

Le implicazioni cardiovascolari delle apnee nel sonno. Una patologia misconosciuta dal cardiologo

Stefano Marchesi

Raggruppamento di Riabilitazione Cardiologica
Casa di Cura Eremo - Arco (TN)

Riassunto

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è una patologia di frequente riscontro nella popolazione adulta. Si caratterizza per eccessiva sonnolenza diurna dovuta a frammentazione del sonno, ma è anche causa indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare, essendo spesso complicata da ipertensione arteriosa, coronaropatie, aterosclerosi ed ictus cerebrale. La presenza in circolo di elevati tassi di sostanze pro-infiammatorie, quali proteina C-reattiva, leptina, interleuchina-6, tumor necrosis factor- α , radicali liberi dell'ossigeno, molecole di adesione può spiegare la particolare tendenza dei soggetti affetti da OSAS a sviluppare malattie cardiovascolari.

Il respiro periodico di Cheyne-Stokes, caratterizzato da sequenze di apnee centrali, ha un'elevata prevalenza fra i pazienti con scompenso cardiaco rispetto alla popolazione generale. Le conseguenze dell'apnea centrale sono di natura sia meccanica che chimica, intervengono sull'equilibrio del sistema nervoso autonomo e contribuiscono a peggiorare la prognosi dello scompenso cardiaco.

Summary

Obstructive sleep apnea (OSA) syndrome is a common health problem affecting the adult population. It is characterized by sleep fragmentation and excessive daytime sleepiness. A strong independent association was established between OSA and cardiovascular morbidity, such as systemic hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis, and stroke. The presence of systemic inflammation, characterized by elevated levels of C-reactive protein, leptin, tumor necrosis factor (TNF- α), Interleukin-6, reactive oxygen species (ROS) and adhesion molecules, may predispose to the development of cardiovascular complications observed in patients with OSA.

Central sleep apnoea, commonly referred to as Cheyne-Stokes respiration, has a strikingly higher prevalence in patients with heart failure as compared with the general population. There are body of evidence that mechanical, hemodynamic, autonomic and chemical effects of central sleep apnoea are further risks of accelerated progression of heart failure.

Parole chiave: Apnee ostruttive nel sonno (OSAS), Cheyne-Stokes

Key words: Obstructive sleep apnea (OSA), Cheyne-Stokes

Il termine "apnea" accomuna due entità, le apnee ostruttive e centrali, profondamente diverse fra loro dal punto di vista patogenetico.

Le **apnee ostruttive** sono secondarie ad alterazioni anatomiche o funzionali delle alte vie aeree, come pure a taluni dismorfismi cranio-facciali.

Le **apnee centrali**, invece, sono frequenti nello scompenso cardiaco e nei cerebrolesi, pur essendo presenti anche in alpinisti che soggiornano in alta quota. Se organizzate in sequenze configurano il respiro di Cheyne-Stokes.

Effetti cardiovascolari delle apnee ostruttive nel sonno

L'OSAS rappresenta un'importante causa o concausa di morbilità e mortalità per problemi cardiovascolari¹. Nelle forme moderate e gravi, diciamo con un indice di apnea uguale o superiore a 30 eventi/ora, il rischio di incidenti cardiovascolari letali aumenta di circa 4-5 volte rispetto ai sani.

I soggetti affetti da OSAS hanno inoltre probabilità doppia rispetto ai sani di andare incontro a morte cardiaca improvvisa dalla mezzanotte alle sei del mattino.

Le apnee ostruttive agiscono su cuore e vasi come insulto meccanico e biumorale.

Prima di addentrarci negli effetti meccanici richiamiamo sinteticamente alla mente i meccanismi che sono alla base delle apnee ostruttive.

L'abbassamento inspiratorio del diaframma determina la comparsa di una pressione negativa di circa -12 cm H₂O la quale, a sua volta, richiama aria attraverso le vie aeree superiori. In soggetti predisposti il "risucchio" inspiratorio d'aria si accompagna a collabimento dei tessuti molli dell'ipofaringe con ostacolo funzionale, più o meno completo, all'ulteriore transito di aria.

L'apnea o l'ipopnea causano una progressiva riduzione della saturazione ossiemoglobinica con concomitante ritenzione di CO₂: queste alterazioni dei gas ematici sono rilevate dai centri respiratori bulbari, che stimolano energicamente l'attività dei muscoli respiratori e del diaframma in particolare. L'apnea ostruttiva può essere immaginata come un'ostruzione delle alte vie aeree da corpo estraneo e a nulla valgono gli sforzi del diaframma per risolvere il problema. Anzi, paradossalmente, l'attività dei muscoli respiratori aggrava la situazione a causa del progressivo incremento della negatività intratoracica, che può arrivare a -80 cm H₂O.

Questa fase, che può raggiungere e superare i due minuti, è di solito caratterizzata da ipertono vagale dovuto alla sollecitazione di recettori di stiramento a livello polmonare, responsabile di bradicardia sinusale, talvolta estrema, come pure di pause patologiche da blocco seno-atriale e/o vari gradi di blocco atrio-ventricolare.

La documentazione Holter di **aritmie ipocinetiche** limitatamente al periodo notturno dovrebbe indurre il Cardiologo quantomeno a pensare ad una sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.

Nella nostra esperienza abbiamo avuto modo di documentare pause da blocco A-V completo della durata di ben 6000 msec!

Ma gli effetti meccanici delle apnee ostruttive sul cuore non si esauriscono qui.

Gli sforzi dei muscoli respiratori determinano aumento del ritorno venoso con congestione delle sezioni destre e transitoria ipertensione del piccolo circolo. La dilatazione dell'atrio destro stimola la produzione

di ormone natriuretico con conseguente nicturia. La distensione del ventricolo destro causa lo shift del setto interventricolare verso sinistra, con compromissione della diastole del ventricolo sinistro e conseguente ridotta gittata cardiaca. L'ipossiemia può a sua volta compromettere anche la funzione sistolica del ventricolo sinistro⁵.

Altra importante conseguenza dell'aumento della negatività intra-toracica è l'incremento della pressione trasmurale del ventricolo sinistro, vale a dire dello sforzo che il ventricolo sinistro deve compiere per assicurare la sistole.

La Fig. 1 può contribuire a chiarire il concetto di aumento della pressione trasmurale del ventricolo sinistro. Il cuore può essere considerato come una pompa racchiusa in una scatola più grande, che è la gabbia toracica. La negatività intra-toracica che si viene a creare durante l'inspirio è una forza che agisce in direzione opposta a quella generata dal miocardio durante la sistole:

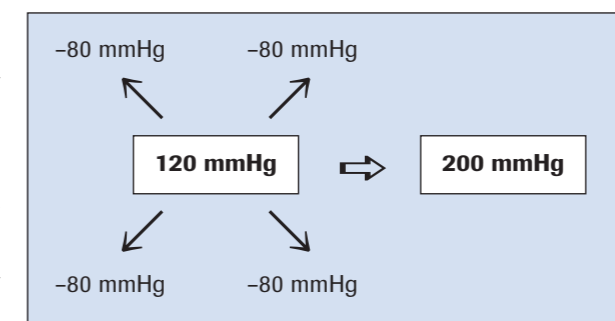


Fig. 1 - Effetto della pressione negativa intratoracica sulla pressione trasmurale del ventricolo sinistro.

per assicurare una pressione sistolica di 120 mmHg, nell'inspirio normale il cuore dovrà compiere uno sforzo pari a circa 132 mmHg, cioè 120 + 12 mmHg.

Poiché, durante l'apnea ostruttiva, la negatività intratoracica può raggiungere anche -80 mmHg, in tali circostanze lo sforzo richiesto al miocardio ri-

sulta uguale a quello che dovrebbe compiere per generare una pressione sistolica di 200 mmHg (120 + 80 mmHg).

Va inoltre detto che tale supplemento di lavoro è richiesto al cuore in una fase di ipossiemia più o meno grave.

Per contro, durante ventilo-terapia con CPAP, la pressione intratoracica resta positiva anche in fase inspiratoria e la pressione trasmurale del ventricolo sinistro, di conseguenza, si riduce.

Abbiamo visto come gli sforzi dei muscoli respiratori non riescano a risolvere l'ostruzione delle alte vie aeree, bensì l'aggravano: e allora, come si risolve l'apnea ostruttiva?

Ipossiemia e ipercapnia, agendo sui centri respiratori, favoriscono la comparsa di un "arousal", cioè un microrisveglio elettroencefalografico, generalmente troppo breve per giungere alla coscienza, ma suffi-

ciente a indurre un aumento di tono dei muscoli dilatatori delle alte vie aeree.

Un gran numero di arousals frammentano il sonno e sono responsabili di sonnolenza diurna. Ma provocano anche altri guai. La fase terminale di una lunga apnea rappresenta uno stress drammatico per l'organismo e si associa a liberazione in circolo di catecolamine. L'arousal innesca un'ulteriore scarica catecolaminergica, con spiccato **incremento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa**. L'aumento di quest'ultima è direttamente proporzionale al grado di desaturazione ossiemoglobinica. L'associazione di ipossiemia e ipertono adrenergico rappresenta un fertile terreno per la comparsa di **aritmie ipercinetiche** atriali e ventricolari. Gli elevati tassi circolanti di catecolamine spiegano, almeno in parte, il fatto che i soggetti affetti da OSAS siano tipicamente non-dippers, non vadano cioè incontro a fisiologica riduzione dei valori pressori nelle ore notturne. L'ipertono adrenergico perdura anche di giorno, come documentato dagli elevati tassi di catecolamine plasmatiche e urinarie riscontrati in questi soggetti.

Spesso, nelle forme più impegnative, riesce molto difficile o impossibile controllare adeguatamente i valori pressori diurni anche associando tre o più farmaci, con ovvie ripercussioni sia in termini economici che di effetti collaterali.

L'OSAS sembra essere una causa indipendente di ipertrofia del ventricolo sinistro che, come è noto, aumenta il rischio di **morte improvvisa**, aritmica o ischemica: i meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base non sono certi, anche se più fattori possono concorrere a determinarla; fra questi: la mancanza di dipping pressorio notturno, l'ipertono adrenergico, l'alternanza di ipossiemia-reossigenazione.

L'OSAS si accompagna anche a dilatazione atriale con conseguente maggior rischio di aritmie atriali, in particolare fibrillazione atriale.

Le conseguenze cardiovascolari delle apnee ostruttive non si esauriscono qui. L'alternanza di ipossiemia e reossigenazione innesca una complessa cascata di eventi, che culminano con alterazione dei parametri emocoagulativi e danno endoteliale³. Nella nostra pratica clinica quotidiana siamo tutti ben consapevoli dell'efficacia della terapia farmacologica in

prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica. Ebbene, l'OSAS "rema contro" e lo fa "a 360 gradi". Cerchiamo di capire perché. Tutti noi conosciamo il termine "ipossiemia", sappiamo che può essere più o meno grave e non abbiamo difficoltà a trattarla. Nell'OSAS le apnee possono determinare grave ipossiemia anche per centinaia di volte in una notte. Ma grave quanto? Personalmente sono solito esprimere l'ipossiemia mostrando la quota altimetrica alla quale essa corrisponde (Tab. 1).

Nelle apnee più prolungate la saturazione ossiemoglobinica può scendere anche al di sotto del 55-60%, più o meno come accade sulla vetta dell'Everest (!), proprio in una fase in cui al cuore è richiesto un lavoro supplementare, dovuto all'aumento di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa.

Con l'arousal, tuttavia, una serie di atti respiratori spesso affannosi riportano l'ossigenazione del sangue a valori accettabili o normali.

Altitudine (m s.l.m.)	SaO ₂ (%)
0	97
1000	96
2000	94
3000	91
4000	89
5000	85
6000	78
7000	70
8000	66
9000	62

Tab. 1 - Saturazione ossiemoglobinica (SaO₂) a varie quote altimetriche.

Ma, come ho premesso poc'anzi, l'alternanza di ipossiemia e reossigenazione si rende responsabile della produzione di citochine, in particolare interleuchina-6 e TNF- α ⁹ da parte dei monociti⁷. Queste inducono liberazione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS)^{6,8}, i quali esercitano molteplici effetti dannosi: ossidano le LDL, favorendo la loro penetrazione nell'endotelio, rendendo

quindi particolarmente aterogene. Riducono la clearance endoteliale dell'omocisteina¹⁰, come pure la produzione di ossido nitrico, potente vasodilatatore. Aumentano l'aggregabilità piastrinica². Aumentano l'espressione di molecole di adesione all'endotelio (CD 15 e CD11c) su monociti e PMN e di CD 56 e CD16 su CD8 + e T-linfociti. Favoriscono la proliferazione di cellule muscolari lisce.

Nel sangue aumentano PCR, fibrinogeno, fattori della coagulazione e aumenta l'aggregabilità piastrinica. Ciò contribuisce alla destabilizzazione della placca ateromasica e alla formazione di trombi endovascolari.

Il TNF- α induce inoltre insulino-resistenza.

Tutte le alterazioni biumorali riportate sono reversibili dopo una o più notti di ventilo-terapia con CPAP, rendendo il rischio di eventi maggiori cardiovascolari uguale a quello della popolazione sana.

OSAS e vasculopatie cerebrali

L'OSAS è un fattore di rischio indipendente per ictus. Un indice di apnea superiore a 20 eventi/ora aumenta il rischio di ictus ischemico di 3-4 volte: se, come in genere accade, all'OSAS si associa ipertensione arteriosa, il rischio aumenta ulteriormente.

Fra le possibili cause: episodi di fibrillazione atriale e bradiaritmie; ipossiemia; alterazioni ematologiche; continue variazioni dei valori pressori. Nel soggetto affetto da OSAS sarebbero presenti scompensi circolatori cerebrali: nel sano l'ipercapnia determina aumento della perfusione cerebrale: l'ipercapnia notturna, quasi sempre presente nell'OSAS, causa down-regulation dei recettori cerebrali della CO₂ con conseguente ridotta capacità di autoregolazione del circolo cerebrale. Un parziale recupero della sensibilità si osserva dopo una sola notte di ventilo-terapia con CPAP; il recupero è completo dopo un mese.

L'OSAS favorisce lo stroke e quest'ultimo a sua volta favorisce l'OSAS.

Le arterie cerebrali sono difficilmente esplorabili con metodi non invasivi: lo spessore medio-intimale delle arterie carotidi comuni rispecchia la situazione delle arterie cerebrali ed esprime la progressione dell'aterosclerosi⁴. Nei soggetti affetti da OSAS è del 50% superiore rispetto ai sani con pari caratteristiche.

Apnee centrali e respiro di Cheyne-Stokes (C.S.)

Nelle apnee centrali manca l'ostruzione dinamica delle vie aeree e la cessazione del respiro è dovuta al venir meno dell'impulso generato dai centri respiratori bulbari¹¹. Se la presenza di sporadiche apnee centrali è fisiologica in fase di addormentamento, ben altro significato rivestono nel soggetto affetto da scompenso cardiaco¹²⁻¹³, specie quando si manifestano ininterrottamente per tutta la notte secondo le modalità del respiro periodico di C.S.

Il respiro di C.S. è presente nel 30-40% dei soggetti affetti da scompenso cardiaco e si accompagna ad un netto peggioramento della prognosi quoad vitam.

Vediamo in sintesi come si instaura. La congestione del circolo polmonare in clinostatismo induce iperventilazione riflessa, la quale determina riduzione critica della PaCO₂. Esiste un valore soglia di CO₂, variabile da soggetto a soggetto, ma di norma intorno a 35 mmHg, al di sotto del quale cessa la stimolazione dei centri respiratori bulbari e il respiro si interrompe. L'iperventilazione del paziente scompensato

induce dunque una riduzione della PaCO₂ al di sotto del valore critico e la comparsa di un'apnea centrale. L'interruzione del respiro provoca ritenzione di CO₂ la quale torna a stimolare i centri bulbari con ripristino della respirazione. Nell'apnea centrale, quindi, le vie aeree permangono pervie e il meccanismo che porta alla sua risoluzione è diverso da quello delle apnee ostruttive. In altre parole, l'arousal nelle apnee centrali è "facoltativo" e, quando presente, si manifesta in concomitanza con la ripresa dell'attività respiratoria. L'arousal, a sua volta, può favorire l'iperventilazione e contribuire al mantenimento del circolo vizioso. Lo stesso rallentamento di circolo presente nello scompenso cardiaco concorre alla genesi del respiro di C.S. a causa del ritardo con cui i centri respiratori vengono informati sulla concentrazione dei gas ematici a livello polmonare: ne consegue che i centri respiratori tendono a prolungare la fase di iperventilazione, come pure quella di apnea. Questi diversi meccanismi fisiopatologici spiegano la maggiore frammentazione del sonno nei soggetti affetti da apnee ostruttive e quindi la sonnolenza diurna.

Non è raro assistere ad un viraggio da forme prevalentemente ostruttive a forme centrali. Ciò avviene quando l'OSAS, deteriorando la funzione contrattile del ventricolo sinistro, crea i presupposti fisiopatologici per la comparsa di respiro di C.S.. La presenza di apnee centrali peggiora la prognosi dello scompenso cardiaco: la presenza di respiro periodico anche in stato di veglia, in particolare, si associa ad una prognosi particolarmente sfavorevole.

Le ragioni di tale influenza negativa sull'evoluzione dello scompenso non sono del tutto chiare: di volta in volta la responsabilità è stata attribuita all'iperattivazione del sistema nervoso simpatico, con secondario aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa¹⁴; al maggiore lavoro richiesto al miocardio, in condizioni di ipossiemia, per far fronte all'aumentato precarico da vasocostrizione periferica; all'aumentata suscettibilità ad aritmie minacciose¹⁵⁻¹⁷.

In particolare l'elevata attivazione adrenergica è documentata dalla alta concentrazione di catecolamine plasmatiche ed urinarie, che è proporzionale al numero degli arousals e al grado di ipossiemia.

La sintomatologia del respiro periodico può anche mancare o essere mascherata dalla sintomatologia dello scompenso cardiaco; talvolta è comunque presente sonnolenza.

Per il **trattamento del respiro di Cheyne-Stokes** ci si avvale di varie metodiche, fra cui l'ossigeno-terapia notturna, ventilo-terapia mediante CPAP, CPAP + O₂, BiPAP, Autoset-CS. Nel breve termine, in par-

ticolare con quest'ultima modalità, è stata osservata riduzione significativa della sonnolenza diurna, come pure dei tassi plasmatici di BNP (brain natriu-

retic peptide) e della concentrazione urinaria di catecolamine¹⁸, ma non si dispone ancora di dati incontrovertibili sui benefici nel medio e lungo termine.

Bibliografia

1. T. Douglas Bradley, John S. Floras. Sleep apnea. Implications in cardiovascular and cerebrovascolare disease.
2. Lyle J. Olson, MD; Eric J. Olson, MD; et al. Obstructive sleep apnea and platelet activation. Chest. 2004; 126: 339-341.
3. Nanduri R. Prabhakar, Ph. D. Sleep apneas. An oxidative stress? Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol 165, Num 7, April 2002, 859-860.
4. Luciano F. Drager, Luiz A. Bortolotto et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol 172, 2005, 613-618.
5. M. Alchanatis, G. Tourkouriti et al. Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 2002; 20: 1239-1245.
6. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgolianis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. Sleep Med. 2003 May; 4(3): 225-8.
7. Umur Hatipoglu, Israel Rubinstein. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. Respiration 2003; 70: 665-671.
8. Larissa Dyugovskaya, Peretz Lavie, Lena Lavie. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol. 165, Number 7, April 2002, 934-939.
9. Kenji Minoguchi et al. Elevated production of Tumor Necrosis Factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 2004; 126: 1473-1479.
10. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea: association with cardiovascular morbidity. Chest. 2001 Sep;120(3): 900-8.
11. T. Douglas Bradley, MD; John S. Floras, MD, Dphil. Sleep apnea and heart failure. Circulation. 2003; 107: 1822-1826.
12. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Resp Crit Care Med. 1999; 160: 1101-1106.
13. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with congestive heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. Circulation. 1998; 97: 2154-2159.
14. Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, et al. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 808-813.
15. Franklin KA, Sandstrom E, Johansson G, et al. Hemodynamics, cerebral circulation, and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration. J Appl Physiol. 1997; 83: 1184-1191.
16. Lorenzi-Filho G, Dajani HR, Leung RS, et al. Entrainment of blood pressure and heart rate oscillations by periodic breathing. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 1147-1154.
17. Javaheri S, Corbett WS. Association of low PaCO₂ with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. Ann Intern Med. 1998; 128: 204-207.
18. Justin C.T. Pepperel, et al. A randomized trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure.



La struttura della S.I.C.O.A.

Presidente	Cesare PROTO
Vice Presidente	Giuliano COZZAGLIO
Segretario Nazionale	Claudio CHIMINI
Tesoriere	Francesco Paolo RIOLO
Consiglieri	Paolo BARIOLI, Claudio CELLA, Manlio COCOZZA, Luigi COLLARINI, Edoardo GRONDA, Alberto MARGONATO, Massimo PICCININI, Enrico PUSINERI, Stefano RAPINO, Francesco Paolo RIOLO, Salvatore TOLARO, Fabio ZACA,
Probiviri	Alberto BENASSI, Giorgio BENATTI, Angelo RUSSO
Direttore di Cardiology Science	Bruno DOMENICHELLI
Responsabile Sito Internet	Antonio CURTI
Responsabile Cardionursing	Silvana BERGAMASCHI

DELEGATI REGIONALI

Abruzzo	Massimiliano FAUSTINO	Molise	Domenico GATTOZZI
Calabria	Mauro CASSESE	Piemonte	Gloria DEMICHELI
Campania	Pasquale GUARINI	Puglia	Paolo IZZO
Emilia Romagna	Guido BALESTRA	Sardegna	Gianni CONGIU
Friuli V. G.	Paolo VENTURINI	Sicilia	Bruno ALOISI, Francesco CANNIOTO
Lazio	Franco DI MARIO	Toscana	Vittorio DE LEONARDIS, Giuseppe MASINI
Liguria	Paolo PANTALEO	Trentino A. A.	Carlo STEFANELLI
Lombardia	Andrea MACCHI	Umbria	Liliana ZOLLINO
Marche	Luciano CAROTTI	Veneto	Enrico BARBIERI

- Presidente**
(Cesare Proto)
presidente@sicoa.net
- Vicepresidente**
(Giuliano Cozzaglio)
vicepresidente@sicoa.net
- Segretario Nazionale**
(Claudio Chimini)
segretari nazionale@sicoa.net
- Segreteria Nazionale**
(Claudia Milanese)
sicoa@sicoa.net
- Direzione della rivista**
(Bruno Domenicelli)
cardiologyscience@sicoa.net

