1995; 91: 1432-1433

<sup>72</sup> Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, Falezza G, Muggeo M. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic end NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care* 1997 Apr; 20(4): 627-31

<sup>73</sup> Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, O'Leary DH, Genuth S. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type1 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2003 Jun 5; 348: 2349-52

<sup>74</sup> Fujiwara S, Emoto M, Komatsu M, Motoyama K, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Arterial wall thickness is associated with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *J Atherosclerosis Thromb.* 2003; 10: 246-252



---

<sup>75</sup> Frost D, Frolich B, Beisher W. subclinical arteriosclerosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Demonstration by high resolution ultrasound measurements of intima-media thickness of the common carotid and femoral arteries. *Dtsch med Wochenschr.* 2000 26; 125(21):648-54

<sup>76</sup> Telmekova- Kurtkschiev T, Koehler C, Leonardt W, Schaper F, Henkel E, Siegert G, Hanfeld M. Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 333-338

<sup>77</sup> Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari F, Mancia G. Early impairment of large artery structure and function in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 987-994.

<sup>78</sup> Hosoi M, Nishizawa Y, Kogawa K, Kawagishi T, Konishi T, Maekawa K, Emoto M, Fukumoto S, Shioi A, Shoji T, Inaba M, Okuno Y, Morii H. Angiotensin-converting Enzyme gene polymorphism is associated with carotid arterial wall thickness in non-insulin-dependent diabetic patients. *Circulation* 1996; 94: 704-707

<sup>79</sup> Henry R, Kostense P, Dekker J, Nijpels G, Heine R, Kamp O, Bouter L, Stehouwer C. Carotid arterial remodelling: a maladaptive phenomenon in type 2 diabetes but not in impaired glucose metabolism: the Hoorn study. *Stroke* 2004; 35: 671-676

<sup>80</sup> Safar ME, London GM, Asmar R. Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 156-161

---

<sup>81</sup> Nichols WW, O'Rourke M. Mc Donald's blood flow in arteries. In Arnold E(Ed), Theoretical, experimental and clinical principle, 4° ed .London, Sydney, Auckland, 1998, pp54-113, 201-222, 282-292,374-401.

<sup>82</sup> Caretta R, Bardelli M, Cominotto F, Ussi D, Fazio M, Fabris B, Fischetti F, Campanacci L. Relationship between mechanical properties of the carotid artery wall and baroreflex function in acutely treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1996; 14:1105-1110

<sup>83</sup> Booth RFG, Martin JF, Honey AC, Hassal Dg, Beesley JE, Moncada S. Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation. *Atherosclerosis* 1989; 76: 257-68

<sup>84</sup> Giannattasio C, Mancina G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens* 2002; 20: 1889-1899

<sup>85</sup> Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smuylan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-1415

<sup>86</sup> Safar ME, London GM. The arterial system in human Hypertension. In: Swales JD(Ed), Textbook of Hypertension. Blackwell Scientific, London, 1994, pp 85-102

<sup>87</sup> Sutton-Tyrell K, Mackey RH, Holubkov R, Vaitkevicius PV, Spurgeon HA, Lakatta EG, *Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly;* Am J Hypertens 2001; 14:463-468

---

<sup>88</sup> Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Crockcroft JR, Webb DJ. *Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis.* J Hypertens. 1998; 16:2074-2084

<sup>89</sup> Blacher J, Asmar R, Djane S, London G, Safar M. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 17: 1117- 1123

<sup>90</sup> Laurent, Boutouyrie, Asmar et al. *Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients.* Hypertension. 2001; 37:1236-1241

<sup>91</sup> Bountuyrie, Tropeano, Asmar et al. *Aortic stiffness i san independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study.* Hypertension, 2002; 39:10-15

<sup>92</sup> Laurent, Katsahian, FAssot, Tropeano et al. *Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension.* Stroke 2003; 34:1203-1206

<sup>93</sup> Cruickshank, Riste, Anderson, Wright et al. *Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?* Circulation 2002; 106:2058-2090

<sup>94</sup> Blacher, Guerin, Pannier et al. *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease* Circulation. 1999; 99:2434-9

<sup>95</sup> Shoji, Emoto, Shinohara et al *Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease.* J AM Soc Nephrol. 2001; 12:2117-2124

---

<sup>96</sup> Meaume, Bentos, Henry et al. *Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:2046-2050

<sup>97</sup> Sutton-Tyrrell, Najjar, Boudreau et al. *Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults*. *Circulation*. 2005; 111:3384-3390

<sup>98</sup> Shokawa, Imazu et al. *Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study*. *Circ J*. 2005; 69:259-264

<sup>99</sup> Wenn CM, Newman DL, *Arterial Tortuosity*; *Australas Phys Eng Sci Med*. 1990; 13:67-70

<sup>100</sup> Mohiaddin RH, Firmin DN, Longmore DB. *Age related changes of human aortic flow wave velocity measured noninvasively by magnetic resonance imaging*. *J Appl Physiol*. 1993; 74:492-497

<sup>101</sup> Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, Vitali G, Fraschini N, Bigoni M, Grieco N, Denti M, Giannattasio C, Mancia G. Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* 1999; 17: 1117-1123.

<sup>102</sup> Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G. Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo. *J Hypertens* 1996; 14:987-901

<sup>103</sup> Safar ME, London GM. The arterial system in human Hypertension. In: Swales JD (Ed), *Textbook of Hypertension*. Blackwell Scientific, London, 1994, pp 85-102.

- 
- <sup>104</sup> Giannattasio C, Mangoni AA, Failla M, Carugo S, Stella ML, Stefanoni P, Grassi G, Vergani C, Mancina G. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996; 124: 249-260
- <sup>105</sup> Tavit, Y., T et al Assessment of aortic stiffness wich is a new cardiovascular morbidity and mortality predictor in patients with obstructive sleep apnea syndrome and relation with severity of the disease. *Eur Respir J (suppl)*, 2006. 28(50): p. 814s
- <sup>106</sup> Philips C., et al., Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. *Sleep*, 2005, 2005. 28(5): p. 604-9.
- <sup>107</sup> Di Stefano L.D.G., N. et al., Sleep apnea and endotelial dysfunction. *Rur Respir J*, 2006. 28(suppl) (50): p. 814s
- <sup>109</sup> Peker, Y.H., J et al., Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with sleep apnea: a 7 year follow up. *Am. J Respir Crit Care Med*, 2002. 166: p.159-165.
- <sup>110</sup> Peppard P.E., et al., longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama*, 2000. 284(23): p.3015-21
- <sup>111</sup> Shaha, E., Witney, CW. Et al., Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep Heart Health study. *Am. J. Respir Crit care Med*, 2001. 163: p.19-25
- <sup>112</sup> Yaggi, H., Moshenin, V., Obstructive sleep apnea and stroke. *Lancet Neurol*, 2004. 2004(3): p.333-342
- <sup>113</sup> Shamsuzzaman, A., Gersh, BJ., et al., Obstructive sleep apnea: implication for cardiac and vascular disease. *JAMA*, 2003. 290: p.1960-1914
- <sup>114</sup> Kato, M., Roberts-Thomson, P., et al., Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2000.102: p. 2607-2610

- 
- <sup>115</sup> Shamsuzzaman, A., Winnicki, M., et al., Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2002. 105 (21): p. 2462-2464
- <sup>116</sup> Shulz, R., Hummel, C., et al., Serum level of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe night-time hypoxia. *Am. J. Respir. Crit. Care med*, 2002. 165: p.67-70
- <sup>117</sup> Chin, K., Ohi, M., et al., Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 1996. 153: p. 1972-1976.
- <sup>118</sup> Chin, K., et al., Effects of nasal continuous positive air way pressure on soluble cell adhesion molecule in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2001. 163: p. 19-25.
- <sup>119</sup> Belz G., Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc. Drugs Ther*, 1995. 9: p 73-83
- <sup>120</sup> Weber T., Auer J., et al. Arterial stiffness, wave reflections and the risk of coronary artery disease. *Circulation*, 2004. 109: p.184-189
- <sup>121</sup> De Simone G., Roman MJ., et al., Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension*, 1999. 33: p. 800-805.
- <sup>122</sup> Blacher J., Asmar R. et al., Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*, 1999. 33: p. 800-805
- <sup>123</sup> Safar HM., Asmar R., et al., Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2002. 95: p. 1215-1218
- <sup>124</sup> Heiss G.S., AR., et al., Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: association with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*, 1991. 134: p 250-256.
- <sup>125</sup> Hodis HA., SP., et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controller clinical trial. *Ann Internal Med*, 1996. 124: p. 548-556.
- <sup>126</sup> Hoeks, Brands PJ, Smeets GAM, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol*. 1990; 16:121-8

---

<sup>127</sup> Kool MJF, Van Merode T, Reneman RS, Hoeks APG, Struyker Boudier H, Van Bortel LMAB. Evaluation for reproducibility of a vessel wall movement detector system for assessment of large artery properties. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28:610-4

<sup>128</sup> Arcaro G, Laurent S, Jondeau G, Hoeks A, Safar ME. Stiffness on the common carotid artery in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1991 ; 9: 947- 954

<sup>129</sup> Salonen R, Haapden A, Salonen JT. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high resolution B mode ultrasonography: inter and intra- observer variability. *Ultrasound med Biol.* 1991; 17: 225-230

<sup>130</sup> Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI *Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies.* Hypertension. 1995 Sep;26(3):485-90.

<sup>131</sup> Yoshio Matsui, Kazuomi Kario, Joji Ishikawa, Kazuo Eguchi, Satoshi Hoshide, Kazuyuki Shimada  
*Reproducibility of Arterial Stiffness Indices (Pulse Wave Velocity and Augmentation Index) Simultaneously Assessed by Automated Pulse Wave Analysis and Their Associated Risk Factors in Essential Hypertensive Patients;* Hypertens Res Vol. 27, No. 11 (2004)

<sup>132</sup> Roland Asmar; Athanase Benetos; Jirar Topouchian; Pierre Laurent; Bruno Pannier; Anne-Marie Brisac; Ralph Target; Bernard I. Levy

---

*Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement Validation and Clinical Application Studies*; Hypertension. 1995;26:485-490

<sup>133</sup> Laurenta et al *Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological issues and Clinical Applications* European Network for Large Artery Investigation, Oct 12; 2005

<sup>134</sup> Robinson G., Stradling JR, et al. Obstructive sleep apnea/ipoapnea syndrome and hypertension. *Thorax*, 2004. 59: p. 1089-94

<sup>135</sup> Peppard P., Young T., et al., Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. England J Med*, 2000. 342: p.1378-84.

<sup>136</sup> Tanriverdi H., et al., Effect of obstructive sleep apnea on aortic elastic parameters, relationship to left ventricular mass and function. *Circulation*, 2006. 70: p. 737-743.

<sup>137</sup> Shamsuzzaman, A., Gersh, BJ., et al., Obstructive sleep apnea: implication for cardiac and vascular disease. *JAMA*, 2003. 290: p.1960-1914

<sup>138</sup> Lattimore J., Celermajer DS., et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41: p. 1429-37

<sup>139</sup> Moee T., Franklin KA et al., Sleep-disordered breathing and coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164: p. 1910-3

<sup>140</sup> Marin J., Carrizo SJ, et al., Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea- hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure. *Lancet* 2005. 365: p 1046-53.

<sup>141</sup> He J., Kryger, MH, et al, Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea, Experience in 385 male patients. *Chest*, 1988. 94: p. 9-14.



- 
- <sup>142</sup> Yaggi, H., Moshenin, V., Obstructive sleep apnea and stroke. *Lancet Neurol*, 2004. 2004(3): p.333-342
- <sup>143</sup> Tamriverdi H., Evrengul H., Kara CO., et al., Aortic stiffness, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea. Non invasive indicators of atherosclerosis. *Respiration*, 2006. May, 23: p. 613-618.
- <sup>144</sup> Luciano FD., Luiiz A. et. al., Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J. Respir. Crit Care Med.* 2005. 172: p. 613-618.
- <sup>145</sup> Weber T., Auer J., et al., Arterial stiffness, wave reflections and the risk of coronary artery disease. *Circulation*, 2004. 109: p. 184-189.
- <sup>146</sup> Oliver J., Webb, DJ., et al., Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Thromb Vasc Biol*, 2003. 23: p. 554-566.
- <sup>147</sup> Bibliografy. Current world literature. Sleep and respiratory neurobiology. *Curr Opin Pulm Med*, 2000. 6(6): p. B99-106
- <sup>148</sup> Tanriverdi H., et al., Effect of obstructive sleep apnea on aortic elastic parameters, relationship to left ventricular mass and function. *Circulation*, 2006. 70: p. 737-743.
- <sup>149</sup> Jelic S., et al., Arterial stiffness increases during obstructive sleep apneas. *Sleep*, 2002. 25(8): p.850-5.
- <sup>150</sup> Tryfon, S., Stanopoulos I., et al., Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. *Respiration*, 2004. 71: p. 499-504
- <sup>151</sup> Lee A., Mowbray PI., Lowe GD., et al., Blood viscosity and elevated carotid intima media thickness in men and women: the Edimburgh artery study. *Circulation*, 1998. 97: p.1467-1473.
- <sup>152</sup> Pressman M., Schetman WR., et al., Transient ischemic attacks and minor stroke during sleep: relationship with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke*, 1995. 26: p.2361-2365.
- <sup>153</sup> Phillips B., Somers VK., et al., Sleep disordered breathing and risk factors for cardiovascular disease. *Curr Opin Pulm Med*, 2002. 8: p. 516-520.
- <sup>154</sup> Gosse P Guillo P, Asher G, Clementy J: Assessment of arterial distensibility by monitorino the timing of Korotkoff sounds. *Am J Hypertension* 1994; 7 228-233

