

Università Degli Studi Di Milano Bicocca
Corso Di Dottorato Di Ricerca In
Ipertensione E Prevenzione Del Rischio Cardiovascolare

**APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO E DANNO CARDIO E
CEREBROVASCOLARE**

Tesi di dottorato di Ricerca di:

Paola Mattaliano

Coordinatore: Prof. Guido Grassi

Relatore: Prof Gianfranco Parati

Correlatore: Dott Carolina Lombardi

INDICE

1. Introduzione:

- a. OSA definizione e criteri classificativi clinici
- b. OSA e patologie cardiovascolari
 - Apnee Ostruttive Notturne e Alcune Patologie Cardiovascolari Specifiche
 - Osa e ipertensione arteriosa
 - Osa e malattia coronarica
 - Osa, ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione diastolica del ventricolo sinistro
 - Osa, aritmie cardiache e fibrillazione atriale
 - OSA e ICTUS ISCHEMICO

2. Studio della relazione tra apnee ostruttive nel sonno e danno cardio e cerebrovascolare: indagine sul danno cardiovascolare in pazienti affetti da OSA e ictus ischemico acuto:

- a. Scopi dello studio
- b. Metodi
 - Caratteristiche generali della popolazione in studio
 - Studio Polisonnografico
 - Ecocardiografia transtoracica
 - Analisi Statistica
- c. Risultati
- d. Discussione

1. INTRODUZIONE

a. OSA DEFINIZIONE E CRITERI CLASSIFICATIVI CLINICI

Le implicazioni cliniche delle apnee ostruttive nel sonno (OSA, Obstructive Sleep Apnea) sono oggetto di interesse crescente negli ultimi anni, anche sulla base dei risultati di numerosi studi che hanno dimostrato l'esistenza di un'importante correlazione fra tale disturbo e patologie cardiovascolari, dismetaboliche ed alterazioni neuro ormonali ¹.

L'OSA è caratterizzata dalla presenza di ripetuti episodi ostruttivi delle vie aeree durante il sonno, associati ad un incremento degli sforzi respiratori, episodi di desaturazione di ossigeno intermittente, incremento della pressione arteriosa sistemica e polmonare e frammentazione del sonno.

Si utilizza il termine di OSA quando si evidenziano almeno 5 episodi di apnea/ipopnea di natura ostruttiva per ora di sonno, mentre si parla di OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) quando tali disturbi sono associati ad eccessiva sonnolenza diurna e/o sintomatologia specifica diurna (tabella 1). Quando invece le apnee ostruttive nel sonno sono solamente un reperto poligrafico in assenza di sintomatologia diurna si utilizza più appropriatamente il termine di OSA per indicare tale condizione patologica.

L'apnea è la cessazione completa del flusso d'aria attraverso le vie aeree superiori per la durata di almeno 10 secondi; è di natura ostruttiva quando si accompagna a chiusura delle alte vie aeree associata ad un aumento dello sforzo muscolare respiratorio toraco-addominale atto a ripristinarne la pervietà. Tale evento comporta una riduzione della pressione parziale di ossigeno e l'aumento della pressione parziale di CO₂, che stimolano i chemorecettori inducendo attivazione del sistema nervoso simpatico.

Con la fine dell'episodio ostruttivo e la ripresa della ventilazione, tale stimolo neuro-ormonale, associato all'alterazione della meccanica ventilatoria, determina il passaggio verso una fase del sonno più superficiale o un breve risveglio (arousal), che comporta una frammentazione del sonno notturno più o meno evidente ed incostantemente percepita soggettivamente dai pazienti.

| APNEA OSTRUTTIVA NEL SONNO: sintomi e segni nell'adulto |
|--|
| Sintomi diurni |
| Sonno non ristoratore |
| Cefalea al risveglio |
| Eccessiva sonnolenza |
| Astenia |
| Alterazioni psichiche superiori (deficit attentivi, mnesici, difficoltà di concentrazione) |
| Disfunzioni sessuali (riduzione della libido) |
| Disturbi dell'umore (irascibilità, depressione) |
| Sintomi notturni |
| Russamento abituale (tutte le notti) e persistente (da almeno 6 mesi) |
| Interruzioni del respiro riferite dal partner |
| Risvegli con sensazione di soffocamento |
| Sonno frammentato con frequenti risvegli o movimenti del corpo |
| Risvegli con sensazione di bocca asciutta |
| Nicturia |
| Diaforesi |
| Segni |
| Circonferenza collo >43 cm nel maschio e >41 cm nella femmina |
| Dismorfismi cranio-facciali (retrognazia, ipoplasia mascellare) |
| Anomalie oro-faringee (macroglossia, ipertrofia tonsillare, ipertrofia palato molle e uvula, ridotte dimensioni del lume faringeo) |

Tabella 1 Sintomi e segni delle apnee ostruttive nell'adulto.

La classificazione ed i criteri di lettura dei disturbi respiratori e nello specifico le alterazioni del pattern ventilatorio nel sonno sono stati recentemente rivisti dall'American Academy of Sleep Medicine (AASM) e descritti nella Classificazione Internazionale dei disturbi del sonno².

I disturbi respiratori in sonno di tipo ostruttivo costituiscono una patologia che si presenta come un continuum che va dal russamento semplice all'OSAS conclamata, passando attraverso livelli intermedi di severità (tabella 2).

| | |
|--|--|
| Russamento semplice | Russamento non complicato da sintomi |
| Sindrome da aumentate resistenze delle vie aeree superiori (UARS) | Russamento complicato da sintomi (frammentazione del sonno, insonnia, sonnolenza/astenia diurna) |
| Apnee ostruttive nel sonno (OSA) | Russamento complicato da apnee ostruttive in sonno, in assenza di sintomatologia diurna |
| Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno | Russamento complicato da apnee e sintomatologia diurna tipica |

Tabella 2 Disturbi respiratori di tipo ostruttivo nel sonno: continuum di severità clinica.

Tipicamente, soprattutto nelle fasi iniziali, il disturbo respiratorio in sonno si manifesta solo in presenza di situazioni favorevoli, come ad esempio l'assunzione della posizione supina o le fasi di sonno REM, per poi aggravarsi progressivamente (figura 1), spesso in coincidenza con un incremento di peso.

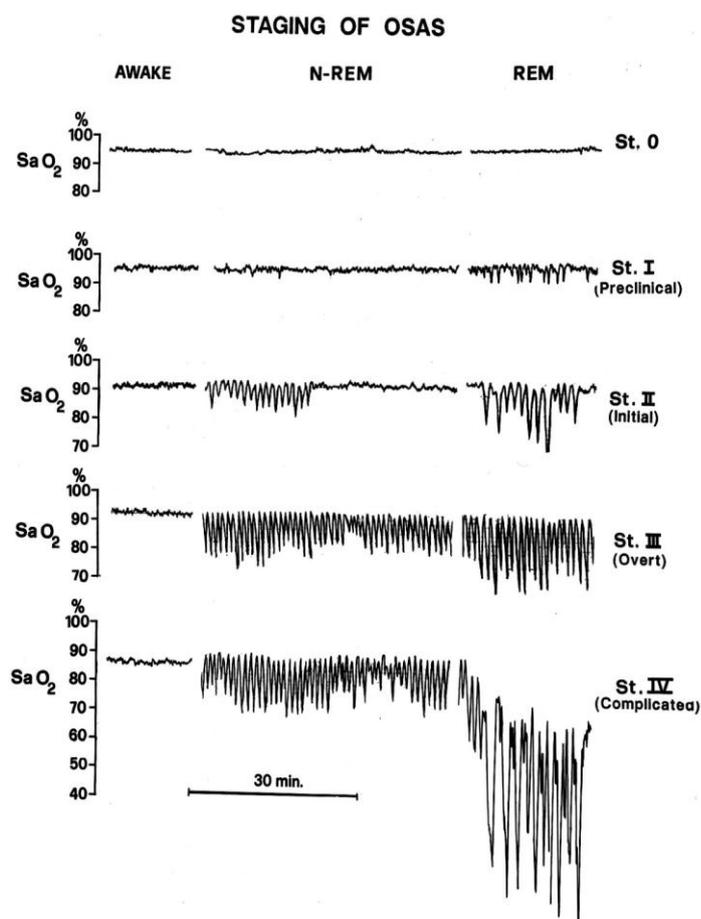


Figura 1 Stadiazione della "Malattia dei Grandi Russatori"

La diagnosi e la stadiazione dell'OSAS si basano sulle linee guida dell'AASM (tabella 3 e 4).

| | |
|--|--|
| Il paziente deve soddisfare il criterio A o B, oltre al criterio C | |
| A. | Eccessiva sonnolenza diurna non meglio spiegata da altri fattori |
| B. | <p>Due o più dei seguenti elementi non meglio spiegati da altri fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sensazione di soffocamento e respiro affannoso durante il sonno - frequenti risvegli dal sonno - sonno non ristoratore - stanchezza diurna - difficoltà di concentrazione |
| C. | Dimostrazione con il monitoraggio notturno di 5 o più eventi inspiratori ostruttivi per ora di sonno. |

Tabella 3 Criteri diagnostici per l'OSAS ².

| | |
|---|--|
| A. Sonnolenza diurna | |
| 1. | Lieve: sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono poca attenzione (e.g. guardare la televisione, leggere, viaggiare come passeggero). Minima compromissione del rendimento socio-lavorativo. |
| 2. | Moderata: sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono un livello medio di attenzione (e.g. assistere a un concerto, a una rappresentazione teatrale, a una conferenza). Moderata compromissione del rendimento socio-lavorativo. |
| 3. | Severa: sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono molta attenzione (e.g. guidare, camminare, conversare). Marcata compromissione del rendimento socio-lavorativo. |
| B. Indice di Apnea-Ipopnea (Apnea-Hypopnea Index, AHI): eventi/ora sonno | |
| Lieve: 5-15 | |
| Moderata: 15-30 | |
| Severa: >30 | |

Tabella 4 Criteri di severità dell'OSAS ²

Nota: la severità dell'OSAS ha due componenti: sonnolenza diurna e numero di eventi respiratori notturni. Per entrambi i componenti va specificato il livello di severità.

Per stabilire il grado di severità della sindrome ci si dovrebbe basare sulla componente più severa.

Prevalenza e fattori di rischio dell'OSAS

L'OSAS è una condizione patologica ad elevato impatto epidemiologico. Nella popolazione generale la prevalenza dell'OSAS si può stimare del 4% nel sesso maschile e del 2% nel sesso femminile. La frequenza di OSA, cioè in assenza di eccessiva sonnolenza diurna, si attesta mediamente attorno al 24% negli uomini e al 9% nelle donne ³.

Gli Studi di popolazione hanno evidenziato che sia le apnee in sonno che la sonnolenza diurna sono frequenti nella popolazione generale e aumentano con l'età. Il tipico paziente OSAS è uomo, di media età e obeso ⁴.

I principali fattori di rischio per l'OSAS nell'adulto sono infatti il sesso, l'obesità e l'età; sembrano poi costituire fattori favorenti la predisposizione genetica e l'alterazione del tono muscolare delle prime vie aeree che avviene fisiologicamente durante il sonno ⁵. Le donne sono relativamente protette dall'insorgenza delle apnee ostruttive nel sonno durante l'età fertile, presentando un rischio sostanzialmente sovrapponibile all'uomo invece nel periodo post- menopausale. Nel bambino il principale fattore di rischio è l'ipertrofia adeno-tonsillare ⁵.

Diagnosi

La diagnosi dei disturbi respiratori nel sonno si avvale di una specifica raccolta anamnestica volta ad indagare la presenza di sintomi diurni e notturni e di segni clinici suggestivi di apnee ostruttive nel sonno (tabella 1).

La conferma diagnostica e la quantificazione di un disturbo respiratorio nel sonno non può prescindere dall'esecuzione di un'esame polisonnografico. L'innovazione tecnologica ha introdotto sistemi di valutazione di complessità variabile, comprendenti monitoraggi semplificati fino al più completo esame video-polisonnografico che rappresenta il gold standard per la diagnosi. Attualmente comunque di più largo impiego sono i sistemi di registrazione domiciliare che non permettono la registrazione della struttura ipnica notturna ma sono in grado di caratterizzare e diagnosticare le più frequenti tipologie di disturbi del respiro nel sonno.

In Italia per la scelta del più corretto esame polisonnografico da eseguire nel singolo paziente esistono delle Linee Guida redatte dall'Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS) in collaborazione con l'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO); (tabella 5 www.sonnomed.it).

| Livelli di monitoraggio del sonno | |
|---|--|
| Tipologie di strumenti di monitoraggio | Parametri misurati |
| Livello 1 Polisonnografia in laboratorio assistita | Elettroencefalogramma, elettromiogramma, elettrocardiogramma o tacogramma, flusso oro-nasale, sforzo respiratorio, ossimetria; parametri aggiuntivi esterni (pressione arteriosa, pressione endoesofagea, misurazione transcutanea di CO ₂), video sorveglianza; lo studio viene effettuato nel laboratorio del sonno sotto continua supervisione. |
| Livello 2 Polisonnografia in ospedale/centro di medicina del sonno o al domicilio non assistita | Elettroencefalogramma, elettromiogramma, elettrocardiogramma o tacogramma, flusso oro-nasale, sforzo respiratorio, ossimetria; lo studio viene effettuato senza supervisione. |
| Livello 3 Registrazione poligrafica limitata, generalmente sistemi di monitoraggio portatili per le apnee in sonno. | Almeno 4 canali, comprendenti la registrazione del flusso oro-nasale (almeno 2 canali per la determinazione dei movimenti respiratori o dello sforzo respiratorio e il flusso oro-nasale), tacogramma o ECG e saturimetria. |
| Livello 4 Dispositivi con 1 o 2 canali di registrazione | 1 o 2 canali, comprendenti in genere ossimetria o flusso oro-nasale |

Tabella 5 Strumenti diagnostici per la valutazione delle apnee ostruttive in sonno.

La figura 3 illustra la flow chart per la diagnosi di OSA proposta da un recente documento pubblicato da una task force dell'European Respiratory Society e dell'European Society of Hypertension ^{6,7}.

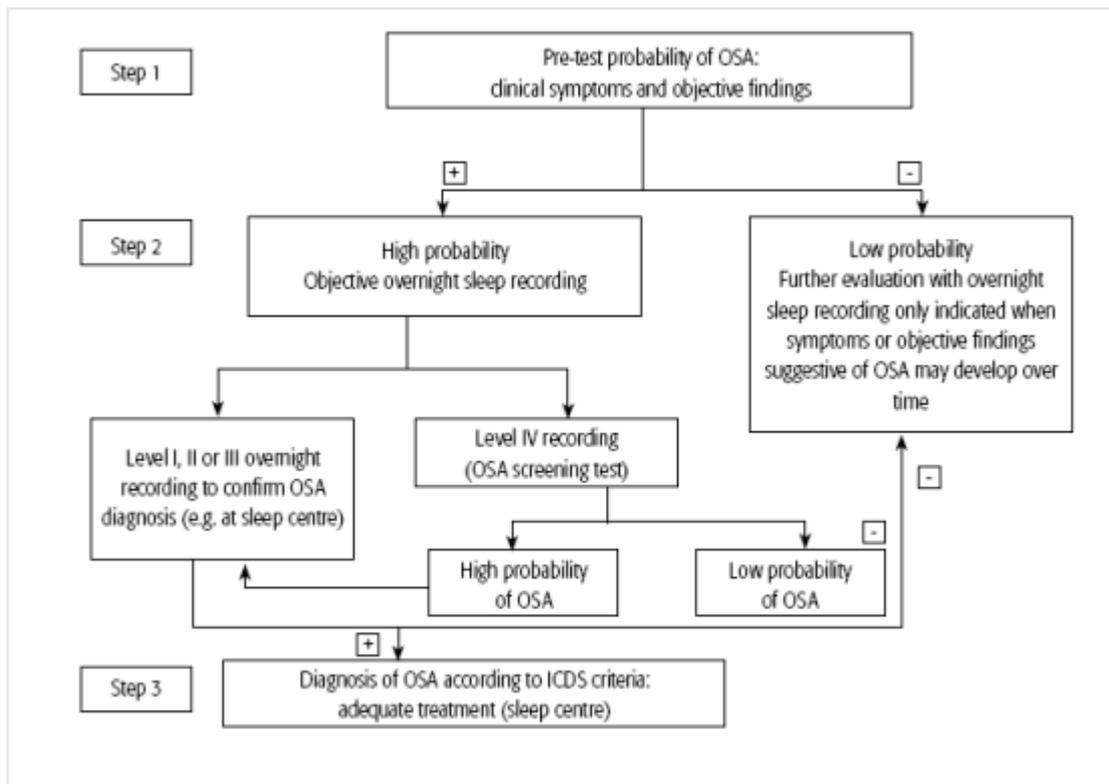


Figura 3 Flow chart per la diagnosi di OSA ^{6,7}.

b. OSA e PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Storicamente la complicità delle apnee notturne più frequentemente descritta è stata l'eccessiva sonnolenza diurna con incremento, nei pazienti apnoici, del rischio di incidenti stradali e sul posto di lavoro, riconducibili alla riduzione della vigilanza nelle ore diurne. Di più recente introduzione è stato invece il concetto che la presenza di disturbi respiratori nel sonno possa essere correlabile ad un incremento del rischio cardiaco e cerebrovascolare. In realtà già alla fine degli anni settanta, a Bologna, erano state dimostrate delle importanti variazioni acute della pressione arteriosa sistemica in risposta alle apnee ostruttive nel sonno, ma solo nel 2000 sono stati pubblicati studi su ampia casistica di popolazione in cui si sanciva la stretta correlazione tra OSA e ipertensione arteriosa sistemica ⁸⁻¹⁰. Negli studi successivi è stato evidenziato inoltre che il legame OSA-patologie cardiovascolari è indipendente da altri fattori di rischio quali : età, diabete mellito, fumo, obesità. Negli ultimi decenni sono emerse infatti consistenti evidenze a sostegno di una associazione fra OSA/OSAS e patologie cardiovascolari, in particolare l'ipertensione arteriosa, la malattia

coronarica e l'ischemia miocardica, lo scompenso cardiaco, le aritmie cardiache e l'ictus ischemico.

La patogenesi delle malattie cardiovascolari nell'OSA non è ancora completamente nota ma si ritiene che si tratti di un meccanismo multifattoriale che chiama in causa molteplici fattori (Figura 4), tra cui sistemi neuronali, ormonali, vascolari, infiammatori e della coagulazione che concorrono all'insorgenza ed alla progressione del danno vascolare e cardiaco^{11;12}.

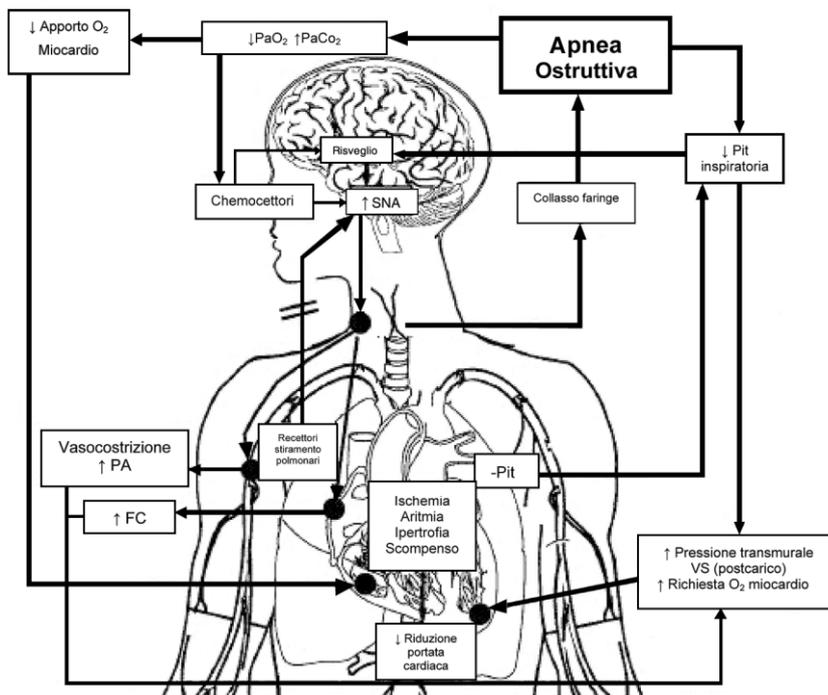


Figura 4 Effetti fisiopatologici della sindrome dell'apnea ostruttiva notturna sul sistema cardiovascolare. Le apnee ostruttive aumentano il postcarico ventricolare sinistro (VS) attraverso l'aumento della pressione negativa intratoracica (Pit) e quello della pressione arteriosa (PA) sistemica in conseguenza dell'ipossia, dei risvegli e dell'aumentata attività simpatica. L'apnea inoltre sopprime l'effetto inibitorio sul simpatico dei recettori di stiramento polmonari. L'aumento del postcarico VS e della frequenza cardiaca (FC) per aumentata attività simpatica determina un'a maggiore richiesta miocardica di ossigeno nel momento in cui l'apporto di ossigeno si riduce a causa dell'ipossia. Queste condizioni possono predisporre il paziente ad eventi ischemici ed aritmie, ed in cronico possono contribuire allo sviluppo di ipertrofia VS e scompenso cardiaco

SNA = sistema nervoso autonomo

Apnee Ostruttive Notturme E Alcune Patologie Cardiovascolari Specifiche

OSA e IPERTENSIONE ARTERIOSA

Un numero sempre crescente di studi epidemiologici ha mostrato la frequente associazione fra le apnee ostruttive in sonno e l'ipertensione arteriosa (IA). Secondo le ultime linee guida per la gestione dell'ipertensione arteriosa dell'European Society of Hypertension (ESH) e European Society of Cardiology (ESC) pubblicate nel 2013¹³, le apnee ostruttive in sonno sono una possibile causa di ipertensione secondaria e resistente, anche se viene sottolineata la necessità di ulteriori trial longitudinali su questo tema. In modo particolare, viene sottolineata la necessità di ricercare i segni ed i sintomi suggestivi di OSA nei pazienti ipertesi, obesi e con ipertensione resistente alla terapia convenzionale e/o in coloro in cui venga riscontrata un'alterazione del ritmo circadiano della pressione arteriosa, con una riduzione dei valori di PA sistolica e/o diastolica notturna inferiore al 10% rispetto alla diurna (profilo non dipper), e con ipertensione notturna.

L'OSA/OSAS viene quindi riconosciuta come una possibile causa dell'aumento della pressione arteriosa in un'ampia fascia di soggetti ipertesi e il calo ponderale o la terapia notturna con ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) potrebbero aiutare a ottimizzare il controllo pressorio e/o ridurre il carico farmacologico necessario.

Un importante apporto alle conoscenze deriva dallo studio prospettico di Peppard e colleghi condotto su 709 soggetti facenti parte della Wisconsin Sleep Cohort Study rivalutati dopo 4 anni dal basale: i soggetti con AHI compreso fra 0.1 e 4.9 hanno un rischio di sviluppare ipertensione pari a 1.42 rispetto ai soggetti che non presentano alcun episodio di apnea o ipopnea durante il sonno. Il rischio aumentava proporzionalmente all'aumentare dell'AHI¹⁰. Nieto FJ e coll. in uno studio trasversale condotto su 6132 individui di età superiore ai 40 anni, arruolati nello Sleep Heart Health Study hanno individuato una relazione lineare fra l'AHI ed i valori di pressione arteriosa, escludendo dall'analisi i pazienti ipertesi in terapia. Viene inoltre dimostrata una correlazione "dose-dipendente" essendo il rischio di sviluppare IA nei soggetti con $AHI > 30$ doppio rispetto a quelli con $AHI < 1.5$ ⁹.

Per quanto riguarda l'età, si è visto che nella fascia tra 40-59 anni, il rischio di una IA sistolica aumenta significativamente con l'incrementare dell'AHI e del tempo di sonno

trascorso in condizioni di ipossia; mentre in soggetti di età > 60 anni, ad una maggiore severità del disturbo respiratorio, non corrisponde un aumento del rischio di IA. Tali dati sembrano quindi mettere in evidenza che l'OSA abbia un minor impatto cardiovascolare nei pazienti di età superiore ai 60 anni, nonostante la prevalenza delle apnee notturne aumenti con l'età.

Data l'importanza di questo argomento recentemente è stato pubblicato un consensus document nel quale sono state analizzate tutte le evidenze di letteratura per la gestione diagnostico-terapeutica del paziente con ipertensione ed apnee ostruttive nel sonno^{6;7}.

Sempre nello Sleep Heart Health Study¹⁴ è stato inoltre sottolineato come la presenza di sonnolenza diurna rafforzi l'associazione esistente fra OSA ed ipertensione, avendo i pazienti con AHI > 30, un rischio relativo di sviluppare IA di 2.8 volte superiore a quello di coloro che presentano un AHI < 1.5, se dichiaravano di avvertire frequentemente la sensazione di sonnolenza diurna, e di solo di 1.2 volte superiore in caso contrario.

Questo dato epidemiologico su larga scala ha confermato quello che era già stato evidenziato dal nostro gruppo con dati laboratoristici in collaborazione con la Clinica Neurologica di Bologna, e cioè che l'alterazione della sensibilità barocettiva nel sonno e la modulazione autonoma del cuore, già notoriamente alterati nei pazienti OSA¹⁵⁻¹⁷, sono alterati in maniera più evidente nei soggetti OSA con eccessiva sonnolenza diurna¹⁸

Per quanto riguarda il profilo pressorio nelle 24 ore, è stato osservato che nei pazienti OSA non si verifica la fisiologica riduzione della pressione arteriosa durante la notte (nota come fenomeno "dipping")^{6;7}. A tal proposito lo studio di Loredi et al.¹⁹ condotto su 44 pazienti con OSAS severa non trattata sottoposti a polisonnografia e monitoraggio pressorio nelle 24 h ha documentato che la percentuale dei pazienti "non-dippers" è risultata dell'84.1%. Inoltre, Portaluppi et al.²⁰, in uno studio su 100 nuovi casi di soggetti ipertesi, ha riscontrato la presenza di OSAS non diagnosticata nella maggior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa a pattern "non-dipping", mentre nessuno dei pazienti ipertesi con pattern "dipping" risultava affetto da OSAS. Tali evidenze sono di particolare interesse, in relazione al noto ruolo prognostico negativo conferito dalla condizione "non-dipper"^{21;22}.

Altro aspetto importante riguarda la relazione fra OSA ed ipertensione arteriosa resistente (IAR): quest'ultima è definita come il permanere di valori di pressione arteriosa superiori a 140 mmHg per la sistolica e/o 90 mmHg per la diastolica nonostante una terapia con almeno

tre farmaci di cui un diuretico (se non controindicato per condizioni specifiche), alla massima dose raccomandata oppure più di tre farmaci antipertensivi indipendentemente dai valori pressori^{23;24}. I soggetti con ipertensione resistente presentano un maggior rischio di sviluppare danno d'organo ed eventi cardiovascolari rispetto ai controlli con ipertensione ben controllata: mostrano, infatti, una maggior incidenza di ictus, di cardiopatia ischemica e di insufficienza renale. Ruttanaumpawan e coll.²⁵, hanno riportato una maggior prevalenza di OSA in soggetti con IAR rispetto ai controlli con pressione controllata (81% rispetto a 55%), con una tendenza non significativa ad avere anche un AHI ed un numero di risvegli per ora di sonno più alti. I pazienti con IAR dimostrano, inoltre, una peggior qualità e durata del sonno, specialmente degli stadi REM. Dopo aver condotto una analisi di regressione logistica, questo studio ha dimostrato che i pazienti con OSA hanno un rischio quasi 4 volte maggiore di sviluppare IAR rispetto ai soggetti senza OSA, indipendentemente dall'età, il sesso e, soprattutto, dall'indice di massa corporea, spesso ipotizzato quale possibile elemento responsabile del legame fra OSA ed IA; inoltre, minor qualità del sonno e durata di sonno REM appaiono associati ad un maggior rischio di avere IAR. Gli autori concludono ipotizzando che la riduzione del tempo di sonno REM e l'OSA interagiscano nel produrre l'incremento pressorio, e uno dei possibili meccanismi coinvolti potrebbe essere l'aumentata secrezione di aldosterone²⁶⁻²⁹.

OSA E MALATTIA CORONARICA

Numerosi studi trasversali hanno evidenziato una maggior prevalenza di OSA/OSAS in soggetti affetti da malattia coronarica (CAD, coronary artery disease) o con pregresso infarto del miocardio, rispetto alla popolazione generale ed un suo effetto negativo, in termini prognostici, sulla patologia cardiaca di base^{30;31}.

Peker e coll.³⁰, hanno valutato l'insorgenza di CAD in 308 soggetti (età compresa fra i 30 e 69 anni) russatori o con diagnosi di OSAS, senza patologia cardiaca al basale, seguiti per un periodo di 7 anni. Durante il follow-up hanno riportato la comparsa di CAD nel 16.2% dei soggetti con diagnosi accertata di OSAS rispetto al 5.4% nei soli russatori ($p = 0.003$), con una maggior mortalità legata all'evento coronarico negli OSA ($p < 0.001$). L'analisi multivariata ha mostrato che i parametri che correlano significativamente con lo sviluppo di CAD sono la diagnosi di OSA al basale, la pressione arteriosa sistolica, l'età, il tempo dalla

diagnosi di OSA e la minima saturazione notturna di ossigeno. Indipendentemente dal ricorso ad eventuali presidi terapeutici per la patologia respiratoria notturna durante il follow-up, i pazienti con OSA avevano un rischio relativo di 4.6 di sviluppare CAD. Il trattamento efficace del disturbo del sonno produceva una riduzione del rischio di coronaropatia dopo correzione per fattori confondenti.

OSA, IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA E DISFUNZIONE DIASTOLICA DEL VENTRICOLO SINISTRO

L'OSA si associa ad ipertrofia ventricolare sinistra, verosimilmente in relazione all'aumento dell'afterload del ventricolo sinistro, all'ipossia intermittente ed ai ripetuti risvegli. In uno studio condotto da Noda et al.³² 51 pazienti maschi adulti con OSAS, sono stati sottoposti a ecocardiografia bidimensionale. L'ipertrofia ventricolare sinistra era presente nel 30.5% dei pazienti con AHI <20, mentre era evidente nel 50% dei pazienti con AHI \geq 20. L'indice di massa ventricolare sinistra era di 141 g/m² nei pazienti con OSAS severa, mentre in quelli con OSAS moderata era di 118 g/m². L'indice di massa ventricolare sinistra è risultato significativamente correlato con l'AHI, suggerendo quindi che la severità dell'OSAS è un importante determinante dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Recentemente uno studio di Dursunoglu et al.³³ ha mostrato una correlazione positiva tra aumento dell'indice di massa ventricolare sinistra e la gravità dell'OSAS. A tal proposito è da segnalare che i cambiamenti strutturali del ventricolo sinistro non sono unicamente correlati all'ipertensione, in quanto l'indice di massa ventricolare sinistra era comunque del 15% più alto nei pazienti OSAS normotesi rispetto ai casi-controllo senza OSAS³⁴.

OSA, ARITMIE CARDIACHE E FIBRILLAZIONE ATRIALE

L'OSAS è associata a molteplici meccanismi fisiopatologici che possono essere implicati direttamente o indirettamente nella patogenesi di aritmie cardiache ventricolari e sopraventricolari. In particolare, numerosi studi sottolineano il ruolo dell'OSAS nell'aumentare il rischio di comparsa e recidiva di fibrillazione atriale.

Tra i fattori predisponenti l'insorgenza di disturbi del ritmo, vi sono, ancora una volta, l'ipossiemia, l'attivazione adrenergica, l'incremento pressorio acuto e le distorsioni

strutturali cui è sottoposto il miocardio, lo stiramento della parete atriale che comportano un incremento delle dimensioni dell'atrio sinistro, elemento noto per favorire l'insorgenza di FA. Gami et al. in uno studio retrospettivo del 2007, ha mostrato una stretta correlazione tra OSA e fibrillazione atriale osservando pazienti con OSA diagnosticata mediante polisonnografia, senza fibrillazione atriale in atto o pregressa, e seguiti in un follow-up di circa 5 anni. Lo studio ha evidenziato che la presenza di OSA è predittiva nei confronti dell'incidenza di fibrillazione atriale³⁵. Molti studi hanno descritto l'associazione tra OSA e disfunzione diastolica e proprio questa può essere legata all'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro, aspetto fortemente predittivo di fibrillazione atriale^{36;37}

Il ripetuto stiramento della parete atriale che si genera nel corso delle inspirazioni contro le vie aeree ostruite, caratteristico delle apnee ostruite, favorisce l'incremento delle dimensioni dell'atrio sinistro. La disfunzione diastolica³⁸ e l'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro, sono due dei meccanismi attraverso cui l'OSA aumenta il rischio di fibrillazione atriale, ma certamente non sono gli unici. Le oscillazioni della pressione cardiaca transmurale, attraverso lo stiramento della parete atriale, possono attivare i canali ionici soprattutto nelle zone anatomicamente più sensibili, come l'ostio delle vene polmonari, implicato notoriamente nell'insorgenza della fibrillazione atriale.

Un altro potenziale meccanismo è l'alterata regolazione del sistema autonomo che si verifica nell'OSA^{39;40}. Il brusco aumento dell'attività simpatica durante le apnee può portare all'attivazione dei canali ionici atriali catecolamine-sensibili, determinando così scariche focali che possono provocare la fibrillazione atriale.

Dallo studio di Gami e coll.⁴¹ è emerso che l'incidenza di FA è risultata del 4.3% nei casi con OSA contro il 2.1% nei non OSA e il grado di desaturazione notturna di ossigeno è risultato un fattore predittivo indipendente per l'incidenza di FA.

Recentemente un ulteriore studio prospettico di Gami et al condotto su 10.701 pazienti ha individuato nell'OSA un nuovo fattore di rischio per la morte improvvisa cardiaca e, in particolare, ha evidenziato che l'entità del rischio è relata al grado di ipossiemia notturna indipendentemente da altri fattori di rischio quali ad esempio l'ipertensione arteriosa, la coronaropatia, lo scompenso cardiaco⁴².

OSA e ICTUS ISCHEMICO

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato l'esistenza di strette correlazioni tra l'OSA e l'ictus ischemico. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che l'OSA rappresenta un fattore di rischio indipendente per l'ictus ischemico. Lo studio prospettico di Yaggi HK et al. condotto su una coorte di 1022 soggetti ha dimostrato che i pazienti affetti da OSAS avevano un rischio di ictus acuto o di morte raddoppiato rispetto ai soggetti non OSA, anche dopo correzione per fattori confondenti ⁴³.

L'OSA sembra rappresentare un fattore di rischio anche nel determinare la comparsa di attacchi ischemici transitori, definiti come episodi senza reliquati neurologici, dimostrando quindi che le apnee oggetto di studio nella maggior parte dei casi precedono l'insorgenza dell'ictus ischemico ⁴⁴. Diversi studi dimostrano inoltre che le correlazioni tra OSA e ictus riguardano anche la prognosi dell'ictus stesso. In particolare la mortalità per ictus a distanza di 6 mesi e 10 anni è fortemente condizionata dalla presenza di concomitanti disturbi del respiro in sonno. Il grado di severità dell'ictus inoltre è maggiore nei pazienti con concomitante presenza di OSA ⁴⁵⁻⁴⁹.

Il meccanismo patogenetico che lega l'OSA all'ictus comprende anche in questo caso diversi fattori, tra cui alterazioni emodinamiche, vascolari, infiammatorie e protrombotiche riscontrate in corso di Sindrome delle Apnee Ostruttive nel sonno (OSAS). Va considerato comunque che le popolazioni di pazienti con OSAS e quelle con ictus ischemico sono caratterizzate da un pool di fattori di rischio e comorbilità largamente sovrapponibili; l'ipertensione arteriosa e la fibrillazione atriale, frequentemente associate ad OSAS, rappresentano fattori di rischio importanti di vasculopatia ischemica. Lo sforzo inspiratorio contro una via aerea collabita determina una riduzione del flusso plasmatico cerebrale; gli effetti dell'ipoperfusione sono aggravati dallo stato di ipossiemia e dalle preesistenti alterazioni a carico della riserva vasodilatatoria cerebrale e della capacità di autoregolazione. Lo studio di Yaggi e coll. ⁴³, condotto su una coorte di soggetti di età superiore ai 50 anni con diagnosi di OSAS e senza precedenti di ischemia cerebrale o cardiaca, riporta una maggior incidenza di ictus e di morte per qualsiasi causa nei soggetti con AHI > 5 rispetto ai controlli sani (3.48 eventi ischemici ± morte per 100 persone/anno c. 1.60 per 100 persone/anno); la maggior incidenza si confermava anche dopo correzione per diversi parametri confondenti quali età, sesso, razza, abitudine al fumo, all'alcool, BMI,

diabete mellito, iperlipidemia, fibrillazione atriale ed anche ipertensione arteriosa; l'incremento del rischio di ictus o di morte in generale correlava con la severità di malattia respiratoria notturna. L'aggiunta del parametro "ipertensione" all'analisi statistica non determinava una riduzione significativa del rischio di ictus/morte per qualsiasi evento: ciò suggerisce che altri meccanismi patogenetici oltre all'ipertensione arteriosa (ischemia cerebrale legata all'ipossiemia, embolia paradossa, alterazioni emodinamiche, aterosclerosi) intervengano nel favorire gli episodi di ischemia cerebrale.

2. STUDIO DELLA RELAZIONE TRA APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO E DANNO CARDIO E CEREBROVASCOLARE

A. Scopi dello studio:

- Valutare la prevalenza di OSA in una popolazione di pazienti affetti da ictus ischemico acuto tramite polisonnografia completa.
- Studiare la struttura e la funzione cardiaca (valutate mediante ecocardiografia transtoracica) in pazienti affetti da ictus ischemico acuto con e senza OSA.
- Valutare l'associazione tra fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, parametri ematochimici, ecoTSA) ed OSAS in pazienti affetti da ictus ischemico acuto.

B. Metodi

Caratteristiche generali della popolazione in studio

Lo studio è basato sui dati raccolti longitudinalmente attraverso la creazione di un database specifico nell'ambito della Stroke Unit dell'Istituto Auxologico Italiano di Milano, Ospedale S.Luca. Sono stati inclusi nello studio 113 pazienti affetti da ictus ischemico acuto afferiti a tale Stroke Unit nel periodo 2010-2013.

I criteri di esclusione erano rappresentati dalla presenza di scompenso cardiaco congestizio, infarto del miocardio, severe complicanze respiratorie (polmonite, enfisema bolloso), severo quadro neurologico generale (NIH >25) nella prima settimana dopo l'evento acuto.

Tutti i soggetti inclusi nello studio hanno seguito l'iter clinico canonico previsto per i pazienti afferenti alla Stroke Unit del nostro Istituto, che include:

- **Raccolta delle informazioni demografiche** quali età, sesso, peso, altezza.

- **Anamnesi**, comprensiva della familiarità per eventi cardio e cerebrovascolari e per diabete mellito; l'assunzione di sostanze ipertensiogene (liquirizia, caffeina); le comorbilità cardiovascolari; il tabagismo; l'assunzione media giornaliera di alcool; l'assunzione di antipertensivi.

- **Esame obiettivo:**

- generale
- neurologico
- valutazione della gravità dell'ictus mediante la somministrazione della Scala del National Institute of Health (National Institute of Health Stroke Scale), eseguita al momento dell'accesso in Stroke Unit da parte di personale specializzato.
- valutazione dell'indice di massa corporea, calcolato come rapporto fra il peso e l'altezza elevata al quadrato (Kg/m^2).

- **Esami ematochimici:** funzionalità renale ed elettroliti plasmatici (creatinina, azotemia, sodio, potassio, cloro), emocromo, glicemia basale e OGTT, profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo-HDL, trigliceridi, colesterolo-LDL calcolato con la formula di Friedman), acido urico, PCR, funzione tiroidea (TSH, FT3, FT4), metabolismo marziale (sideremia, ferritina, indice di saturazione della transferrina), emogasanalisi (EGA), peptide natriuretico atriale (BNP).

- **Esami urinari:** esame chimico-fisico delle urine

- **Ecocolordoppler TSA**

- **TAC encefalo**

- **RM encefalo** ove indicato

Tutti i pazienti hanno inoltre eseguito:

- **Ecocardiocolordoppler**, mirato alla ricerca di ipertrofia ventricolare sinistra e di disfunzione sistolica ventricolare sinistra, tramite apparecchio GE E9.

- **Monitoraggio pressorio delle 24 ore** tramite apparecchio AND TM2430.

- **Polisonnografia completa 24 ore**, condotta con un sistema digitale per l'analisi del sonno secondo il metodo internazionale per la registrazione di elettroencefalogramma, elettrooculogramma, elettromiogramma dal mento, ECG, sforzo respiratorio, ossimetria, posizione del corpo, flusso d'aria, russamento, frequenza cardiaca e movimenti degli arti. La diagnosi di OSA veniva posta in presenza di un valore di ODI (indice di desaturazione in ossigeno, Oxygen Desaturation Index, ODI, numero desaturazioni >4%/ora sonno) e/o di AHI (AHI, apnea hypopnea index, numero apnee-ipopnee/ore di sonno) ≥ 10 .

Nessun paziente riportava una precedente diagnosi di OSA.

Le informazioni raccolte in questo database neuro-cardiologico hanno fornito dati anche per altri studi, i cui risultati sono stati oggetto di presentazioni a diversi congressi, tra cui, nello specifico:

- Apnee ostruttive notturne in pazienti con ictus ischemico e relazione con l'ora di esordio dell'ictus; Abstract book of XXII Congress of Italian Association of Sleep Medicine (AIMS), Parma, 21-24 ottobre 2012.
- Obstructive Sleep Apnea in patients with acute ischemic stroke: role of stroke onset time; Abstract book of European Society of Hypertension (ESH), Milano, giugno 2013.
- Indici di danno d'organo in pazienti con ictus ischemico e apnee ostruttive in sonno Abstract book of XXII Congress of Italian Association of Sleep Medicine (AIMS), Roma, ottobre 2013.

Parte della nostra casistica è stata inoltre incluso nello studio DARIA (Detection of Sleep Apnea as Risk Factor in Acute Stroke), che si è proposto di valutare l'impatto delle apnee ostruttive sull'incidenza di ictus ischemico in pazienti con forame ovale pervio, ed è stato recentemente pubblicato ⁵⁰.

Studio Polisonnografico

I pazienti sono stati sottoposti a una valutazione polisonnografica completa della durata di 24 ore, condotta con un sistema digitale per l'analisi del sonno con registrazione dei seguenti parametri: elettroencefalogramma (C3/A2; O2/A1; CZ/A1); elettrooculogramma destro e sinistro; elettromiografia dei muscoli miloideo, tibiale anteriore destro, tibiale anteriore sinistro, intercostale; elettrocardiogramma; rumore respiratorio; respirogramma oro-nasale, toracico ed addominale; SaO₂ (ossimetria digitale). L'analisi del sonno è stata effettuata secondo i Criteri standard dell'American Academy of Sleep Medicine⁵¹ usando epoche di 30 secondi. Gli arousal e i movimenti periodici degli arti nel sonno (Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS) sono stati definiti in accordo con i criteri dell'AASM⁵¹. Dalla polisonnografia sono stati ottenuti i seguenti dati relativi alla macrostruttura del sonno:

- latenza sonno REM (REM Latency, RL), minuti
- tempo totale di sonno (Total Sleep Time, TST), minuti
- tempo di letto (Time In Bed, TIB), minuti
- tempo di veglia dopo l'addormentamento (WASO, Wake After Sleep Onset), minuti
- stadio 1 di sonno Non REM (1 NREM) % TST
- stadio 2 di sonno Non REM (2 NREM) % TST
- stadio 3 di sonno Non REM (3 NREM), % TST
- REM, % TST
- indice di arousal (Arousal Index, AI), numero di arousal/ora di sonno
- indice di PLM (PLMI), numero di PLM/ora di sonno.

L'analisi del quadro cardio-respiratorio ha individuato i seguenti parametri:

- AHI, numero apnee-ipopnee/ora di sonno
- Minima SaO₂% raggiunta durante il sonno

- media SaO₂% durante il sonno
- indice di desaturazione (Oxygen Desaturation Index, ODI), numero desaturazioni >4%/ora sonno
- percentuale del TST trascorso con SaO₂ <90%
- percentuale del TST trascorso con SaO₂ <80%.

Gli eventi respiratori sono stati classificati come apnee **ostruttive** quando vi era la cessazione totale o una riduzione >90% rispetto all'andamento di base del segnale del flusso di aria oro-nasale con la persistenza dei movimenti inspiratori toraco-addominali; **centrali** quando tali movimenti sono rilevabili; **miste** qualora sia identificabile una prima parte dell'evento con assenza di sforzo respiratorio ed una seconda parte nella quale riprendono i movimenti respiratori. L'**ipopnea** è definita da una riduzione del flusso aereo superiore al 30% associata a una desaturazione ossiemoglobinica uguale o superiore al 4% o alternativamente una riduzione del flusso aereo superiore al 50% associato a una desaturazione ossiemoglobinica uguale o superiore al 3%; in entrambe le condizioni per un periodo superiore a 10 secondi ².

Abbiamo considerato come valore patologico un AHI (o ODI) ≥ 10

Dalle analisi discusse nel presente lavoro sono stati esclusi i pazienti con apnee esclusivamente di tipo centrale. Abbiamo invece incluso i pazienti che presentavano apnee centrali e miste quando comunque l'indice di apnee ostruttive era superiore a 10.

Ecocardiografia transtoracica

Tutti i pazienti affetti da ictus ischemico acuto, afferenti alla Stroke Unit del nostro Istituto, sono stati sottoposti ad ecocardiogramma color Doppler transtoracico. Gli esami sono stati eseguiti da personale specializzato, utilizzando un ecografo GE E9. Sono stati misurati i diametri endocavitari, lo spessore del setto interventricolare e della parete posteriore del ventricolo sinistro, il diametro, l'area e il volume dell'atrio sinistro. La massa ventricolare sinistra è stata valutata in base alla convenzione di Penn, usando la formula di Devereux ed è stata normalizzata sia per la superficie corporea che per l'altezza (MVSI.alt, MVSI.sc). La

funzione sistolica è stata valutata calcolando la frazione di eiezione del ventricolo sinistro mediante il Metodo di Simpson biplano; la funzione diastolica calcolando il rapporto tra picco E (Doppler pulsato del flusso mitralico) e picco E' (Doppler tissutale dell'anulus mitralico). Tale rapporto consente di valutare la funzione diastolica anche nei soggetti con fibrillazione atriale, condizione frequente nei pazienti affetti da ictus ischemico.

ANALISI STATISTICA

I dati relativi a variabili continue sono riportati come media \pm deviazione standard.

Le variabili categoriche sono espresse come numero di pazienti in assoluto ed in percentuale rispetto al totale della popolazione.

Una $p \leq 0.05$ è stata considerata indice di significatività statistica.

Per il confronto tra due gruppi è stato usato il t test per variabili distribuite normalmente (distribuzione gaussiana), mentre negli altri casi è stato usato il test non parametrico Wilcoxon.

C. Risultati

La popolazione di pazienti in esame è costituita da 113 soggetti (46 F, 40.7%), con età media di $69, 8 \pm 11$ anni. Il valore medio di indice di massa corporea (IMC) era di $26, 8 \pm 4.6$. Il valore medio della scala NIH all'esordio è stato di 7.5 ± 6.2 .

L'obiettivo primario del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza di OSA in una popolazione di pazienti affetti da ictus ischemico acuto tramite polisonnografia completa.

A tale scopo sulla base della gravità dell'OSA alla valutazione polisonnografica i pazienti sono stati divisi in due gruppi: gruppo A, OSA- (ODI<10) e gruppo B, OSA+ (ODI>10).

I soggetti affetti da OSA (ODI>10) sono risultati essere il 61,9% (70), con una prevalenza maschile pari al 67,1% (vedi tabella 6).

| | ODI<10 | ODI>10 | Tot |
|----------------|------------------|------------------|------------|
| Femmine | 23 | 23 | 40.7% |
| Maschi | 20 | 47 | 59.2% |
| Tot | 43 (38.05%) | 70 (61.9%) | 113 |

Tabella 6 Pazienti affetti da ictus ischemico distinti in base ai valori di ODI e al sesso.

I due gruppi presentavano caratteristiche demografiche, di severità della compromissione neurologica all'esordio e di comorbidità sostanzialmente sovrapponibili (Tabella 7).

| | Gruppo A ODI<10 | Gruppo B ODI>10 |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Età media | 68 ±12 | 69 ± 10 |
| Fumo | 60 | 53 |
| Alcol | no | No |
| IMC (kg/m²) | 25.3 ± 5 | 27.8 ± 4 |
| Creatinina (mg/dl) | 1 ± 0.9 | 0.9 ±0.2 |
| Glicemia (mg/dl) | 113 ± 38 | 110 ±47 |
| PCR (mg/L) | 0.7 ± 2.09 | 1.02 ± 1.3 |
| Hb glicata (%) | 6.9 ± 1.9 | 6.2 ± 0.6 |
| Colest LDL (mg/dl) | 112 ± 31 | 123 ± 40.9 |
| Colest HDL (mg/dl) | 53 ± 13.5 | 50 ± 15 |
| Urea (mg/dl) | 37 ± 9.3 | 40 ± 16 |
| TSH (mU/l) | 1.4 ±1.2 | 1.5 ± 1.1 |
| K (mmol/L) | 3.8 ± 0.3 | 3.8 ± 0.4 |
| Na (mEq/L) | 138 ± 2.9 | 139 ± 3 |
| Vit B12 (mcg/100 ml) | 500 ± 609 | 402 ± 262 |
| Folati (ng/mL) | 8 ± 5.3 | 6.7 ± 3 |
| Omocisteina (µmoli/L) | 14.8 ± 5.7 | 17.8 ± 9.5 |
| Pressione arteriosa sistolica (mmHg) | 145 ± 25 | 159.4 ± 30 |
| Pressione arteriosa diastolica (mmHg) | 77 ± 15 | 82 ± 18 |
| NIHSS | 6.4 ± 2.2 | 7.3 ± 6.9 |

Tabella 7 Caratteristiche demografiche e di comorbidità dei pazienti distinti in base ai valori di ODI in gruppo A (ODI<10) e gruppo B (ODI>10). Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi

Le tabelle 8a e 8b riportano le caratteristiche polisomnografiche generali e respiratorie dei due gruppi di pazienti.

| | Gruppo A ODI<10 | Gruppo B ODI>10 |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Percentuale del TST trascorso in Sonno NREM 1 | 7.8 ± 5 | 11 ± 15 |
| Percentuale del TST trascorso in Sonno NREM 2 | 62.9 ± 13 | 59 ± 16 |
| Percentuale del TST trascorso in Sonno NREM 3 | 17.1 ± 11 | 16.7 ± 9 |
| Percentuale del TST trascorso in Sonno REM | 14 ± 7 | 12.3 ± 7 |
| Latenza Sonno REM | 247 ± 2 | 265 ± 253 |
| PLM index | 2.8 ± 5.6 | 2.9 ± 9.7 |

Tabella 8a Caratteristiche polisomnografiche generali dei due gruppi di pazienti.

| | Gruppo A ODI<10 | Gruppo B ODI>10 |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| SO2 media | 94.02 ± 2.2 | 92.6 ± 2.8 |
| SO2 minima | 87.6 ± 87.6 | 81.8 ± 7.5 |
| Percentuale del TST trascorso con SaO2 <90% | 0.007 ± 0.03 | 0.45 ± 1.5 |
| Percentuale del TST trascorso con SaO2 <90% | 3.65 ± 12 | 10.6 ± 18.8 |
| ODI | 3.6 ± 3 | 24.8 ± 16 |

Tabella 8b Caratteristiche polisomnografiche respiratorie dei due gruppi di pazienti.

Riguardo al secondo obiettivo del nostro lavoro relativo allo studio della struttura e della funzione cardiaca (valutate mediante ecocardiografia transtoracica) in pazienti affetti da ictus ischemico acuto con e senza OSA, i nostri dati hanno permesso di evidenziare che:

1. I pazienti affetti da OSA (ODI>10) presentavano, nel confronto con il gruppo OSA-, un incremento statisticamente significativo dei valori medi di MVSI.sc (p-value: 0.0002), MVSI.alt (p-value: 0.0002), SIV (p-value: 0.0002), PP (p-value: 0.0002).
2. i pazienti affetti da OSA presentavano valori medi di dimensione dell'atrio sinistro significativamente più elevati (p-value: 0.0003).

3. la funzione ventricolare sinistra (FE) non era significativamente differente tra i pazienti OSA+ e OSA- ed era nei limiti di normalità.

4. E/E', indice di funzione diastolica, è risultato essere di 6.9 ± 2 nel gruppo A, OSA- (ODI < 10) e di 8.1 ± 3 nel gruppo OSA+ (ODI > 10), non raggiungendo la differenza, la significatività statistica. Tuttavia ci pare opportuno sottolineare che nel gruppo A OSA-, 15 su 23 pazienti presentavano un valore normale di E/E' (E/E' < 8) mentre nel gruppo B OSA+ (ODI > 10) 16 su 36 pazienti presentavano un valore patologico dello stesso parametro (E/E' > 8).

La tabella 9 mostra i parametri ecocardiografici dei due gruppi.

| | Gruppo A ODI<10 | Gruppo B ODI>10 | P |
|---|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| Atrio sinistro (mm) | 35.9 ± 5 | 39.6 ± 4.4 | 0.0003 |
| SIV (mm) | 10.4 ± 1.3 | 11.6 ± 1.4 | 0.0002 |
| PP (mm) | 9.5 ± 1.3 | 10.5 ± 1.1 | 0.0002 |
| Massa ventricolare sinistra: | 194.3 ± 54 | 261.4 ± 80.3 | |
| MVSI.sc ($\text{g/m}^{2.7}$) | 106.7 ± 26 | 128.1 ± 30.7 | 0.0002 |
| MVSI.alt (g/m^2) | 47.5 ± 12.5 | 58.44 ± 14.5 | 0.0002 |
| FE (%) | 60.1 ± 7.8 | 58.3 ± 8 | NS |

Tabella 9 Caratteristiche ecocardiografiche nei due gruppi di pazienti

Terzo obiettivo principale dello studio è stato quello di valutare l'associazione tra fattori di rischio cardiovascolare (storia anamnestica di ipertensione, parametri ematochimici, ecoTSA) ed OSA in pazienti affetti da ictus ischemico acuto. Come in parte illustrato sopra non abbiamo evidenziato differenze statistiche nei due gruppi per quanto riguarda indici di metabolismo glicidico e lipidico, valori di omocisteinemia e i valori pressori puntuali e delle 24 ore. In merito al profilo pressorio delle 24 ore, sono stati riscontrati dei pattern anomali (reverse dipping e non dipping) nella maggior parte dei nostri pazienti (60%), indipendentemente dall'OSA. Tale dato è in linea con i dati di letteratura che documentano una perdita del caratteristico ritmo circadiano della pressione correlato alle fasi acute dell'ictus ischemico^{52;53}.

Per quanto riguarda lo studio ultrasonografico carotideo, nei pazienti affetti da OSA è stato riscontrato un incremento dei valori medi di IMT, che si collocava ai limiti della significatività statistica ($p:0.06$) (tabella 10).

| | Gruppo A ODI<10 | Gruppo B ODI>10 | P |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Valore medio IMT | 0.78 | 0.87 | 0.06 |

Tabella 10 Valori medi di IMT nei due gruppi di pazienti.

E' stato inoltre dimostrato un incremento statisticamente significativo dei valori ematici medi di acido urico nei pazienti affetti da OSA (tabella 11).

| | Gruppo A ODI<10 | Gruppo B ODI>10 | p |
|----------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|
| Uricemia | 4.74 | 5.65 | 0.001 |

Tabella 11 valori medi di acido urico nei due gruppi di pazienti.

Oltre agli obiettivi primari già illustrati le nostre analisi si sono concentrate su due sottostudi che riguardano:

- la correlazione tra orario di insorgenza dell'ictus e presenza di un disturbo del respiro nel sonno.
- le differenze di genere nel danno d'organo indotto dalla presenza di apnee ostruttive nel sonno

-In merito allo studio della correlazione tra orario di insorgenza dell'ictus e presenza di un disturbo del respiro nel sonno l'analisi dei nostri dati ha dimostrato che i pazienti con ictus nelle prime ore del mattino e nel pomeriggio hanno una maggior frequenza e una maggior gravità di OSA. Tale dato sottolinea pertanto il ruolo che le alterazioni emodinamiche legate all'OSA associate a quelle che si realizzano nel passaggio dal sonno alla veglia possano costituire un importante fattore di rischio per l'insorgenza di ictus.

Tale contributo è stato oggetto di presentazione al XXII Congresso dell'Associazione Italiana di Medicina del Sonno (AIMS) e al XXIII Congresso dell'European Society of Hypertension (ESH).

-Per quanto riguarda lo studio delle differenze di genere nel danno d'organo indotto dalla presenza di apnee ostruttive nel sonno, il nostro studio ha messo in evidenza che I soggetti di sesso femminile affetti da OSA presentavano valori medi di MVSL.sc, MVSL.alt, SIV, PP, dimensioni atriali sinistre, significativamente più elevati rispetto agli altri pazienti.

Mentre nei soggetti di sesso maschile affetti da OSA i valori medi di MVSL.sc, MVSL.alt, dimensioni dell'atrio e SIV risultano solo di poco più elevati rispetto ai soggetti non OSA.

La tabelle 12 e 13 di seguito riportano i parametri ecocardiografici rispettivamente nella popolazione femminile e maschile.

| Parametri Ecocardiografici in Pazienti di Sesso Femminile | ODI<10 | ODI>10 | p |
|--|------------------|------------------|----------|
| MVSL.alt (g/m²) | 43 ± 10 | 59 ± 9.9 | 0.005 |
| MVSL.sc (g/m^{2.7}) | 95.57 ± 20 | 125.21 ± 19 | 0.001 |
| SIV (mm) | 9.9 ± 1.5 | 11.3 ± 1 | 0.007 |
| PP (mm) | 9.10 ± 1.1 | 10.20 ± 1.2 | 0.007 |
| Dimensioni atriali (mm) | 33.60 ± 4 | 39.55 ± 5 | 0.003 |

Tabella 13 Parametri ecocardiografici nei pazienti di sesso femminile (n=46)

| Parametri Ecocardiografici in Pazienti di Sesso Maschile | ODI<10 | ODI>10 | P |
|---|------------------|------------------|----------|
| MVSL.alt (g/m²) | 51 ± 13.45 | 58 ± 16 | 0.3 |
| MVSL.sc (g/m^{2.7}) | 117.89 ± 27 | 129.71 ± 35 | 0.2 |
| SIV (mm) | 10.95 ± 0.9 | 11.85 ± 1.4 | 0.01 |
| PP (mm) | 10.05 ± 1.3 | 10.81 ± 1.1 | 0.09 |
| Dimensioni atriali (mm) | 38.30 ± 4.4 | 39.6 ± 4.1 | 0.25 |

Tabella 15 Parametri ecocardiografici nei soggetti di sesso maschile (n=67)

L'influenza del genere sul pattern ventilatorio nel sonno è un elemento noto dai dati di letteratura^{3;54} e la differenza di genere non si estrinseca solamente in termini epidemiologici ma influenza anche il fenotipo della Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno. Le donne infatti difficilmente riferiscono in prima battuta i sintomi tipici riferiti dagli uomini e cioè il russamento ed i risvegli con fame d'aria uniti alla sonnolenza, ma più spesso riportano un sonno frammentato, incubi, astenia diurna^{55;56}. L'ulteriore elemento emergente dalla letteratura recente è che anche la tipologia e l'entità delle complicanze cardiovascolari e metaboliche risulta differente nell'uomo e nella donna⁵⁷⁻⁶² e le donne prima e dopo la menopausa, a testimonianza del ruolo svolto dagli steroidi sessuali, sembrano presentare un comportamento differente. Un nostro recente lavoro sul metabolismo glicidico correlato alla presenza delle apnee ostruttive nel sonno in una popolazione di donne affette da OSA in pre e post-menopausa ha evidenziato che le donne in età premenopausale presentano una maggior alterazione dell'omeostasi glicemica in rapporto alla gravità dell'OSA, rispetto a quelle in post-menopausa.⁶³

D. DISCUSSIONE

Le apnee ostruttive durante il sonno, sulla base delle evidenze raccolte in numerosi studi, sembrano costituire un fattore di rischio indipendente per complicanze cardio e cerebrovascolari. Tra i pazienti affetti da ictus ischemico, la prevalenza di OSA supera il 60%. Tuttavia il meccanismo patogenetico tramite cui l'OSA determini l'ictus ischemico non è ancora completamente chiarito. Tra i fattori ipotizzati in grado di svolgere un ruolo nel contribuire all'insorgenza dell'ictus in pazienti con OSA, ricordiamo l'attivazione piastrinica, l'alterazione dell'autoregolazione cerebrale e la disfunzione endoteliale, incluse le modificazioni nel microcircolo⁶⁴⁻⁶⁷.

E' inoltre noto che l'OSA, inducendo episodi di desaturazione intermittente e un incremento dell'afterload, si associa allo sviluppo di alterazioni morfo-funzionali cardiache che possono predisporre allo sviluppo di complicanze cardiocircolatorie. Precedenti studi hanno in effetti riscontrato anomalie morfo-funzionali cardiache in alcuni pazienti affetti da ictus ischemico, e i nostri dati suggeriscono che ciò possa essere dovuto alla concomitante presenza di OSA. In effetti, è evidente dalla letteratura che la presenza di OSA peggiora la

prognosi di pazienti affetti da ictus, e i nostri dati suggeriscono che questo possa dipendere dalla presenza in tali soggetti di un maggiore grado di danno d'organo cardiaco.

E' tuttavia dibattuto se vi sia una significativa presenza di alterazioni morfo-funzionali cardiache in pazienti affetti da ictus ischemico acuto con OSA⁶⁸, anche se i dati negativi al riguardo di Svatikova e coll sono derivati da uno studio che presentava notevoli problemi metodologici e che includeva solo 28 pazienti, contro i 133 dello studio condotto presso il nostro Istituto. Un definitivo chiarimento di questo aspetto è importante, in quanto contribuirebbe a chiarire il meccanismo che lega l' OSA all'ictus ischemico e ad una prognosi peggiore rispetto ai non-OSA.

Il nostro studio a tale proposito ha messo in luce alcuni dati rilevanti. Un primo importante dato è relativo all'elevata prevalenza dell'OSA nella popolazione di pazienti affetti da ictus ischemico. Ben 70 pazienti (61.9%) sono risultati affetti da OSA. Il secondo dato rilevante è che di questi pazienti la maggior parte è rappresentata da soggetti di sesso maschile (67%). Tale dato è in linea con quello riportato in letteratura e conferma che il sesso maschile è maggiormente predisposto allo sviluppo di OSA. L'elemento di maggiore rilevanza del nostro studio è poi costituito dallo studio ecocardiografico effettuato nei pazienti affetti da ictus ischemico che ha messo in luce alterazioni miocardiche cardiache importanti: i pazienti affetti da OSA presentavano un aumento significativo dei valori medi di MVS.alt, MVS.sc, PP, SIV. L'incremento dei suddetti indici potrebbe essere legato a variazioni dell'afterload ventricolare sinistro correlabile alle alterazioni della meccanica ventilatoria secondarie alle apnee, all'ipossia intermittente e ai ricorrenti arousals che si verificano durante il sonno nei pazienti apnoici.

Anche le dimensioni medie dell'atrio sinistro sono risultate significativamente superiori nei pazienti affetti da OSA. A tal proposito, va ricordato che un incremento delle dimensioni atriali sinistre è stato descritto nei pazienti con ictus ischemico e che tale parametro contribuisce a condizionare significativamente la sopravvivenza post-stroke⁶⁹⁻⁷². Inoltre il meccanismo del rimodellamento atriale potrebbe contribuire a spiegare il rischio di fibrillazione atriale e conseguentemente di ictus ischemico in questi pazienti.

Nessuno dei pazienti in esame ha mostrato una significativa alterazione della funzione sistolica cardiaca. I nostri dati suggeriscono invece, pur non riuscendo a dimostrarlo statisticamente, che potenzialmente l'OSA può indurre una disfunzione diastolica, come già

dimostrato nella popolazione generale³⁸ anche analizzando la popolazione di pazienti con ictus. A supporto della potenziale relazione tra disfunzione diastolica e presenza di OSA, un nostro recente studio su una popolazione di pazienti ipertesi controllati (n. 70), afferenti al Centro Ipertensione dell'Istituto Auxologico Italiano, ha evidenziato che la presenza di OSA, anche di lieve-moderata entità, altera significativamente la diastole a parità di valori pressori⁷³.

E' inoltre importante sottolineare che le alterazioni morfofunzionali cardiache osservate nei pazienti affetti da OSA supportano l'ipotesi che le apnee notturne siano precedenti l'esordio dell'ictus.

Riguardo poi agli outcomes secondari, la sottoanalisi, volta ad indagare l'influenza del genere, ha mostrato che, una volta suddivisa la popolazione generale in maschi e femmine, la differenza tra valori di MVSI.alt, MVSI.sc, PP, SIV e dimensioni dell'atrio sinistro nella popolazione di pazienti affetti da OSA+ rispetto agli OSA- rimane significativa solo nelle donne. Questa osservazione mette in luce quindi che le donne, seppur meno colpite dall'OSA, risultano maggiormente vulnerabili allo sviluppo di alterazioni morfo-funzionali cardiache. Il diverso impatto cardiovascolare nella popolazione maschile e femminile è un elemento di recente introduzione nella ricerca clinica in questo ambito con promettenti risultati riguardo ad un potenziale ruolo svolto dal genere nel determinare fenotipo clinico e complicanze nei pazienti con apnee nel sonno come abbiamo discusso nella sezione dei risultati.

Dall'analisi dei nostri dati è emersa inoltre una correlazione tra OSA e ora di esordio dell'ictus ischemico, in quanto i pazienti con ictus nelle prime ore del mattino e nel pomeriggio hanno una maggior frequenza e una maggior gravità di OSA. Tale dato conferma pertanto il ruolo delle alterazioni emodinamiche legate all'OSA, che in associazione a quelle che si realizzano nel passaggio dal sonno alla veglia possono costituire un importante fattore di rischio per l'insorgenza di ictus.

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha dimostrato che nella popolazione di pazienti affetti da ictus ischemico acuto la prevalenza delle apnee ostruttive in sonno è alta (61.9%).

Questa condizione è maggiormente evidente nel sesso maschile (67% dei pazienti OSA+).

I valori di MVSI.alt, MVSI.sc, PP, SIV e le dimensioni dell'atrio sinistro risultano significativamente aumentati nei pazienti con ictus affetti da OSA rispetto a quelli senza OSA.

L'incremento di tali parametri rappresenta l'espressione del rimodellamento cardiaco indotto dall'aumento dell'afterload ventricolare sinistro, dall'ipossia intermittente e dai ricorrenti arousal che si verificano durante le apnee in sonno indipendentemente dall'ipertensione arteriosa e può contribuire al rischio cardiovascolare che caratterizza questi pazienti. In particolare l'incremento delle dimensioni dell'atrio riscontrato nei pazienti affetti da OSA può contribuire a spiegare il rischio di fibrillazione atriale e di conseguenza di ictus ischemico tromboembolico.

Tuttavia, la sottoanalisi volta ad indagare l'esistenza di una differenza nel rimodellamento cardiaco in dotto da OSA in relazione al genere ha confermato il dato in modo significativo solo per il sesso femminile, suggerendo l'ipotesi di una maggiore vulnerabilità agli effetti cardiovascolari nelle donne affette da OSA.

Il riscontro della presenza di un rimodellamento cardiaco nei pazienti affetti da ictus ischemico acuto e OSA inoltre conferma l'ipotesi che l'OSA preceda l'esordio dell'ictus.

Reference List

1. Lombardi, C., Mattaliano, P., Parati, G., and Culebras, A. Sleep and Cardiac Disorders. 29-6-2013. Medlink Neurology.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
2. American Academy of Sleep Medicine Task Force. 1999. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 22:667-689.
3. Young, T., M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber, and S. Badr. 1993. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N.Engl.J Med.* 328:1230-1235.
4. Duran, J., S. Esnaola, R. Rubio, and A. Iztueta. 2001. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 163:685-689.
5. Parati, G., C. Lombardi, and K. Narkiewicz. 2007. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am.J Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 293:R1671-R1683.
6. Parati, G., C. Lombardi, J. Hedner, M. R. Bonsignore, L. Grote, R. Tkacova, P. Levy, R. Riha, C. Bassetti, K. Narkiewicz, G. Mancia, and W. T. McNicholas. 2013. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur.Respir.J.* 41:523-538.
7. Parati, G., C. Lombardi, J. Hedner, M. R. Bonsignore, L. Grote, R. Tkacova, P. Levy, R. Riha, C. Bassetti, K. Narkiewicz, G. Mancia, and W. T. McNicholas. 2012. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST

(COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea.

J.Hypertens. 30:633-646.

8. Lavie, P., P. Herer, and V. Hoffstein. 2000. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 320:479-482.
9. Nieto, F. J., T. B. Young, B. K. Lind, E. Shahar, J. M. Samet, S. Redline, R. B. D'Agostino, A. B. Newman, M. D. Lebowitz, and T. G. Pickering. 2000. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 283:1829-1836.
10. Peppard, P. E., T. Young, M. Palta, and J. Skatrud. 2000. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N.Engl.J Med.* 342:1378-1384.
11. Bradley, T. D. and J. S. Floras. 2009. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 373:82-93.
12. Bradley, T. D. and J. S. Floras. 2003. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 107:1671-1678.
13. Mancia, G., R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, T. Christiaens, R. Cifkova, B. G. De, A. Dominiczak, M. Galderisi, D. E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, A. J. Manolis, P. M. Nilsson, L. M. Ruilope, R. E. Schmieder, P. A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, and F. Zannad. 2013. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.*
14. Kapur, V. K., H. E. Resnick, and D. J. Gottlieb. 2008. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep* 31:1127-1132.
15. Parati, G., R. M. Di, M. R. Bonsignore, G. Insalaco, O. Marrone, P. Castiglioni, G. Bonsignore, and G. Mancia. 1997. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens.* 15:1621-1626.

16. Bonsignore, M. R., G. Parati, G. Insalaco, O. Marrone, P. Castiglioni, S. Romano, R. M. Di, G. Mancia, and G. Bonsignore. 2002. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am.J Respir.Crit Care Med* 166:279-286.
17. Bonsignore, M. R., G. Parati, G. Insalaco, P. Castiglioni, O. Marrone, S. Romano, A. Salvaggio, G. Mancia, G. Bonsignore, and R. M. Di. 2006. Baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnoea: effects of acute CPAP. *Eur.Respir.J.* 27:128-135.
18. Lombardi, C., G. Parati, P. Cortelli, F. Provini, R. Vetrugno, G. Plazzi, L. Vignatelli, R. M. Di, E. Lugaresi, G. Mancia, P. Montagna, and P. Castiglioni. 2008. Daytime sleepiness and neural cardiac modulation in sleep-related breathing disorders. *J Sleep Res.* 17:263-270.
19. Loreda, J. S., S. ncoli-Israel, and J. E. Dimsdale. 2001. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am.J Hypertens.* 14:887-892.
20. Portaluppi, F., F. Provini, P. Cortelli, G. Plazzi, N. Bertozzi, R. Manfredini, C. Fersini, and E. Lugaresi. 1997. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens.* 15:1227-1233.
21. Ohkubo, T., A. Hozawa, J. Yamaguchi, M. Kikuya, K. Ohmori, M. Michimata, M. Matsubara, J. Hashimoto, H. Hoshi, T. Araki, I. Tsuji, H. Satoh, S. Hisamichi, and Y. Imai. 2002. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J.Hypertens.* 20:2183-2189.
22. Staessen, J. A., L. Thijs, R. Fagard, E. T. O'Brien, D. Clement, P. W. de Leeuw, G. Mancia, C. Nachev, P. Palatini, G. Parati, J. Tuomilehto, and J. Webster. 1999. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 282:539-546.

23. Calhoun, D. A., D. Jones, S. Textor, D. C. Goff, T. P. Murphy, R. D. Toto, A. White, W. C.ushman, W. White, D. Sica, K. Ferdinand, T. D. Giles, B. Falkner, and R. M. Carey. 2008. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 117:e510-e526.
24. Calhoun, D. A. 2010. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr.Hypertens.Rep.* 12:189-195.
25. Ruttanaumpawan, P., C. Nopmaneejumruslers, A. G. Logan, A. Lazarescu, I. Qian, and T. D. Bradley. 2009. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J.Hypertens.* 27:1439-1445.
26. Dudenbostel, T. and D. A. Calhoun. 2012. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J.Hum.Hypertens.* 26:281-287.
27. Pedrosa, R. P., E. M. Krieger, G. Lorenzi-Filho, and L. F. Drager. 2011. Recent advances of the impact of obstructive sleep apnea on systemic hypertension. *Arq Bras.Cardiol.* 97:e40-e47.
28. Pratt-Ubunama, M. N., M. K. Nishizaka, R. L. Boedefeld, S. S. Cofield, S. M. Harding, and D. A. Calhoun. 2007. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 131:453-459.
29. Gaddam, K., E. Pimenta, S. J. Thomas, S. S. Cofield, S. Oparil, S. M. Harding, and D. A. Calhoun. 2010. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J.Hum.Hypertens.* 24:532-537.
30. Peker, Y., J. Hedner, J. Norum, H. Kraiczi, and J. Carlson. 2002. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am.J Respir.Crit Care Med* 166:159-165.

31. Kato, M., T. Adachi, Y. Koshino, and V. K. Somers. 2009. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circ.J.* 73:1363-1370.
32. Noda, A., T. Okada, F. Yasuma, N. Nakashima, and M. Yokota. 1995. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 107:1538-1544.
33. Dursunoglu, D., N. Dursunoglu, H. Evrengul, S. Ozkurt, O. Kuru, M. Kilic, and F. Fisekci. 2005. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur.Respir.J* 26:283-288.
34. Hedner, J., H. Ejjnell, and K. Caidahl. 1990. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens.* 8:941-946.
35. Gami, A. S., D. O. Hodge, R. M. Herges, E. J. Olson, J. Nykodym, T. Kara, and V. K. Somers. 2007. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am.Coll.Cardiol.* 49:565-571.
36. Verdecchia, P., G. Reboldi, R. Gattobigio, M. Bentivoglio, C. Borgioni, F. Angeli, E. Carluccio, M. G. Sardone, and C. Porcellati. 2003. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 41:218-223.
37. Tsang, T. S., B. J. Gersh, C. P. Appleton, A. J. Tajik, M. E. Barnes, K. R. Bailey, J. K. Oh, C. Leibson, S. C. Montgomery, and J. B. Seward. 2002. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J.Am.Coll.Cardiol.* 40:1636-1644.
38. Wachter, R., L. Luthje, D. Klemmstein, C. Luers, R. Stahrenberg, F. Edelmann, V. Holzendorf, G. Hasenfuss, S. Andreas, and B. Pieske. 2013. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *Eur.Respir.J.* 41:376-383.

39. Chouchou, F., V. Pichot, J. C. Barthelemy, H. Bastuji, and F. Roche. 2014. Cardiac Sympathetic Modulation in Response to Apneas/Hypopneas through Heart Rate Variability Analysis. *PLoS.One.* 9:e86434.
40. Roche, F., A. N. Xuong, Court-Fortune, F. Costes, V. Pichot, D. Duverney, J. M. Vergnon, J. M. Gaspoz, and J. C. Barthelemy. 2003. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin.Electrophysiol.* 26:669-677.
41. Gami, A. S., G. Pressman, S. M. Caples, R. Kanagala, J. J. Gard, D. E. Davison, J. F. Malouf, N. M. Ammash, P. A. Friedman, and V. K. Somers. 2004. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 110:364-367.
42. Gami, A. S., E. J. Olson, W. K. Shen, R. S. Wright, K. V. Ballman, D. O. Hodge, R. M. Herges, D. E. Howard, and V. K. Somers. 2013. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J.Am.Coll.Cardiol.* 62:610-616.
43. Yaggi, H. K., J. Concato, W. N. Kernan, J. H. Lichtman, L. M. Brass, and V. Mohsenin. 2005. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N.Engl.J.Med.* 353:2034-2041.
44. Parra, O., A. Arboix, S. Bechich, L. Garcia-Eroles, J. M. Montserrat, J. A. Lopez, E. Ballester, J. M. Guerra, and J. J. Sopena. 2000. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 161:375-380.
45. Bassetti, C., M. S. Aldrich, and D. Quint. 1997. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes. A prospective study of 39 patients. *Stroke* 28:1765-1772.
46. Bassetti, C. and M. S. Aldrich. 1999. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 22:217-223.

47. Bassetti, C. L., M. Milanova, and M. Gugger. 2006. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 37:967-972.
48. Martinez-Garcia, M. A., R. Galiano-Blancart, P. Roman-Sanchez, J. J. Soler-Cataluna, L. Cabero-Salt, and E. Salcedo-Maiques. 2005. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 128:2123-2129.
49. Turkington, P. M., V. Allgar, J. Bamford, P. Wanklyn, and M. W. Elliott. 2004. Effect of upper airway obstruction in acute stroke on functional outcome at 6 months. *Thorax* 59:367-371.
50. Ciccone, A., P. Proserpio, D. V. Roccatagliata, M. Nichelatti, G. L. Gigli, G. Parati, C. Lombardi, F. Pizza, F. Cirignotta, I. M. Santilli, V. Silani, R. Sterzi, and L. Nobili. 2013. Wake-up stroke and TIA due to paradoxical embolism during long obstructive sleep apnoeas: a cross-sectional study. *Thorax* 68:97-104.
51. Iber C, Anconi-Israel S, Chesson AL, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications . 2007. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine .
- Ref Type: Serial (Book,Monograph)
52. Jain, S., K. K. Namboodri, S. Kumari, and S. Prabhakar. 2004. Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke. *BMC.Neurol.* 4:1.
53. Pandian, J. D., A. A. Wong, D. J. Lincoln, J. P. Davis, R. D. Henderson, J. D. O' Sullivan, and S. J. Read. 2006. Circadian blood pressure variation after acute stroke. *J.Clin.Neurosci.* 13:558-562.
54. Lombardi, C., P. Meriggi, P. Agostoni, A. Faini, G. Bilo, M. Revera, G. Caldara, R. M. Di, P. Castiglioni, B. Maurizio, F. Gregorini, G. Mancia, and G. Parati. 2013. High-altitude hypoxia and periodic breathing during sleep: gender-related differences. *J.Sleep Res.* 22:322-330.

55. Larsson, L. G., A. Lindberg, K. A. Franklin, and B. Lundback. 2003. Gender differences in symptoms related to sleep apnea in a general population and in relation to referral to sleep clinic. *Chest* 124:204-211.
56. Valipour, A., H. Lothaller, H. Rauscher, H. Zwick, O. C. Burghuber, and P. Lavie. 2007. Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: a clinical population study using the sleep disorders questionnaire. *Sleep* 30:312-319.
57. Randby, A., S. K. Namtvedt, H. Hrubos-Strom, G. Einvik, V. K. Somers, and T. Omland. 2013. Sex-dependent impact of OSA on digital vascular function. *Chest* 144:915-922.
58. Seicean, S., K. P. Strohl, A. Seicean, C. Gibby, and T. H. Marwick. 2013. Sleep disordered breathing as a risk of cardiac events in subjects with diabetes mellitus and normal exercise echocardiographic findings. *Am.J.Cardiol.* 111:1214-1220.
59. Fusetti, M., A. B. Fioretti, M. Valenti, F. Masedu, M. Lauriello, and M. Pagliarella. 2012. Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol.Ital.* 32:320-325.
60. Hermans, M. P., S. A. Ahn, Y. P. Mahadeb, and M. F. Rousseau. 2013. Sleep apnoea syndrome and 10-year cardiovascular risk in females with type 2 diabetes: relationship with insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes Metab Res.Rev.* 29:227-234.
61. Loke, Y. K., J. W. Brown, C. S. Kwok, A. Niruban, and P. K. Myint. 2012. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ.Cardiovasc.Qual.Outcomes.* 5:720-728.
62. Akilli, H., M. Kayrak, T. T. Bekci, H. I. Erdogan, A. Aribas, O. Yildirim, A. Taner, M. Erer, and A. Unlu. 2013. Gender-Related Changes of the Epicardial Fat Thickness and Leptin in Obstructive Sleep Apnea. *Echocardiography.*

63. Gilardini, L., C. Lombardi, G. Redaelli, L. Vallone, A. Faini, P. Mattaliano, G. Parati, and C. Invitti. 2013. Glucose tolerance and weight loss in obese women with obstructive sleep apnea. *PLoS.One*. 8:e61382.
64. Buchner, N. J., I. Quack, M. Woznowski, C. Stahle, U. Wenzel, and L. C. Rump. 2011. Microvascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea is caused by oxidative stress and improved by continuous positive airway pressure therapy. *Respiration* 82:409-417.
65. Lurie, A. 2011. Endothelial dysfunction in adults with obstructive sleep apnea. *Adv.Cardiol.* 46:139-170.
66. Feng, J., D. Zhang, and B. Chen. 2012. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 16:283-294.
67. Jelic, S. and T. H. Le Jemtel. 2008. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Trends Cardiovasc.Med.* 18:253-260.
68. Svatikova, A., R. Jain, R. D. Chervin, P. G. Hagan, and D. L. Brown. 2011. Echocardiographic findings in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 12:700-703.
69. Leung, D. Y., A. Boyd, A. A. Ng, C. Chi, and L. Thomas. 2008. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am.Heart J.* 156:1056-1064.
70. Fatema, K., K. R. Bailey, G. W. Petty, I. Meissner, M. Osranek, A. A. Alsaileek, B. K. Khandheria, T. S. Tsang, and J. B. Seward. 2008. Increased left atrial volume index: potent biomarker for first-ever ischemic stroke. *Mayo Clin.Proc.* 83:1107-1115.
71. Barnes, M. E., Y. Miyasaka, J. B. Seward, B. J. Gersh, A. G. Rosales, K. R. Bailey, G. W. Petty, D. O. Wiebers, and T. S. Tsang. 2004. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin.Proc.* 79:1008-1014.

72. Tsang, T. S., M. E. Barnes, B. J. Gersh, K. R. Bailey, and J. B. Seward. 2002. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am.J.Cardiol.* 90:1284-1289.
73. Lisi, E, Lombardi , C., Faini, A., Lonati, LM., Bilo, G., Salerno, S., Mattaliano, P., Branzi G., and Parati, G.
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ARTERIAL HYPERTENSION: IMPACT ON LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION. 2013.

Ref Type: Conference Proceeding

APPENDICE

PUBBLICAZIONI E PRESENTAZIONI A CONGRESSI DURANTE IL PERIODO DI CORSO DI DOTTORATO IN IPERTENSIONE E PREVENZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

PRESENTAZIONI A CONGRESSI

- **Hypertension and obstructive sleep apnea: is the Berlin questionnaire a valid screening tool?**
P. Mattaliano , C. Lombardi, R. Carabalona, L. Lonati, S. Salerno, , E.Colamartino, F. Gregorini, A. Giuliano, P. Castiglioni, P. Agostoni, G. Mancina e G. Parati
Abstract book 20° European Meeting on Hypertension, Journal of Hypertension, Vol 28 e-Supplement A, e531, June 2010
- **Disturbo comportamentale in sonno REM (RBD) e movimenti periodici agli arti inferiori (PLMS) nei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica**
D. Lo Coco, M. Puligheddu, P. Mattaliano, V. La Bella e M.L. Fantini
XXI National Congress of Italian Society of Sleep Medicine (AIMS), pag. 26, Pavia, 2-5/10/2011
- **Apnee ostruttive nel sonno, obesità e alterazioni cardio-metaboliche nelle donne**
P. Mattaliano , C. Lombardi e G. Parati
XXI AIMS, pag. 62, Pavia, 2-5/10/2011
- **Ipertensione ed apnee ostruttive nel sonno: il questionario di Berlin è un valido strumento di screening?**
P. Mattaliano , R. Carabalona, L. Lonati, E. Lisi, A. Giuliano, P. Castiglioni, G. Mancina e G. Parati
XXI AIMS, pag. 63, Pavia, 2-5/10/2011
- **Diagnosi della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno ed interventi terapeutici nel paziente iperteso**
P. Mattaliano , C. Lombardi
Presentazione orale al corso “Il Centro Ipertensione: gestione multidisciplinare del paziente” – Milano 16-18/10/2011
- **Ipertensione arteriosa ed apnee ostruttive nel sonno: il questionario di Berlino è un valido strumento di screening?**
C. Lombardi, P. Mattaliano, R. Carabalona, L.Lonati, S.Salerno, E. Lisi, P. Mattaliano, E. Colamartino, F. Gregorini, A. Giuliano, P.Castiglioni, P.Agostoni, G.Mancina, G. Parati
71° National Congress of Italian Society of Cardiology, Roma, December 2010
- **Screening for obstructive sleep apnea among hypertensive patients: limitations of the Berlin Questionnaire**
E. Lisi, C. Lombardi, A. Faini, L. Lonati, S. Salerno, P. Mattaliano, F. Gregorini, V. Giuli, A. Giuliano, P.Castiglioni, G Mancina, G. Parati
Abstract book 22° European Meeting on Hypertension, Journal of Hypertension, Poster ESH 2012, London.
- **Hypertension, heart failure and sleep related breathing disorders: results from PROMISES (progetto multicentrico italiano sonno e scompenso) study**
C. Lombardi, A. Faini, A. Giuliano, M. La Rovere, R. Ferri, B. Guarnieri, W Serra, P. Mattaliano, L. Parrino, A. Agostoni, F. Proveni, M. Puligheddu, G. Mercurio, F. Bellocci, M. Correale, P. Perrone. R. Raimondo, R. Calabrò. R. La Gioia, G. Parati
Abstract book 22° European Meeting on Hypertension, Journal of Hypertension, Oral Presentation ESH 2012,London.
- **Berlin questionnaire performance as a screening tool for obstructive sleep apnea in the hypertensive population**
E Lisi, C. Lombardi, A. Faini, LM. Lonati, S. Salerno, P. Mattaliano, F. Gregorini, V. Giuli, A. Giuliano, G. Parati
EUROPEAN HEART JOURNAL, vol. 33, p. 620, ISSN: 0195-668X

- **Apnee Ostruttive Notturme in pazienti con ictus ischemico acuto e relazione con ora di esordio dell'ictus**
Mattaliano, A. Faini, D. Sangalli, C. Lombardi, B. Corrà, L. Adobbati, V. Silani, G. Parati. Abstract book of XXII Congress of Italian Association of Sleep Medicine (AIMS), Parma, 21-24 ottobre 2012.P.

- Apnee ostruttive nel sonno ed ipertensione arteriosa: impatto sulla funzione diastolica del ventricolo sinistro**
Abstract book of XXII Congress of Italian Association of Sleep Medicine (AIMS), Parma, 21-24 ottobre 2012.E. Lisi, C. Lombardi, A. Faini, L.M. Lonati, S. Salerno, P. Mattaliano, F. Gregorini, V. Giuli, A. Giuliano, M. Revera, G. Branzi, G. Parati

- **Acetazolamide e respiro periodico in alta quota (Studio highcare).** C. Lombardi, A. Faini, P. Meriggi, S. Caravita, P. Mattaliano, G. Bilo, M. Revera, F. Gregorini, E. Lisi, S. Salerno, P. Castiglioni, G. Mancina, P. Agostoni, G. Parati XXX congresso nazionale SIIA Roma 2012
- **Apnee ostruttive nel sonno ed ipertensione arteriosa: quali effetti sulla funzione diastolica ventricolare sinistra?**
E. Lisi, C. Lombardi, A. Faini, L.M. Lonati, G. Bilo, S. Salerno, P. Mattaliano, F. Gregorini, V. Giuli, A. Giuliano, M. Revera, G. Branzi, G. Parati. XXX congresso nazionale SIIA Roma e 74° congresso nazionale SIC 2013
- **Effects of acetazolamide on periodic breathing at high altitude. Data from the highcare alps project.** C. Lombardi, A. Faini, P. Agostoni, P. Meriggi, S. Caravita, P. Mattaliano, G. Bilo, M. Revera, F. Gregorini, P. Salvi, E. Lisi, A. Giuliano, M. Di Rienzo, G. Mancina, G. Parati *XXIII ESH 2013 Milan-ITALY*
- **Effects of slow breathing training on respiratory pattern, left ventricular function, pulmonary pressure and functional capacity in patients with chronic heart failure and pulmonary hypertension.**G. Malfatto, S. Salerno, e. lisi, C. lombardi, V. Giuli, A. Giglio, P. Mattaliano, F. Ciambellotti, G. Branzi, K. Styczkiewicz, K. Kawecka-Jaszcz, G. Parati. 74° congresso nazionale SIC 2013

PUBBLICAZIONI

- **Sleep-wake disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis**
D. Lo Coco, R. Spataro, P. Mattaliano e V. La Bella
J Neurol Neurosurg Psychiatry, doi: 10.1136/jnnp.2010.228007

- **Sleep and cardiac disorders.** Lombardi C., Mattaliano P., Parati G. In Gilman S, editor. MedLink Neurology. San Diego: MedLink Corporation. Available at WWW.medlink.com. 2013
- **Glucose tolerance and weight loss in obese women with obstructive sleep apnea.** Gilardini L, Lombardi C, Redaelli G, Vallone L, Faini A, Mattaliano P, Parati G, Invitti C. PLoS One. 2013 Apr 17;8(4):e61382.