- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:22:01

RASSEGNA

Legami fisiopatologici tra sindrome delle apnee ostruttive notturne e sindrome metabolica

Giacomo Mugnai

Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Key words:
Metabolic syndrome; Obstructive sleep apnea.

Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic disease characterized by repetitive partial or complete closure of the upper airway during sleep. OSA tends to be associated with components of metabolic syndrome sharing a common ground of metabolic changes with metabolic syndrome itself. Recent studies showed that subjects with OSA were 6-9 times more likely to have metabolic syndrome than subjects without OSA. Intermittent hypoxia and sleep fragmentation in OSA can initiate intermediary mechanisms (oxidative stress, neurohumoral changes, inflammation) leading to the components of metabolic syndrome. OSA has been suggested to be a novel risk factor, inside the metabolic syndrome, contributing to increased cardiovascular risk. Several studies report that continuous positive airway pressure (CPAP) treatment can reverse pathophysiological changes in OSA, increasing insulin sensitivity and reducing blood pressure. Recent evidences show that CPAP treatment reduces the risk of cardiovascular events and mortality in subjects with OSA. Some subjects with metabolic syndrome can be affected by undiagnosed OSA: CPAP treatment could significantly reduce cardiovascular risk in this subgroup of patients.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (6): 453-459)

© 2010 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 28 aprile 2009; nuova stesura il 20 luglio 2009; accettato il 27 agosto 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Giacomo Mugnai

Via Costa del Molino, 2
52048 Monte San Savino (AR)
E-mail: mugnai.giacomo@gmail.com

Introduzione

La sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSA) è caratterizzata da reiterate ostruzioni delle vie aeree durante il sonno associate a riduzione della saturazione arteriosa di ossigeno e a frammentazione del sonno. Si stima approssimativamente che 1 adulto su 5 sia affetto almeno da OSA lieve e che circa 1 adulto su 15 sia affetto da OSA moderata/severa[1]. La prevalenza del disturbo aumenta con l'avanzare dell'età, raggiunge un *plateau* dopo i 65 anni e ha una maggiore incidenza nel sesso maschile (rapporto maschi/femmine di 2-3:1)[1]. L'eziopatogenesi dell'OSA riconosce svariati fattori (genetici, antropometrici, farmacologici, anatomici) ma quello di gran lunga più importante è l'obesità (soprattutto di tipo viscerale). I precisi meccanismi attraverso cui l'obesità aumenta il rischio di OSA sono da chiarire; tuttavia, la deposizione di grasso nelle vie aeree superiori e la depressione della risposta neuromuscolare agli eventi ostruttivi sono i meccanismi probabilmente implicati nella patogenesi di questo disturbo. L'indice apnea/ipopnea (AHI) è il parametro correntemente utilizzato per valutare il grado di severità dell'OSA: un AHI compreso tra 5 e 15 eventi/h definisce un'OSA lieve, un AHI tra 15 e 30 eventi/h un'OSA moderata e un AHI >30 eventi/h un'OSA severa.

Recentemente è sorto un grande interesse attorno alle interazioni tra questa patologia e la disfunzione metabolica. In particolare, è stato notato che i soggetti con OSA hanno un'aumentata prevalenza sia della sindrome metabolica (SM) che delle sue singole componenti[2]. L'associazione dell'OSA con tutti questi fattori suggerisce che anch'esso potrebbe far parte della SM configurando una nuova sindrome (in passato definita "sindrome Z")[3]. Questa rassegna si propone di indagare le evidenze epidemiologiche e fisiopatologiche che legano le due sindromi e di approfondire il ruolo dell'OSA nel causare e nel perpetuare, in maniera indipendente, i fattori di rischio presenti nella SM. La dimostrazione che la terapia con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) ha effetti benefici sul metabolismo glucidico può portare a vaste implicazioni in ambito clinico-prognostico, dal momento che è stata riportata un'alta prevalenza dell'OSA nella popolazione dei diabetici (23%)[4] e che ci si attende un'alta prevalenza della stessa nei pazienti con SM.

La ricerca delle fonti è stata eseguita consultando il database di Medline usando i seguenti termini: *obstructive sleep apnea, metabolic syndrome, insulin resistance, inflammation, endothelial dysfunction, leptin resistance, increased coagulation, hypertension, obesity, dyslipidemia, continuous positive airway pressure*.

La sindrome metabolica

La SM è definita da un insieme di disturbi metabolici che correlano con un aumentato rischio di eventi cardiocerebrovascolari[5]. È largamente condiviso che le componenti della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:22:01

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSA) è associata in maniera significativa alla sindrome metabolica e a ciascuna delle sue componenti. Numerose alterazioni fisiopatologiche sono presenti in entrambe le patologie: l'insulino-resistenza, l'infiammazione, la disfunzione endoteliale, lo stato pro-trombotico e l'iperleptinemia. Gli studi hanno rilevato che i soggetti con OSA hanno un rischio 6-9 volte maggiore di avere sindrome metabolica rispetto agli individui senza OSA. È stato inoltre dimostrato che l'OSA rappresenta un fattore di rischio per l'ipertensione, indipendentemente dall'obesità.

Questioni aperte. Sebbene non siano stati individuati i precisi meccanismi responsabili, gli studi indicano che esiste un'associazione causale tra OSA e sindrome metabolica. Si suppone che le ipossiemie intermittenti e la frammentazione del sonno inducano alterazioni fisiopatologiche intermedie che si perpetuano tra di loro, automantenendosi e dando vita a un progressivo danno cardiometabolico. È inoltre controverso se il trattamento con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) nei pazienti con OSA e sindrome metabolica arrechi beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare in quanto ci sono scarsissimi dati a nostra disposizione.

Le ipotesi. I risultati degli studi suggeriscono che l'OSA possa essere una causa di sindrome metabolica e che, per la sua aggregazione e interazione con i componenti della sindrome, possa essere considerata come un'ulteriore componente. Poiché alcuni studi hanno associato l'OSA all'insulino-resistenza in maniera causale, è stato ipotizzato che la stessa resistenza insulinica possa essere un anello di congiunzione tra le due sindromi. Anche lo stato pro-infiammatorio presente nell'OSA è ritenuto un fattore molto importante nella progressione del danno metabolico e cardiovascolare. Dal momento che il trattamento con CPAP si è rivelato efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare e le singole alterazioni fisiopatologiche nei soggetti con OSA, si suppone che la terapia con CPAP potrebbe dare discreti benefici nei soggetti con sindrome metabolica e concomitante OSA.

SM sono l'obesità, l'insulino-resistenza, l'ipertensione e la dislipidemia. Il National Cholesterol Education Program (NCEP) ha elaborato una serie di criteri diagnostici, raccolti nell'Adult Treatment Panel III (ATP III), per la diagnosi di SM (Tabella 1)[6]. Più recentemente anche l'International Diabetes Federation ha pubblicato i suoi criteri di definizione della sindrome (Tabella 2)[7]. In Italia è stata riportata una prevalenza di SM (secondo i criteri NCEP-ATP III) del 22.3% negli uomini e del 27.2% nelle donne (in una popolazione ≥20 anni)[8]. Un recente studio ha invece reclutato 1044 soggetti di età ≥65 anni e ha riportato una prevalenza di SM (secondo NCEP-ATP III) del 31%[9].

Tabella 1. Criteri diagnostici secondo l'Adult Treatment Panel III[6].

Almeno tre dei seguenti:
- Glicemia a digiuno ≥6.1 mmol/l (110 mg/dl)
- Circonferenza di vita ≥102 cm (M); ≥88 cm (F)
- Trigliceridemia ≥1.7 mmol/l (150 mg/dl)
- Colesterolo HDL <1036 mmol/l (40 mg/dl) (M); <1295 mmol/l (50 mg/dl) (F)
- Pressione arteriosa ≥130/85 mmHg

Tabella 2. Criteri diagnostici secondo l'International Diabetes Federation[7].

Circonferenza vita specifica per popolazione [≥94 cm (M) e ≥80 cm (F) in Europa occidentale] + due dei seguenti criteri:
- Trigliceridemia ≥1.7 mmol/l (150 mg/dl) oppure in terapia per ipertrigliceridemia
- Colesterolo HDL <1.03 mmol/l (40 mg/dl) (M) e <1.29 mmol/l (50 mg/dl) (F) oppure in terapia per ipercolesterolemia
- Ipertensione arteriosa ≥130/85 mmHg oppure in terapia antipertensiva
- Glicemia >100 mg/dl

Sindrome delle apnee ostruttive notturne e rischio cardiovascolare

I soggetti con OSA hanno una maggiore prevalenza di malattie cardiovascolari rispetto ai non OSA (Tabella 3). Un recente studio dal follow-up di 10 anni ha mostrato che i pazienti con OSA severo avevano un'incrementata incidenza di eventi cardiovascolari fatali (morte per infarto miocardico o per ictus) e non fatali (infarto miocardico e ictus non fatali, bypass aortocoronarici, angiografia coronarica) rispetto ai soggetti sani (odds ratio rispettivamente 2.87 e 3.17). Lo studio riportava anche un effetto benefico della CPAP in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari sia fatali che non fatali[10].

Tabella 3. Sindrome delle apnee ostruttive notturne e patologie cardiocerebrovascolari associate.

Ipertensione arteriosa sistemica
Ischemia miocardica
Malattia coronarica
Depressione del tratto ST durante il sonno
Scompenso cardiaco congestizio
Aritmie
Pause sinusali
Blocco atrioventricolare
Extrasistoli e tachicardie ventricolari
Fibrillazione atriale
Morte cardiaca improvvisa
Ictus

Meccanismi implicati nella correlazione tra sindrome delle apnee ostruttive notturne e sindrome metabolica

C'è una crescente evidenza clinica e sperimentale per un contributo indipendente dell'OSA allo sviluppo di disordini metabolici e di SM. In uno studio caso-controllo condotto in una clinica del sonno, che confrontava 61 pazienti con OSA e 43 controlli senza OSA, Coughlin et al.[2] riportarono che l'OSA era indipendentemente associata a un'aumentata prevalenza di SM (odds ratio 9.1, p <0.0001) e alla maggior parte dei parametri metabolici individuali. Gruber et al.[11] similmente hanno trovato che i soggetti con OSA avevano un rischio 6 volte più alto di sviluppare SM rispetto ai controlli sani (p <0.001). Il legame tra OSA e SM è probabilmente sostenuto da fattori che agiscono di con-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:22:01

certo nell'instaurare la disfunzione metabolica; si suppone, tuttavia, che un ruolo chiave sia svolto dalle alterazioni del metabolismo glucidico e dall'infiammazione.

Insulino-resistenza

Poiché alcuni studi hanno messo in evidenza un'associazione tra OSA e insulino-resistenza di tipo causale e indipendente dall'obesità[2,12,13], è stato suggerito che la resistenza insulinica possa rappresentare un anello di congiunzione tra le due sindromi (Figura 1). Si ritiene che l'ipossiemia cronica intermittente e la perdita del sonno mettano in moto meccanismi intermedi (iperattività simpatica, disregolazione ipotalamo-ipofisaria e infiammazione) che conducono all'alterazione del metabolismo glucidico. L'iperattività ipotalamo-ipofisaria, in particolare, è stata riportata sia in condizioni di ipossiemia cronica sia nell'OSA; inoltre, soggetti sani esposti a ipossia ipobarica da alta quota presentano alterazioni del metabolismo glucidico (iperinsulinemia e resistenza insulinica) che rimangono elevate per 1 settimana ma che migliorano con l'adattamento nel tempo alle basse pressioni di ossigeno[14]. L'insulino-resistenza è poi probabilmente in grado di produrre e mantenere le alterazioni fisiopatologiche della SM[15]. Iiyori et al.[16] hanno dimostrato che topi magri esposti a ipossia intermittente (raggiungendo un nadir di frazione inspiratoria di ossigeno 5-6% a 60 cicli/h per 9h) sviluppavano insulino-resistenza (dimostrata mediante *clamp* euglicemico iperinsulinemico) rispetto ai controlli. Da numerosi studi è emerso che la limitazione del sonno è un fattore di rischio per l'insulino-resistenza e l'alterata tolleranza al glucosio, indipendentemente dall'obesità[17]. Lo stato pro-infiammatorio e l'iperattività simpatica (mediante il rilascio di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo) possono anch'essi portare a un aumento della resistenza all'insulina[18].

Infiammazione

L'infiammazione potrebbe essere un terreno comune tra OSA, SM e patologie cardiovascolari: elevati livelli di citochine (interleuchina-6 e fattore di necrosi tumorale-α), di proteina C-reattiva e di molecole di adesione leucocitaria sono state riscontrate sia nei soggetti con OSA sia in quelli con SM[19]. In particolare, gli incrementi della proteina C-reattiva e delle molecole di adesione sono associati anche a un incremento del rischio cardiovascolare[20,21]. Ryan et al.[22] hanno inoltre riportato che l'ipossia intermittente e la successiva riossigenazione determinano *in vitro* l'attivazione della trascrizione del gene che codifica per il fattore nucleare κB (NF-κB) (coinvolto nella patogenesi della SM e dell'aterosclerosi[23]); al contrario, non viene attivato il fattore 1-β indotto dall'ipossia che è responsabile della risposta adattatoria. Avendo altri studi rilevato elevati livelli di fattore di necrosi tumorale-α ma non di eritropoietina, è stato suggerito che l'ipossia intermittente presente nell'OSA attivi selettivamente determinati pattern infiammatori.

Disfunzione endoteliale

L'ipossiemia, lo stress ossidativo, l'infiammazione sistemica sono probabilmente implicati nella patogenesi della disfunzione endoteliale nei soggetti con OSA. Il suo ruolo nell'associazione tra OSA e SM deve essere chiarito; essa potrebbe tuttavia rivestire un ruolo primario in quanto è presente in entrambe le condizioni[24,25] ed è coinvolta nella patogenesi di ipertensione, malattia coronarica e cerebrovascolare[25].

Stato pro-trombotico

Studi recenti hanno messo in evidenza un aumento dei fattori pro-coagulanti sia nei soggetti con OSA[26] sia in quelli con SM[27]. In particolare, è stato ritrovato un aumento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 e del fibrinogeno.

Iperleptinemia

La leptina è un ormone prodotto dagli adipociti, fondamentale nella regolazione del peso e avente azione sop-

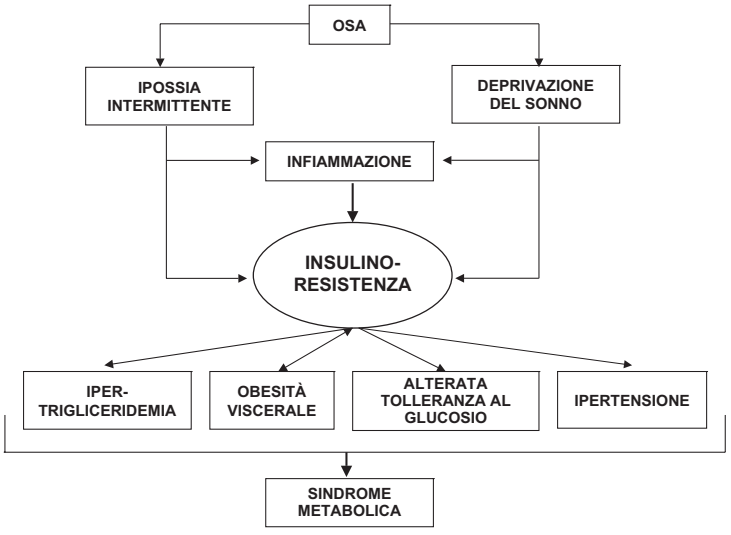

Figura 1. *Possibile ruolo dell'insulino-resistenza nel legame tra sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSA) e sindrome metabolica. Nell'OSA le ipossiemie intermittenti notturne e la deprivazione di sonno sono in grado di innescare uno stato di insulino-resistenza sia direttamente sia indirettamente attraverso l'incremento delle citochine pro-infiammatorie. L'insulino-resistenza a sua volta può rappresentare il meccanismo che avvia e mantiene la cascata di alterazioni fisiopatologiche proprie della sindrome metabolica in quanto si associa ad alterata tolleranza al glucosio, ipertensione, obesità viscerale e ipertrigliceridemia.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:22:01

pressiva dell'appetito a livello ipotalamico[28]. Poiché i pazienti affetti da OSA hanno livelli plasmatici di leptina più alti del 50% rispetto ai controlli sani similmente obesi, è stato ipotizzato che nell'OSA sia presente uno stato di leptino-resistenza[29]. Una possibile causa dell'iperleptinemia nei pazienti con OSA è l'iperattività simpatica che, mediante *down-regulation* dei recettori β3 adipocitari, determina una riduzione della fisiologica inibizione della secrezione leptinica[29].

Anche la SM presenta alti livelli di questo ormone[5]. Uno studio recente, dal follow-up di 8 anni, ha riportato che i livelli plasmatici di leptina in condizioni basali erano predittori per lo sviluppo di SM[30]. L'iperleptinemia presente nell'OSA potrebbe quindi rappresentare un meccanismo di progressione verso la SM.

Analisi delle singole componenti

Gli studi riportano che nei pazienti con OSA c'è un'alta prevalenza di ipertensione, dislipidemia, alterato metabolismo glucidico e obesità. Tuttavia, è stata dimostrata solamente per l'ipertensione un'associazione "indipendente" con l'OSA. Attualmente, molti studi indagano se l'OSA abbia o meno un ruolo causale nei confronti di questi fattori e attraverso quali meccanismi tale disturbo inneschi il danno metabolico.

Ipertensione arteriosa

L'OSA è un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione e il suo grado di severità correla direttamente con la probabilità di sviluppare l'ipertensione stessa[31]. La patogenesi dell'ipertensione nei pazienti con OSA è multifattoriale: iperattività del sistema renina-angiotensina-aldosterone[32], iperattività simpatica, disfunzione barocettoriale ed endoteliale sono i meccanismi probabilmente implicati[33]. L'ipertensione associata all'OSA è tipicamente refrattaria alle terapie farmacologiche antipertensive e ha un profilo *non-dipper* (non presenta il fisiologico decremento durante il periodo notturno). La CPAP è efficace nel ridurre i livelli pressori dei soggetti con OSA severa/sintomatica[34], ma ci sono controversie riguardo alla sua efficacia nell'OSA asintomatica[35].

Alterata tolleranza glucidica

Numerosi studi cross-sezionali hanno riportato una stretta associazione tra OSA e ridotta tolleranza glucidica. Lo Sleep Heart Health Study[36] ha rilevato, su un campione di 2656 soggetti, che la severità dell'OSA (espressa con AHI e desaturazioni di ossigeno) era indipendentemente associata sia alla glicemia a digiuno sia alla glicemia dopo 2h dal carico orale di glucosio. Makino et al.[12] hanno mostrato in 213 pazienti un'associazione indipendente tra la severità dell'OSA e l'insulino-resistenza. Vgontzas et al.[13] hanno riportato che i livelli di glicemia a digiuno erano significativamente maggiori nei pazienti con OSA rispetto ai controlli obesi (rispettivamente 106.2 vs 85.4 mg/dl; $p < 0.01$) e così pure i livelli di insulinemia media (25.7 vs 14.6 mU/L; $p < 0.05$).

Obesità

Diversi studi cross-sezionali hanno trovato una consistente associazione tra l'aumento del peso e il rischio di OSA. Nello studio su 690 soggetti della coorte del Wisconsin, un aumento del 10% del peso era associato ad un incremento di 6 volte dell'odds ratio per lo sviluppo di OSA[37]. Nello stesso studio, una riduzione del 10% del peso prediceva una riduzione del 26% del valore di AHI[37]. Recenti studi indicano che l'obesità di tipo viscerale determini una maggiore predisposizione all'OSA[13]. I meccanismi precisi attraverso cui l'obesità aumenta il rischio di OSA sono ancora completamente da chiarire ma si suppone che la deposizione di grasso nelle vie aeree superiori e l'alterazione funzionale delle vie aeree stesse siano i meccanismi probabilmente implicati nella patogenesi dell'OSA nei soggetti obesi.

Anche l'OSA può tuttavia predisporre all'obesità. I pazienti in cui viene posta la diagnosi di OSA, infatti, hanno generalmente una storia di aumento di peso nel periodo precedente alla diagnosi[38]. La sonnolenza diurna e la riduzione dell'attività fisica unitamente all'iperleptinemia sono i meccanismi probabilmente implicati nell'aumento di peso nell'OSA. Come detto in precedenza, l'OSA è ritenuta una condizione di potenziata resistenza alla leptina, in cui vengono soppressi i fisiologici effetti di "riduzione del peso" della leptina: ciò predisporrebbe quindi ad un incremento del peso e ad un peggioramento ulteriore dell'OSA. Sembra, quindi, che la reciproca interazione tra obesità e OSA inneschi un circolo vizioso in cui entrambe rafforzano vicendevolmente la loro progressione e la loro severità.

È stato inoltre riportato che sia i soggetti con OSA sia i soggetti obesi presentano un'alterazione dell'asse ormone della crescita/fattore di crescita simil-insulinico (GH/IGF-1) che consiste in una riduzione della secrezione spontanea di GH. In uno studio condotto su 13 pazienti con OSA, 15 obesi e 10 controlli normali è stato rilevato che gli individui con OSA avevano una ridotta risposta del GH al test con GHRH (1 μg/kg e.v.) + arginina (30 g e.v.) sia rispetto al gruppo degli obesi ($p < 0.05$) sia rispetto ai controlli sani ($p < 0.001$); inoltre, i soggetti con OSA presentavano ridotti livelli basali di IGF-1 rispetto al gruppo degli obesi ($p < 0.05$) e rispetto ai controlli sani ($p < 0.001$) e tali livelli di IGF-1 negli OSA non si modificavano significativamente dopo stimolazione con GH ricombinante umano a basse dosi (5 μg/kg/die s.c. per 4 giorni)[39]. Lo studio dimostrava quindi che i pazienti con OSA avevano una secrezione di GH (dopo stimolazione) significativamente ridotta rispetto agli obesi e una ridotta sensibilità periferica al GH; tali alterazioni non possono essere ricondotte solamente all'obesità ed è stato quindi suggerito che le ipossie intermittenti croniche presenti nell'OSA possano generare le suddette alterazioni ormonali.

Dislipidemia

Gli studi hanno riportato alterazioni del metabolismo lipidico nei soggetti con OSA; sono però necessari studi mirati per comprendere se questa associazione sia causale e indipendente da altri fattori (soprattutto l'obesità). Coughlin et al.[2] hanno osservato, nel gruppo di pazienti con OSA, più bassi livelli di colesterolo HDL ($p < 0.0001$), un incrementato rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL ($p = 0.0001$) e più alti livelli di trigliceridi ($p = 0.021$) rispetto ai soggetti senza OSA. È stata inoltre ipotizzata un'alterazione del colesterolo HDL non solo a livello quantitativo ma anche qualitativo. Infatti, in uno studio recente condotto su 128 pazienti con OSA e 82 controlli, i pazienti con OSA

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:22:01

presentavano una maggiore disfunzione del lipoproteine HDL (definita come l'abilità delle HDL di inibire l'ossidazione *ex vivo* delle LDL) e un aumento dei livelli circolanti di LDL ossidate[40].

Effetti della terapia con pressione positiva continua delle vie aeree sul metabolismo glucidico

Gli studi che hanno indagato gli effetti della CPAP sul metabolismo del glucosio e sull'insulino-resistenza hanno dato risultati conflittuali (Tabella 4)[41-49].

Harsch et al.[41] hanno riportato che la CPAP (alla media di 5.2h per notte) migliorava l'insulino-sensibilità (ISI: 5.75 μmol/kg·min al basale e 7.54 μmol/kg·min dopo CPAP; p = 0.001) negli OSA dopo 3 mesi di follow-up in 40 pazienti con OSA e non diabetici. Anche i risultati di Babu et al.[42] vanno in questa direzione: la terapia con CPAP per 3 mesi riduceva i livelli di emoglobina glicosilata (8.3% al basale e 7.9% dopo CPAP; p = 0.06) e di glicemia postprandiale (148 mg/dl al basale e 83 mg/dl dopo CPAP; p = 0.003) in 25 pazienti con OSA, diabetici e severamente obesi. In quest'ultimo studio la riduzione dei valori di emoglobina glicosilata era significativamente correlata con il numero dei giorni di terapia CPAP nei soggetti che avevano una compliance >4h per notte. Inoltre, uno studio recente ha riportato che il trattamento con CPAP ≥4h per notte e per un follow-up di 8 settimane riduceva la glicemia a digiuno (122 mg/dl al basale e 101 mg/dl dopo CPAP; p = 0.06) e l'insulinemia (15.4 mU/l al basale e 11.8 mU/l dopo CPAP; p = 0.09) e migliorava pure i profili lipidici di 32 soggetti con OSA severa e SM[43].

Tali risultati sono stati tuttavia messi in discussione dal solo studio controllato randomizzato in doppio cieco. In questo lavoro West et al.[44] hanno diviso in due gruppi 42 individui con diabete mellito di tipo II e OSA di recente diagnosi e quindi hanno sottoposto il primo gruppo (n = 20) a CPAP terapeutica e il secondo gruppo (n = 22) a una CPAP-placebo; dopo un follow-up di 3 mesi e un periodo medio di CPAP terapeutica di 3.6h per notte, il controllo glicemico e l'insulino-resistenza non mutavano significativamente in entrambi i gruppi. Coughlin et al.[45] selezionarono invece 34 soggetti obesi con OSA senza comorbilità cardiovascolari, dei quali 27 avevano SM (secondo i criteri NCEP-ATP III), e riportarono che dopo 6 settimane di trattamento con CPAP (alla media di 3.9h per notte) non c'erano miglioramenti né per l'insulino-resistenza né per i profili lipidici.

La conflittualità di questi risultati è probabilmente legata sia alla durata dei vari follow-up degli studi sia alla durata del trattamento per ogni notte e alla compliance dei pazienti. I risultati negativi possono essere dovuti, almeno in parte, alla bassa compliance nel gruppo di trattamento: la media di CPAP notturna era soltanto 3.6h nello studio di West et al.[44] e 3.9h nello studio di Coughlin et al.[45]. Le maggiori evidenze indicano che i sintomi principali di sonnolenza diurna vengono normalizzati soltanto con una terapia di almeno 4h per notte di CPAP, che è la soglia raccomandata dalla maggior parte delle linee guida. La maggior parte di questi studi sono inoltre condotti su piccoli campioni di pazienti e ciò ne limita la potenza statistica. È stato inoltre ipotizzato che in molti pazienti con OSA presente da molti anni si instaurino modificazioni irreversibili sia a livello metabolico sia a livello di grasso corporeo tali che la CPAP non abbia più efficacia; tale ipotesi è tuttavia da verificare con studi successivi. Sono quindi necessari ulteriori studi su campioni più numerosi, con una durata sufficiente del follow-up e della terapia notturna con CPAP, che permettano di chiarire gli effetti della CPAP stessa sul metabolismo glucidico.

Tabella 4. Studi che indagano gli effetti della pressione positiva continua delle vie aeree sul metabolismo glucidico.

Studio	Durata della terapia	Popolazione in esame	Metodo di misurazione	Risultati
Harsch et al.[41]	3 mesi	40 pazienti con OSA moderata/severa e senza DMT2	Clamp euglicemico iperinsulinemico	Miglioramento dell'insulino-sensibilità sia dopo 2 giorni sia dopo 3 mesi
Babu et al.[42]	3 mesi	25 pazienti con OSA, DMT2 e obesi	Misurazione dell'HbA1c e del glucosio interstiziale delle 72h	Riduzione dell'HbA1c e miglioramento della glicemia postprandiale
Dorkova et al.[43]	8 settimane	32 pazienti con OSA severa e SM	HOMA	Miglioramento dell'insulino-sensibilità
West et al.[44]	3 mesi	42 pazienti con OSA	HbA1c, HOMA e clamp euglicemico iperinsulinemico	Nessuna modificazione dell'HbA1c o dell'insulino-sensibilità (CPAP terapeutica comparata alla finta CPAP)
Coughlin et al.[45]	6 settimane	34 pazienti OSA e obesi	HOMA	Nessuna modificazione dell'insulino-sensibilità (CPAP terapeutica comparata alla finta CPAP)
Brooks et al.[46]	4 mesi	10 pazienti con OSA, DMT2 e obesi	Clamp euglicemico iperinsulinemico	Miglioramento dell'insulino-sensibilità
Hassaballa et al.[47]	3-4 mesi	38 pazienti con OSA e DMT2	HbA1c	Lieve riduzione dell'HbA1c
Saarlainen et al.[48]	3 mesi	7 pazienti con OSA	Clamp euglicemico iperinsulinemico	Nessun miglioramento dell'insulino-sensibilità
Smurra et al.[49]	2 mesi	16 pazienti con OSA	Clamp euglicemico iperinsulinemico e OGTT	Nessuna modificazione dell'insulino-sensibilità e della tolleranza al glucosio

CPAP = pressione positiva continua delle vie aeree; DMT2 = diabete mellito di tipo II; HbA1c = emoglobina glicosilata; HOMA = misurazione con modello omeostatico; OGTT = test di tolleranza al carico orale di glucosio; OSA = apnee ostruttive notturne; SM = sindrome metabolica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:22:01

Conclusioni

L'OSA si associa a tutte le componenti della SM e condivide con quest'ultima molte alterazioni metaboliche. È tuttora oggetto di studi se l'OSA sia in grado di mettere in moto la catena di eventi fisiopatologici che perpetuano la SM, in maniera indipendente da fattori confondenti. Evidenze crescenti mettono sempre più in luce un rapporto causale tra l'OSA e gli elementi della SM: numerosi studi hanno infatti dimostrato un'associazione indipendente dell'OSA con l'ipertensione arteriosa e con l'insulino-resistenza. È stato ipotizzato che l'OSA, per la sua aggregazione e interazione con i componenti della SM, possa essere considerata un'ulteriore componente della sindrome.

Ulteriori studi dovranno chiarire se la CPAP può portare un beneficio, in termini di rischio cardiovascolare, nei soggetti con OSA e SM. Riconoscere l'OSA come possibile causa di SM o come una delle sue componenti potrebbe avere grandi implicazioni in futuro: diagnosticare e trattare l'OSA nei soggetti con SM potrebbe infatti avere un notevole beneficio prognostico.

Riassunto

La sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSA) è caratterizzata da reiterate ostruzioni complete o parziali delle vie aeree superiori durante il sonno. L'OSA tende ad associarsi alle componenti della sindrome metabolica e condivide con quest'ultima un terreno comune di alterazioni metaboliche. Recenti studi hanno mostrato che i pazienti con OSA hanno una prevalenza da 6 a 9 volte superiore di sindrome metabolica rispetto ai controlli. Le ipossiemie intermittenti e la frammentazione del sonno prodotte dall'OSA sono in grado di innescare meccanismi intermedi (stress ossidativo, alterazioni neuroumorali, infiammazione) che conducono alle componenti della sindrome metabolica. È stato ipotizzato che l'OSA possa costituire un nuovo fattore di rischio all'interno della sindrome metabolica e quindi contribuire ad un incrementato rischio cardiovascolare. Numerosi studi riportano che il trattamento con la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) è in grado di far regredire le alterazioni fisiopatologiche dell'OSA, aumentando l'insulino-sensibilità e riducendo i valori pressori. Recenti evidenze indicano che negli individui con OSA il trattamento con CPAP riduce il rischio di eventi e di mortalità cardiovascolari. Una parte dei soggetti con sindrome metabolica può essere affetta da OSA non diagnosticato: in questo gruppo di pazienti la CPAP potrebbe ridurre significativamente il rischio cardiovascolare.

Parole chiave: Sindrome delle apnee ostruttive; Sindrome metabolica.

Ringraziamenti

Si ringrazia la dr.ssa Anna Stanizzi per la preziosa collaborazione in fase di revisione.

Bibliografia

1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1217-39.
2. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. Eur Heart J 2004; 25: 735-41.
3. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. Thorax 1998; 53 (Suppl 3): S25-S28.
4. Idris I, Hall AP, O'Reilly J, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with type 2 diabetes: aetiology and implications for clinical care. Diabetes Obes Metab 2009; 11: 733-41.
5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-28.
6. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. Lancet 2005; 366: 1059-62.
8. Magi L, Stramenga C, Morosini P; Gruppo di Studio SIMAP. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults. Findings from the SIMAP study. Recenti Prog Med 2005; 96: 280-3.
9. Zuliani G, Volpato S, Galvani M, et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: the role of central obesity data from the InChianti study. Atherosclerosis 2009; 203: 626-32.
10. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365: 1046-53.
11. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. Cardiovasc Diabetol 2006; 5: 22.
12. Makino S, Handa H, Suzukawa K, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64: 12-9.
13. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1151-8.
14. Larsen JJ, Hansen JM, Olsen NV, Galbo H, Dela F. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men. J Physiol 1997; 504 (Pt 1): 241-9.
15. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. Circulation 2002; 106: 286-8.
16. Iiyori N, Alonso LC, Li J, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 851-7.
17. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 1999; 354: 1435-9.
18. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. Exp Physiol 2007; 92: 67-78.
19. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 207-17.
20. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham risk scores. Circulation 2004; 109: 1955-9.
21. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. Am J Med 1999; 107: 85-97.
22. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. Circulation 2005; 112: 2660-7.
23. Williams A, Scharf SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation: is NF-κB the key? Sleep Breath 2007; 11: 69-76.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:22:01

24. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. Circulation 2008; 117: 2270-8.
25. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? Circulation 2002; 106: 640-2.
26. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2039-42.
27. Von Kanel R, Loredo JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Dimsdale JE. Elevated plasminogen activator inhibitor 1 in sleep apnea and its relation to the metabolic syndrome: an investigation in 2 different study samples. Metabolism 2007; 56: 969-76.
28. Auwerx J, Staels B. Leptin. Lancet 1998; 351: 737-42.
29. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H234-H237.
30. Galletti F, Barbato A, Versiero M, et al. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. J Hypertens 2007; 25: 1671-7.
31. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342: 1378-84.
32. Fletcher EC, Orolinova N, Bader M. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. J Appl Physiol 2002; 92: 627-33.
33. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. JAMA 2003; 290: 1906-14.
34. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003; 107: 68-73.
35. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. Eur Respir J 2006; 27: 1229-35.
36. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 2004; 160: 521-30.
37. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA 2000; 284: 3015-21.
38. Phillips BG, Hisel TM, Kato M, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. J Hypertens 1999; 17: 1297-300.
39. Gianotti L, Pivetti S, Lanfranco F, et al. Concomitant impairment of growth hormone secretion and peripheral sensitivity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5052-7.
40. Tan KC, Chow WS, Lam JC, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. Atherosclerosis 2006; 184: 377-82.
41. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 156-62.
42. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. Arch Intern Med 2005; 165: 447-52.
43. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. Chest 2008; 134: 686-92.
44. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. The effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. Thorax 2007; 62: 969-74.
45. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese men with OSA. Eur Respir J 2007; 29: 720-7.
46. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1681-5.
47. Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2005; 9: 176-80.
48. Saarlainen S, Lahtela J, Kallonen E. Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin. J Sleep Res 1997; 6: 146-7.
49. Smurra M, Philip P, Taillard J, Guilleminault C, Bioulac B, Gin H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. Sleep Med 2001; 2: 207-13.