Caratterizzazione di pazienti affetti da BPCO con desaturazione notturna mediante un insieme di variabili cliniche identificate con la cluster analysis*

Domenico Maurizio Toraldo, MD; Giuseppe Nicolardi, MD; Francesco De Nuccio, PhD; Rosario Lorenzo, MD; Nicolino Ambrosino, MD, FCCP

Obiettivi dello studio: **Lo scopo di questo studio è stato di definire, mediante la cluster analysis, un insieme di variabili cliniche in grado di differenziare i pazienti affetti da BPCO desaturatori notturni (D) dai non desaturatori (ND), e di identificare le variabili diurne predittive della desaturazione notturna.**

Pazienti: **Sono stati arruolati cinquantuno pazienti affetti da BPCO ambulatoriali, consecutivi, random (20 donne; età media [± DS] 69,6 ± 4,0 anni) con ipossiemia diurna di grado lieve (PaO_2 da 60 a 70 mm Hg). I pazienti con sindrome da apnee ostruttive nel sonno sono stati esclusi.**

Misurazioni e risultati: **Sono stati misurati i volumi polmonari, i livelli dei gas arteriosi nel sangue e la pressione arteriosa polmonare media (MPAP) La desaturazione notturna è stata valutata mediante poligrafia cardiorespiratoria La regressione lineare semplice effettuata secondo il metodo dei minimi quadrati ha evidenziato una forte correlazione tra la percentuale del tempo totale registrato corrispondente al tempo totale notturno con saturazione arteriosa d'ossigeno al di sotto di 90 mm Hg (T_{90}) e la MPAP (R = 0,84; R^2 = 71,20%); è stata anche dimostrata una stretta correlazione tra il T_{90} e la $PaCO_2$ diurna (R = 0,70; R^2 = 48,96%). La regressione multipla ha dimostrato che il T_{90} era fortemente correlato sia con la MPAP che con la $PaCO_2$ (R^2 = 97,75%). La cluster analysis gerarchica condotta su queste tre variabili ha dimostrato che i pazienti D e ND differiscono tra loro sia nelle variabili notturne che in quelle diurne. Il valore medio della T_{90} è rientrato nei valori di 30 ± 3,5% nel 19,2% e nell'8%, rispettivamente, dei gruppi di D e ND. In ogni modo, sono stati individuati due sottogruppi di D che differiscono nella MPAP e due sottogruppi di ND che differiscono nella $PaCO_2$.**

Conclusioni: **I pazienti D possono essere individuati attraverso un modello che comprende i valori del T_{90}, della MPAP e della $PaCO_2$, anziché il solo T_{90}, con le ultime due variabili che sono in grado di predire la gravità della desaturazione notturna.**

(CHEST Edizione Italiana 2006; 1:5-14)

Parole chiave: saturazione arteriosa in ossigeno; cluster analysis; BPCO; ipossiemia; ipertensione polmonare; ipossiemia sonno-correlata

Abbreviazioni: AHI = indice di apnea-ipopnea; BMI = indice di massa corporea; $BSaO_2$ = saturazione arteriosa di ossigeno, basale in veglia; IC = intervallo di confidenza, D = desaturatore; ESS = scala della sonnolenza di Epworth; MPAP = pressione arteriosa polmonare media; $MSaO_2$ = saturazione arteriosa notturna media di ossigeno; ND = non desaturatori; $NSaO_2$ = picco (nadir) della saturazione arteriosa notturna di ossigeno ; PAP = pressione arteriosa polmonare; PH = ipertensione polmonare; SaO_2 = saturazione arteriosa di ossigeno; TLC = capacità polmonare totale; T_{90} = percentuale del tempo totale notturno registrato trascorso con una saturazione arteriosa di ossigeno al di sotto del 90%; per un tempo > del 30% della registrazione; TRT = tempo totale registrato; VC = capacità vitale.

I pazienti con BPCO ed ipossiemia diurna di lieve entità (PaO_2 compresa tra 60 e 70 mm Hg) possono andare incontro durante il sonno,[1-7] ad episodi di riduzione grave della saturazione arteriosa d'ossigeno (SaO_2) di cui i medici possono non rendersi conto nel momento in cui esaminano i valori diurni dei gas ematici.[8] In ogni caso, l'ipossiemia notturna transitoria può essere associata ad una pressione

arteriosa polmonare elevata (PAP).[6,7,9,10] Questa è stata anche messa in relazione con l'ipertrofia ventricolare destra,[11] benché ciò non sia stato confermato da ulteriori ricerche.[12]

Il paziente affetto da BPCO che trascorre, durante la notte, una percentuale ≥ al 30% del tempo totale di registrazione con una SaO_2 al di sotto del 90% (T_{90}) ≥ al 30% e con un nadir della SaO_2 notturna ($NSaO_2$) ≤ all'85% è stato classificato come *desaturatore* (D), e gli altri pazienti invece come *non desaturatori* (ND).[6,13] I pazienti D in veglia hanno una PaO_2 più bassa e una $PaCO_2$ più alta dei pazienti ND.[13] Comunque, l'ipercapnia diurna è un fattore di rischio per ipossemia notturna nei pazienti affetti da BPCO con ipossiemia diurna di lieve entità.[6]

Attualmente, i pazienti affetti da BPCO sono classificati come D o ND in base ad una T_{90} del 30%. Lo scopo di questo studio è stato quello di provare ad individuare, usando la cluster analysis, un modello di variabili cliniche diurne che distingua i pazienti affetti da BPCO D da quelli ND.

Materiali e Metodi

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale Vito Fazzi di Lecce (Italia). Tutti i pazienti hanno sottoscritto il consenso informato per partecipare allo studio.

Pazienti

Nello studio sono stati coinvolti cinquantuno pazienti ambulatoriali affetti da BPCO in fase di stabilità osservati presso la 3° Unità di Pneumologia dell'Ospedale per le Malattie Respiratorie "A. Galateo" (San Cesario, Lecce, Italia) tra il giugno 2000 ed il gennaio 2001. Questi erano esenti da acuzie da almeno 4 settimane ed avevano una PaO_2 diurna compresa tra 60 e 70 mm di mercurio (lieve ipossiemia). La BPCO è stata diagnosticata in base ai criteri dell'American Thoracic Society (ATS).[14] I pazienti con una storia di forte russamento ed un'eccessiva sonnolenza diurna, rilevata attraverso la scala di Epworth (ESS) [intervallo di punteggio da 0 a 10][15] sono stati esclusi dallo studio per sospetta sindrome apnoica ostruttiva del sonno.[16] Sono, inoltre, stati esclusi i soggetti nei quali la PAP media (MPAP) non poteva essere misurata mediante l'ecocardiografia color doppler. Altri criteri d'esclusione sono stati la terapia con farmaci ansiolitici, l'ossigenoterapia notturna a lungo termine, l'uso di farmaci analettici, la cirrosi epatica o l'insufficienza renale cronica.

Funzionalità polmonare e cardiaca

I volumi statici polmonari sono stati misurati con la pletismografia corporea (6200 Autobox DL; SensorMedics; Yorba Linda, CA) e i volumi polmonari dinamici con sensori di flusso in serie (Vmax229; SensorMedics) con il paziente seduto secondo le procedure standard. I valori normali sono stati quelli riportati dalla Società Europea di Malattie Respiratorie (European Respiratory Society, ERS).[17] I gas arteriosi sono stati misurati all'arteria radiale usando microelettrodi (ABL 520; Radiometer; Copenhagen, Danimarca), con il paziente seduto ed in respiro spontaneo in aria. La MPAP diurna a riposo è stata misurata con lo ecocardiografo color doppler (Vingmed Ultrasound; GE; Horten, Norvegia) con approccio sottocostale.[18] È stata presa in considerazione la media di tre misurazioni consecutive.

La desaturazione notturna è stata valutata con registrazione poligrafica (Poly-Mesam; MAP; Martinsiried, Germania) mediante misurazione della saturazione d'ossigeno, del russamento, del flusso aereo, dei movimenti respiratori toracici addominali, della frequenza cardiaca, incluso l'ECG in tempo reale sia la posizione del corpo. La registrazione poligrafica è stata eseguita tra le ore 22 e le ore 6. I segnali, registrati con apparecchio digitale, sono stati analizzati al computer e controllati manualmente da un medico la mattina seguente alla registrazione. I pazienti BPCO con un punteggio d'apnea ipopnea (AHI) di più di 5 eventi per ora sono stati esclusi dallo studio. L'indice di massa corporea è stato calcolato attraverso il rapporto peso/altezza (in chilogrammi per metri quadrati). È stata diagnosticata una condizione d'obesità, quando il BMI superava i 29,9 Kg/m^2.

Definizioni

Si parla d'ipossiemia notturna quando la SaO_2 è inferiore al 90% per almeno 5 minuti con una $NSaO_2$ ≤ all'85%. Il tempo trascorso a letto corrisponde al tempo compreso tra l'inizio e la fine della registrazione notturna. Invece, la percentuale del tempo totale registrato (TRT) coincide con il tempo trascorso a letto (il tempo di addormentamento + i risvegli durante il sonno). Il TRT trascorso a letto con una SaO_2 inferiore al 90% per un tempo > del 30% della registrazione è stato definito come T_{90}. Il TRT minimo richiesto per un'analisi soddisfacente della registrazione notturna è stato di due ore. I pazienti affetti da BPCO con una T_{90} > al 30% ed una $NSaO_2$ ≤ all'85% sono stati denominati pazienti D e gli altri ND.[6,13]

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta dal Prof. Nicolardi e dal Dr. De Nuccio con un software di analisi statistica (Statgraphics Plus versione 2.1; Statistical Graphics Corp; Cambridge, MA). Tutte le variabili sono state, in primo luogo, sottoposte ad un'analisi statistica descrittiva per ottenere le caratteristiche della distribuzione e per calcolare la media, la varianza, la deviazione standard, il range, gli standard di curva normale e di curtosi. Per valutare se le variabili avevano una distribuzione normale è stato calcolato il χ^2 della distribuzione, il test di Shapiro-Wilks, i punteggi z per la asimmetria e quelli per la curtosi. Abbiamo anche ottenuto una tabella degli intervalli di confidenza del 95,0% (IC) con la media di ciascuna variabile per limitare, l'errore di campionamento nella stima di queste medie. I pazienti sono stati suddivisi per sesso, e le variabili degli uomini e delle donne nei gruppi D e ND sono state analizzate mediante un *t* test per il

*Da Ospedale per le Malattie Respiratorie "A. Galateo" (Dott. Toraldo e Dott. Lorenzo), terza Divisione ASL/LE1 San Cesario di Lecce, Lecce, Italia; Laboratorio di Anatomia Umana (Prof. Nicolardi e Dott. De Nuccio), Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche e Ambientali, Università di Lecce, Lecce, Italia; e Unità Polmonare (Dott. Ambrosino), Dipartimento Cardiotoracico, Clinica Universitaria, Pisa, Italia.
Manoscritto ricevuto l'8 aprile 2005; revisione accettata il 31 maggio 2005.
La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).
Corrispondenza: Domenico Maurizio Toraldo, MD, Via A.C. Casetti 73100 Lecce, Italy; e-mail: d.torald@tin.it
(CHEST 2005; 128:3328-3837)

confronto delle medie fra gruppi non appaiati. La probabilità α di un errore di tipo I è stata ridotta al minimo con il test F di Fisher-Snedecor per il confronto tra le varianze, con il test W di Mann-Whitney per il confronto tra le mediane e con il test di Kolmogorov-Smirnov, tutti calcolati ad un intervallo di confidenza del 95%.

Le relazioni tra le variabili dei pazienti sono state valutate innanzi tutto mediante la tavola delle correlazioni prodotto-momento di Pearson tra coppie di variabili e successivamente con la regressione semplice e multipla. Questa ultima è stata condotta utilizzando il metodo dei minimi quadrati, al fine di ottenere delle equazioni lineari predittive.

La cluster analysis è stata utilizzata in diversi campi come l'intelligenza artificiale, la biologia, la medicina, la psicologia e l'economia. Questo tipo d'analisi consente di raggruppare oggetti simili in sottoinsiemi distinti e mutuamente escludentisi chiamati cluster. Gli elementi all'interno di ciascun cluster condividono un alto grado di "associazione naturale", quantunque i cluster siano relativamente distinti gli uni dagli altri. Questa procedura è stata di recente utilizzata in medicina clinica per classificare i pazienti e i dati clinici.[19,20]

Per differenziare i pazienti abbiamo usato una cluster analysis gerarchica eseguita dal Prof. Nicolardi secondo il metodo "nearest-neighbor" e usando la combinazione delle variabili che mostravano la massima correlazione nelle regressioni semplice e multipla. Il numero dei cluster è stato incrementato progressivamente riducendo la distanza calcolata con il metodo euclideo dei minimi quadrati. I cluster avevano come centroide i valori del T_{90}, della MPAP a riposo e della $PaCO_2$, e sono stati rappresentati attraverso un diagramma di dispersione a due dimensioni con la rappresentazione dei limiti e delle posizioni dei rispettivi centroidi. I valori delle variabili nei cluster sono stati rappresentati graficamente con diagrammi "box-and-whisker" e sottoposti ad analisi della varianza. Abbiamo usato il metodo di Fisher delle minime differenze significative, o il metodo Bonferroni, ad un IC del 95%, per valutare la presenza di differenze significative tra le medie con una minima probabilità α di commettere un errore di tipo 1, in modo da stimare le differenze significative tra i cluster.

Risultati

Quindici dei sessantasei pazienti coinvolti (27%) sono stati esclusi dallo studio perché, con l'ecografia color doppler con approccio sottopostale, l'impedenza toracica causata dall'enfisema polmonare precludeva la misurazione della MPAP diurna a riposo con l'ecocardiografia color doppler sottocostale. Questo gruppo di esclusi non differiva significativamente dai 51 soggetti rimanenti inclusi nel nostro studio. Considerando tutti i pazienti, il T_{90}, la MPAP a riposo, la $NSaO_2$, la SaO_2 notturna media ($MSaO_2$), la capacità polmonare totale stimata (TLC), la SaO_2 di base in veglia, la capacità vitale stimata (VC) e il BMI hanno una distribuzione bimodale. Le variabili esaminate in questo studio non differiscono tra uomini e donne (Tabella 1).

Variabili cliniche predittive di desaturazione notturna

La Tabella 2 mostra le correlazioni lineari significative individuate con il metodo dei minimi quadrati. La correlazione più elevata è quella tra il T_{90} e la MPAP (R = 0,84); questo modello spiega il 71,20% (R^2) della variabilità del T_{90}. Inoltre il T_{90} presenta un'elevata correlazione con la $PaCO_2$ diurna (R = 0,70), ma questo modello spiega solo il 48,96% della variabilità del T_{90}. Infine, il T_{90} è stato correlato con l'indice FEV_1/VC, con la TLC stimata, con il BMI e con la $BSaO_2$ in veglia ma con un più basso coefficiente rispetto alla regressione tra il T_{90} e la MPAP. Anche le variabili notturne $MSaO_2$ e $NSaO_2$ sono

Tabella 1—*Media ± DS e range delle variabili cliniche studiate nei 51 pazienti affetti da BPCO, suddivisi per sesso*

Variabili	Donne		Uomini		Valore di p*	Totale	
	Media ± ES	Range	Media ± ES	Range		Media ± ES	Range
Età, anni	70,0 ± 0,8	63,0–78,0	69,3 ± 0,7	59,0–76,0	0,54†	69,6 ± 0,5	59,0–78,0
BMI, kg/m²	29,5 ± 0,6	23,8–33,7	30,7 ± 0,5	26,0–36,9	0,15†	30,2 ± 0,4	23,8–36,9
PaO_2, mm Hg	63,8 ± 0,8	56,2–69,2	64,5 ± 0,6	56,3–69,7	0,52†	64,2 ± 0,5	60,0–69,7
$PaCO_2$, mm Hg	42,5 ± 2,0	30,2–57,9	45,1 ± 1,4	32,1–55,7	0,28†	44,1 ± 1,2	30,2–57,9
$BsaO_2$ da svegli, %	90,2 ± 0,4	87,0–93,0	90,8 ± 0,4	85,0–93,0	0,20†	90,6 ± 0,3	85,0–93,0
FEV_1, % del predetto	53,4 ± 2,6	35,2–68,9	52,7 ± 2,0	33,5–68,3	0,83†	53,0 ± 1,6	33,5–68,9
Rapporto FEV_1/VC	36,9 ± 0,8	31,2–43,7	38,1 ± 0,7	31,1–46,8	0,30†	37,6 ± 0,5	31,1–46,8
TLC, % del predetto	101,1 ± 2,0	87,3–121,5	103,9 ± 1,5	88,7–120,2	0,26†	102,8 ± 1,2	87,3–121,5
VC, % del predetto	81,2 ± 2,0	62,3–98,7	81,6 ± 1,6	63,3–98,8	0,87†	81,5 ± 1,2	62,3–98,8
MPAP a riposo, mm Hg	26,0 ± 1,8	16,0–38,0	27,0 ± 1,4	16,0–40,0	0,67†	26,6 ± 1,1	16,0–40,0
$MSaO_2$, %	89,7 ± 0,6	84,3–94,4	88,5 ± 0,9	75,1–94,7	0,36†	89,0 ± 0,6	75,1–94,7
$NSaO_2$, %	84,0 ± 0,9	76,3–88,5	81,2 ± 1,4	54,3–89,2	0,15†	82,3 ± 0,9	54,3–89,2
T_{90}, %	27,7 ± 2,1	15,2–40,6	30,5 ± 1,5	15,4–45,5	0,27†	29,4 ± 1,2	15,2–45,5
AHI per il tempo a letto, ore	2,8 ± 0,2	1,1–4,2	2,8 ± 0,1	1,2–4,5	0,92†	2,8 ± 0,1	1,1–4,5
Punteggio ESS	3,8 ± 0,1	0–7	3,9 ± 0,1	0–7	0,91†	3,9 ± 0,1	0–7,0

*Maschi vs femmine.
†Non significativo.

Tabella 2—*Regressioni lineari semplici, ottenute con il metodo dei minimi quadrati, tra T_{90} (variabile dipendente) e parametri diurni (variabili indipendenti)**

Y	X	Equazioni	R	R^2, %	Valore di p
T_{90}	MPAP	Y = 0,96x + 3,87	0,84	71,20	0,0001
T_{90}	$PaCO_2$	Y = 0,75x – 3,48	0,70	48,96	0,0001
T_{90}	FEV_1/VC(%)	Y = 1,31x – 19,77	0,57	32,74	0,0001
T_{90}	TLC % del predetto	Y = 0,50x – 22,50	0,49	24,49	0,001
T_{90}	BMI	Y = 1,37x – 12,08	0,44	19,31	0,001
T_{90}	$BsaO_2$, %	Y = 1,94x + 205,06	0,40	15,75	0,004
MPAP	Pa_2	Y = 0,68x – 3,48	0,73	52,87	0,001

*L'ultima regressione è stata calcolata tra due parametri diurni: MPAP a riposo vs PaCO2. Nella tabella sono riportate solo le regressioni statisticamente significative e le relative equazioni predittive. Y = variabili dipendenti; X = variabili indipendenti.

state messe in relazione con numerosi parametri diurni. In particolare, la $MSaO_2$ è stata correlata in modo significativo, in ordine decrescente di coefficiente di correlazione, con la MPAP, la $BSaO_2$, la $PaCO_2$, il rapporto FEV_1/VC, il FEV_1, la TLC stimata, mentre la $NSaO_2$ è stata correlata, in ordine decrescente di coefficiente di correlazione, con la $BSaO_2$, la MPAP, la $PaCO_2$, l'indice FEV_1/VC e la TLC stimata. Infine, la MPAP è stata strettamente correlata alla $PaCO_2$ – e questo modello spiega il 52,87% della variabilità della MPAP.

La regressione lineare multipla, con una costante tra T_{90} rispetto a MPAP e $PaCO_2$, ha evidenziato una correlazione significativa tra queste variabili, ma spiega il 71,64% (R^2) della variabilità del T_{90}. Ciò corrisponde ad un incremento solo dello 0,44% rispetto al valore di R^2 evidenziato nella regressione lineare del T_{90} sulla MPAP. Lo stesso modello senza la costante comporta un R^2 molto alto, che dimostra che questo modello spiega il 97,75% della variabilità del T_{90}. Valori simili di R^2 sono stati ottenuti sostituendo la $PaCO_2$ con il BMI o aggiungendo il BMI alla MPAP e alla $PaCO_2$ con o senza costante (Tabella 3).

Cluster analysis

La cluster analysis con T_{90}, MPAP e $PaCO_2$ ha dimostrato che il numero di pazienti, classificati come D (26 su 51 pazienti; 51%) è pressoché uguale a quello degli ND (25 su 51 pazienti; 49%) [Tabella 4]. In ambedue i gruppi, tutte le variabili hanno avuto una distribuzione normale ma prevalentemente asimmetrica (Figura 1). Tuttavia, la maggior parte dei pazienti del gruppo D erano maschi (18/26 = 69%), mentre nel gruppo ND i pazienti maschi (13 su 25 pazienti; 52%) e le pazienti femmine (12 su 25 pazienti; 48%) raggiungono quasi lo stesso numero. Il 60% delle donne (12 su 20) si colloca nel gruppo ND, ed il 58% degli uomini (18 di 31) nel gruppo D. Utilizzando le tavole del test dell'intervallo multiplo e i diagrammi "box-and-whisker", abbiamo trovato delle differenze tra pazienti D e ND ma non tra gli uomini e le donne di ciascun gruppo nelle variabili seguenti: T_{90}, MPAP a riposo, $PaCO_2$, $NSaO_2$, $MSaO_2$, TLC stimata, $BSaO_2$ in veglia, VC stimata e BMI (Figura 1). In ogni caso, il rapporto FEV_1/VC, la PaO_2, il FEV_1 stimato, l'età, l'AHI ed il punteggio ESS non sono diversi nei pazienti D e ND. Tutti i pazienti D avevano una MPAP ≥ 28 mm Hg, e tra di loro il 73% aveva una MPAP > 30 mm Hg. Infine, nel 19,2% e nell'8% dei soggetti, rispettivamente nei gruppi D e ND, la media (± DS) del T_{90} era compresa nell'intervallo fra 30 ± 3,5%.

Riducendo la distanza tra gli elementi dei cluster, è stato ottenuto un maggior numero di cluster, o piuttosto, la suddivisione dei gruppi D e ND (Figura 2). Due sottogruppi, comprendenti il 76% dei pa-

Tabella 3—*Regressioni multiple, ottenute con il metodo dei minimi quadrati, tra T_{90} (variabile notturna) e alcuni parametri diurni**

Y	X_1	P – X_1	X_2	P – X_2	X_3	P – X_3	Equation	R^2, %	Valore di p
T_{90}	MPAP	0,0001	$PaCO_2$	0,10			$Y = 0,80X_1 + 0,19X_2 – 0,70$	71,64	0,0001
T_{90}	MPAP	0,0001	$PaCO_2$	0,02			$Y = 0,81X_1 + 0,18X_2$	97,75	0,0001
T_{90}	MPAP	0,0001	BMI	0,006			$Y = 0,89X_1 + 0,67X_2 – 14,67$	74,67	0,0001
T_{90}	MPAP	0,0001	BMI	0,016			$Y = 0,88X_1 + 0,20X_2$	97,78	0,0001
T_{90}	MPAP	0,0001	$PaCO_2$	0,10	BMI	0,01	$Y = 0,77X_1 + 0,16X_2 – 0,64X_3 – 17,36$	75.04	0,0001

*P – Xn = valore di p della variabile corrispondente nel modello; valore di p = valore di p del modello complessivo; X = parametri diurni; Y = variabili notturne. Sono qui riportate solo le correlazioni statisticamente significative e le corrispondenti equazioni predittive.

Tabella 4—*Media ± ES e range delle variabili dei pazienti dei gruppi D e ND suddivisi per sesso**

	Gruppo D (n = 26)						Gruppo ND (n = 25)					
	Donne (n = 8)		Uomini (n = 18)		Totale (n = 26)		Donne (n = 12)		Uomini (n = 13)		Totale (n = 25)	
Variabili	Media ± ES	Range	Media ± ES	Range	Media ± ES	Range	Media ± ES	Range	Media ± ES	Range	Media ± ES	Range
Età, anni	72,3 ± 1,2	66–78	69,7 ± 0,9	61,0–76,0	70,5 ± 0,8	61–78	68,5 ± 0,9	63,0–73,0	68,7 ± 1,2	59,0–73,0	68,6 ± 0,8	59,0–73,0
BMI, kg/m^2	30,8 ± 0,7	26,6–33,4	31,6 ± 0,5	27,0–35,0	31,3 ± 0,4	26,6–35,0	28,7 ± 0,8	23,8–33,7	29,5 ± 0,9	26,0–36,9	29,1 ± 0,6	23,8–36,9
PaO_2, mm Hg	63,3 ± 1,4	56,2–68,5	63,7 ± 0,8	59,3–69,2	63,6 ± 0,7	56,2–69,2	64,2 ± 1,0	60,2–69,2	65,5 ± 1,0	59,3–69,7	64,9 ± 0,7	59,3–69,7
$PaCO_2$, mm Hg	50,5 ± 1,2	47,3–57,9	49,7 ± 1,1	35,1–55,7	50,0 ± 0,8†	35,1–57,9†	37,2 ± 2,2	30,2–50,9	38,7 ± 1,8	32,1–50,8	38,0 ± 1,4†	30,2–50,9†
$BsaO_2$ da svegli, %	89,3 ± 0,5	87,0–91,0	90,1 ± 0,5	85,0–93,0	89,9 ± 0,4†	85,0–93,0†	90,8 ± 0,4	89,0–93,0	91,8 ± 0,4	90,0–93,0	91,3 ± 0,3†	89,0–93,0†
FEV_1, % del predetto	52,5 ± 3,9	36,2–65,1	52,1 ± 2,2	35,2–65,5	52,2 ± 1,9	35,2–65,5	54,1 ± 3,6	35,2–68,9	53,6 ± 3,7	33,5–68,3	53,8 ± 2,5	33,5–68,9
Rapporto FEV_1/VC	39,5 ± 1,4	34,6–43,7	40,4 ± 0,8	35,7–46,8	40,1 ± 0,7†	34,6–46,8†	35,1 ± 0,5	31,2–37,5	34,8 ± 0,7	31,1–38,9	34,9 ± 0,4†	31,1–38,9†
TLC, % del predetto	108,1 ± 3,0	98,7–121,5	107,2 ± 1,9	98,5–120,2	107,4 ± 1,5†	98,5–121,5†	96,4 ± 1,8	87,3–104,2	99,5 ± 1,9	88,7–115,7	98,0 ± 1,3†	87,3–115,6†
VC, % del predetto	87,1 ± 2,4	76,3–98,7	83,6 ± 1,6	68,1–96,5	84,7 ± 1,3†	68,1–98,7†	77,3 ± 2,3	62,3–88,5	78,9 ± 3,2	63,3–98,8	78,1 ± 1,9†	62,3–98,8†
MMPAP a riposo, mm Hg	34,0 ± 1,2	30,0–38,0	32,7 ± 0,9	28,0–40,0	33,1 ± 0,7†	28,0–40,0†	20,7 ± 1,6	16,0–37,0	19,1 ± 0,8	16,0–28,0	19,8 ± 0,9†	16,0–37,0†
$MSaO_2$, %	87,4 ± 0,6	84,3–89,7	86,2 ± 1,1	75,1–92,3	86,6 ± 0,8†	75,1–92,3†	91,2 ± 0,6	85,5–94,4	92,0 ± 0,6	87,5–94,7	91,6 ± 0,4†	85,5–94,7†
$NSaO_2$, %	79,8 ± 0,9	76,3–83,4	77,8 ± 2,0	54,3–88,6	78,4 ± 1,4†	54,3–88,6†	86,7 ± 0,5	83,3–88,5	86,0 ± 0,8	79,3–89,2	86,4 ± 0,5†	79,3–89,2†
T_{90}, %	37,4 ± 1,3	32,0–40,6	37,2 ± 0,8	30,8–45,5	37,2 ± 0,7†	30,8–45,5†	20,8 ± 1,2	15,2–28,2	21,7 ± 0,9	15,4–28,4	21,2 ± 0,7†	15,2–28,4†
AHI per ore di sonno	2,8 ± 0,3	1,2–4,2	2,9 ± 0,2	2,1–4,5	2,9 ± 0,2	1,2–4,5	2,8 ± 0,2	1,1–4,1	2,7 ± 0,2	1,2–3,3	2,7 ± 0,2	1,1–4,1
Punteggio ESS	3,8 ± 0,7	1,0–6,0	3,8 ± 0,5	2,0–7,0	3,8 ± 0,4	2,0–7,0	3,8 ± 0,5	1,0–7,0	3,8 ± 0,4	0–7,0	3,8 ± 0,4	0–7,0

*Non ci sono differenze statisticamente significative tra uomini e donne in ciascun gruppo. Tutti i corrispondenti valori di p significativi sono riportati nella Figura 1.
†Differenze statisticamente significative tra l'intero gruppo D e l'intero gruppo ND.

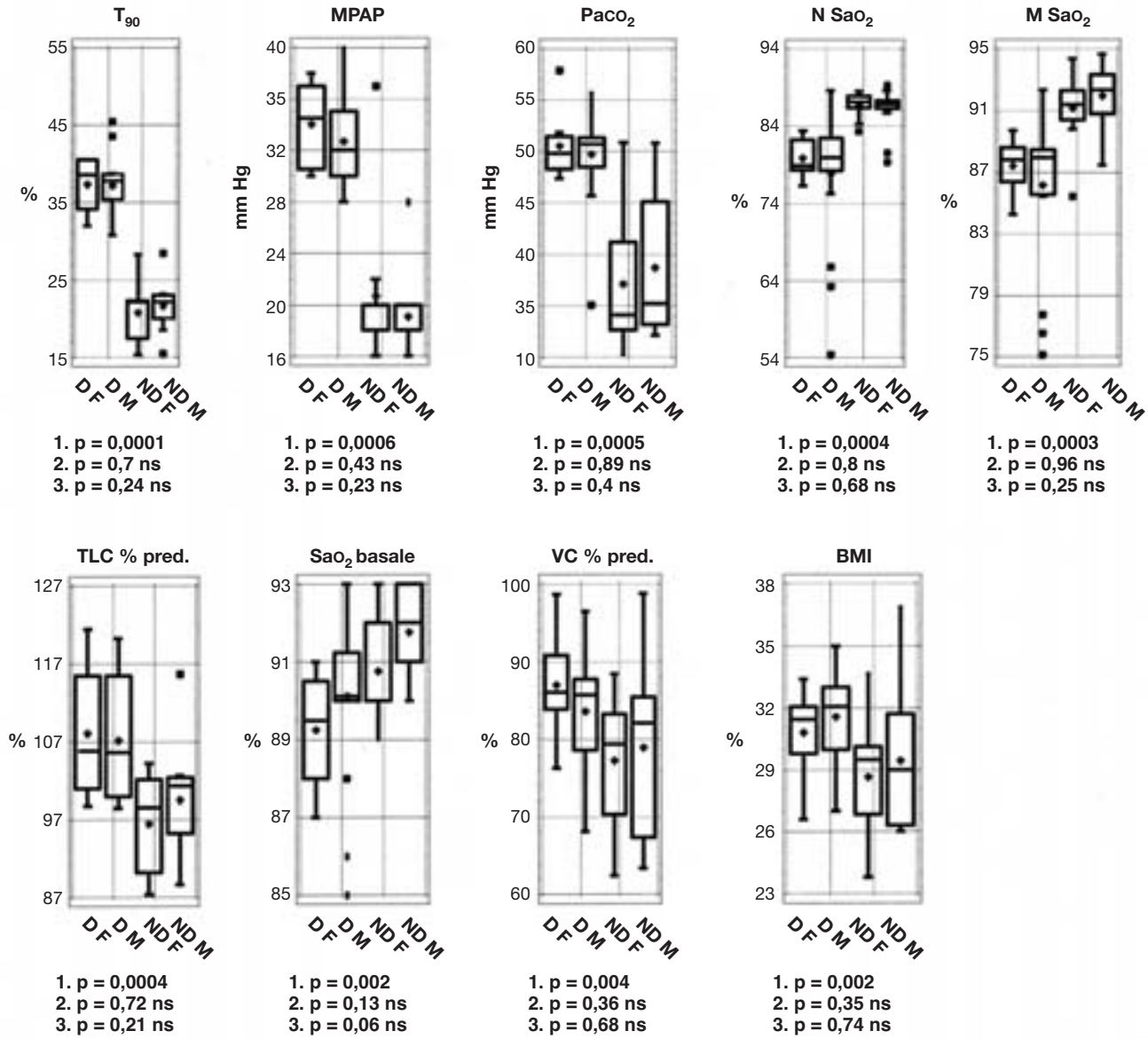

FIGURA 1. Diagrammi "box-and-whisker" di tutte le variabili cliniche. M = maschi; F = femmine; D = desaturanti; ND = non desaturanti; ns = non significativi.

zienti, erano nel gruppo ND, con un residuo del 24% (6 su 25 pazienti) costituito da pazienti singoli non raggruppati. Il sottogruppo ND1 era costituito da 5 su 25 pazienti (20%; 1 donna su 5) [20% del sottogruppo]; 4 uomini su 5 [80% del sottogruppo]. I centroidi sono stati i seguenti: T_{90}, 22%; MPAP, 19,2 mm Hg; e $PaCO_2$, 46,5 mm Hg. Il sottogruppo ND2 era costituito da 14 su 25 pazienti (56%; 8 donne su 14 [57,1% del sottogruppo]: 6 uomini su 14 [42,9% del sottogruppo]). I centroidi sono stati i seguenti: T_{90}, 20,1%; MPAP 18,5 mm Hg; $PaCO_2$, 33,3 mm Hg.

In maniera simile, il gruppo D è stato diviso in due sottogruppi che coinvolgono l'88,44% dei pazienti D, con la restante parte dell'11,5% (3 su 26 pazienti) composta da pazienti singoli non raggruppati (Figura 2). Il sottogruppo D1 era costituito da 7 su 26 pazienti (26,9%; 3 donne su 7 [42,8% del sottogruppo]; 4 uomini su 7 [57,2% del sottogruppo]). I centroidi erano i seguenti: T_{90}, 38,8%; MPAP, 38,0 mm Hg; $PaCO_2$, 52,0 mm Hg. Il sottogruppo D2 era costituito da 16 su 26 pazienti (61,5%; 5 donne su 16 [31,2% del sottogruppo]; 11 uomini su 16 [68,8% del sottogruppo]). I centroidi erano i seguenti: T_{90}, 37,0%; MPAP, 31,5 mm Hg; $PaCO_2$, 49,9 mm Hg. Questi dati mostrano che la $PaCO_2$ era più elevata nei pazienti ND1 che in quelli ND2, e che la MPAP era più elevata nei pazienti D1 rispetto a quelli D2.

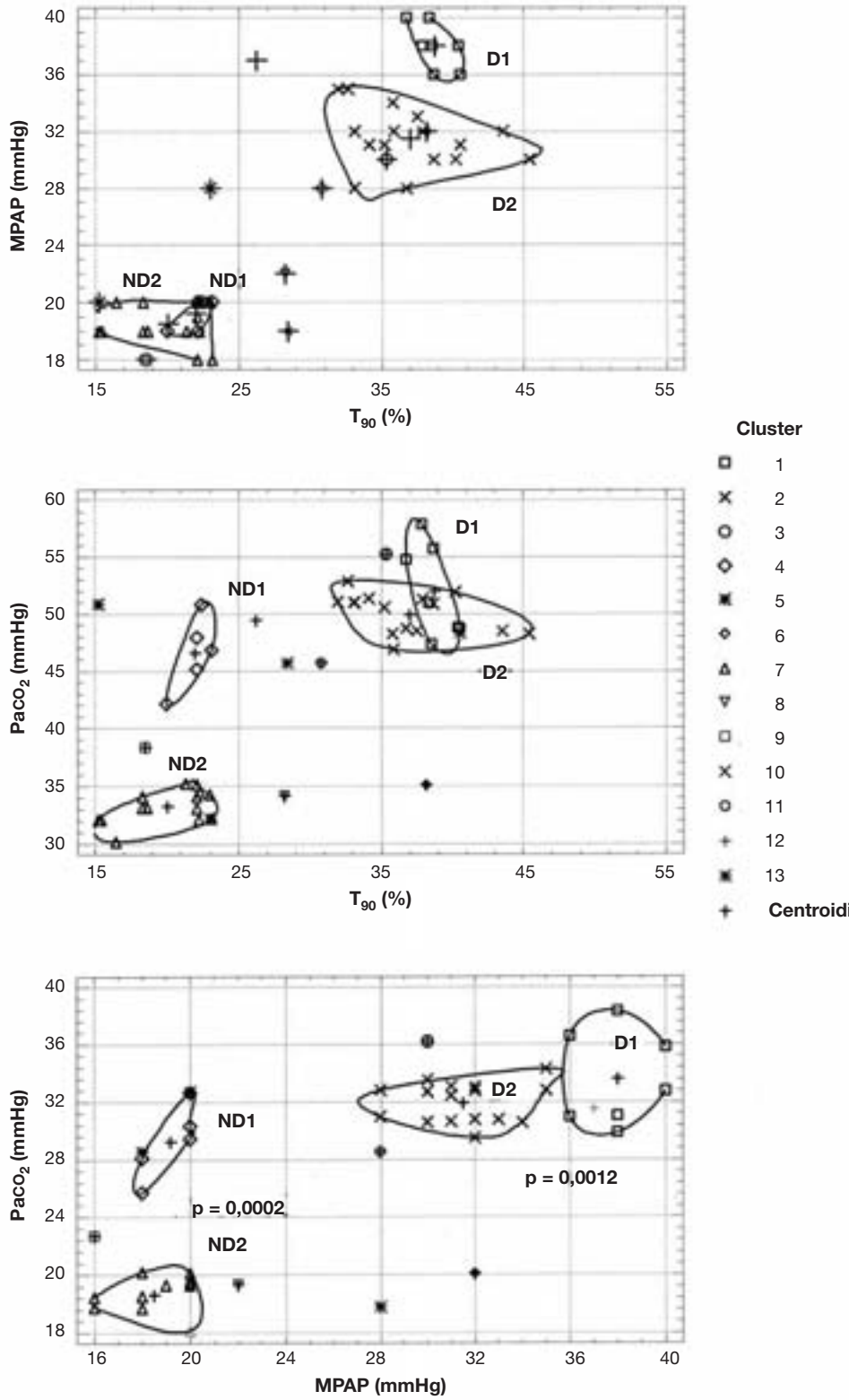

FIGURA 2. Diagrammi "scatterplot" bidimensionali dei cluster. ND1 e ND2 sono sottogruppi di pazienti ND (cluster 4 e 7, rispettivamente); D1 e D2 sono sottogruppi di pazienti D (cluster 1 e 2, rispettivamente); gli altri cluster sono di un paziente. Si veda anche la Figura 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

Discussione

Con l'analisi di regressione lineare, le correlazioni più significative si sono ottenute tra T_{90} e MPAP, tra T_{90} e $PaCO_2$, tra MPAP e $PaCO_2$ (Tabella 2), e tra T_{90} con MPAP e $PaCO_2$ (Tabella 3); l'ultima di queste correlazioni è risultata il migliore modello lineare multiplo. Le relazioni statisticamente meno significative sono state individuate tra la variabile notturna T_{90} ed i parametri diurni, il rapporto FEV_1/VC, la TLC stimata, il BMI e la $BSaO_2$, che sono elencati in base all'ordine decrescente di R e R^2 corretto. Questi dati indicano una debole associazione tra il T_{90} ed il BMI (R = 0,44; R^2 = 19,31), e quindi che il BMI ha un effetto modesto sul T_{90}.

Inoltre, i parametri notturni $MSaO_2$ e $NSaO_2$ sono stati correlati con MPAP, $PaCO_2$, il rapporto FEV_1/VC, la TLC stimata e la $BSaO_2$, e la correlazione era più significativa di quella con il T_{90}. Così come il T_{90}, né la $MSaO_2$ né la $NSaO_2$ erano correlate con la PaO_2 o il BMI. Vi era solo una debole correlazione tra BMI e T_{90} e tra $MSaO_2$ e FEV_1.

Poiché il T_{90}, la MPAP e la $PaCO_2$ si sono dimostrate variabili utili ad identificare i pazienti D e ND con la cluster analysis, si conclude che esse giocano un ruolo predittivo. I pazienti D hanno valori medi di MPAP, $PaCO_2$ ed ovviamente di T_{90} più alti rispetto ai ND (Tabella 4). È interessante notare che la cluster analysis ha individuato le seguenti sottopopolazioni di pazienti D e ND: i due sottogruppi D si distinguono in base ai valori della MPAP, i due sottogruppi ND si distinguono in base ai valori della $PaCO_2$ (Figura 2). Il sottogruppo più piccolo di pazienti ND1 con ipercapnia (5 su 25 pazienti) è composto soprattutto da uomini (80% del sottogruppo). Inoltre, il sottogruppo D2 (16 su 26 pazienti), che ha un basso livello d'ipertensione polmonare, è costituito prevalentemente da uomini (68,8% del sottogruppo).

Relazione tra variabili diurne e notturne

È stata riscontrata una relazione lineare significativa tra le variabili diurne $PaCO_2$, TLC stimata e MPAP e le variabili notturne $MSaO_2$ e T_{90} (Tabella 2). La $MSaO_2$ era significativamente più bassa nel gruppo D che nel gruppo ND ed era strettamente collegata all'incremento diurno dei valori della $PaCO_2$. È generalmente riconosciuto che la TLC stimata ed il rapporto FEV_1/VC sono in relazione con la gravità della BPCO; tuttavia, nei nostri modelli solamente il 24,49% della variabilità del T_{90} era spiegata dalla TLC stimata.

Nel gruppo D, il 26,9% dei pazienti (D1) aveva valori più elevati di T_{90} e di MPAP, mentre il 61,5% (D) presentava valori più bassi di T_{90} e MPAP. Queste differenze potrebbero riflettere differenti gradi di gravità della malattia.

Non è stato possibile misurare la MPAP diurna utilizzando l'ecocardiografo color Doppler nel gruppo dei nostri pazienti esclusi affetti da BPCO con iperinsufflazione a causa dell'impedenza polmonare dovuta all'enfisema polmonare. Questo dato coincide con i risultati del lavoro di Tramarin e coll.[21] che ha ottenuto una stima dell'ipertensione polmonare attraverso l'ecocardiografo Doppler solamente nel 30% dei pazienti affetti da BPCO. In maniera simile, Bach e coll.[22] hanno ottenuto una percentuale del 26% tra 207 pazienti con BPCO avanzata che erano stati valutati in vista di una riduzione chirurgica del volume polmonare. Per contro, Laabana e colleghi[23] sono riusciti a misurare l'ipertensione polmonare nel 66% su 41 pazienti con una BPCO grave. In ultimo, Arcasoy e coll.[24] hanno misurato la PAP sistolica attraverso un ecocardiografo Doppler in 166 su 374 candidati (44%) per trapianto del polmone.

Abbiamo eseguito la cluster analysis gerarchica usando tre variabili che hanno mostrato di avere correlazioni elevate nella regressione lineare multipla con il metodo dei minimi quadrati (cioè, T_{90}, MPAP e $PaCO_2$). In primo luogo, sono stati identificati due cluster maggiori di pazienti denominati D e non D, la media di ciascuno dei quali coincide con quella dei centroidi del cluster. Riducendo la distanza tra cluster, abbiamo identificato i sottogruppi D1, D2, ND1 e ND2 dai 13 cluster (Figura 2), con i rimanenti cluster costituiti da un paziente ciascuno. Questo evidenzia che i sottogruppi differiscono solamente in una variabile. I sottogruppi D1 e D2 si differenziano solamente per i valori della MPAP, e i sottogruppi ND1 e ND2 solamente per i valori della $PaCO_2$.

La cluster analysis ha indicato che i pazienti BPCO nel gruppo D potrebbero essere identificati non solamente in base ai valori del T_{90}, ma anche, ancor più, attraverso un insieme di parametri diurni che comprende la MPAP, la $PaCO_2$ (che sono anche predittori della desaturazione notturna) e il T_{90}.

Meccanismi di desaturazione notturna nei pazienti affetti da BPCO

L'ipossia acuta alveolare, che si osserva di frequente nei pazienti affetti da BPCO durante il sonno, causa vasocostrizione polmonare, che, a sua volta è responsabile di una PAP elevata. Coerentemente, episodi notturni d'ipossiemia, specialmente quando questa è grave e prolungata, possono portare a "picchi" d'ipertensione polmonare.[25] Fletcher e coll.[13] hanno dimostrato che circa il 25% di pazienti affetti da BPCO con valori di PaO_2 diurna > 60 mm Hg sviluppano una desaturazione notturna. In un altro studio, i pazienti D avevano una più elevata PAP a ripo-

so che durante l'esercizio.[8] Durante un follow-up durato 3 anni, la PAP è diminuita nei pazienti D che sono stati trattati con ossigeno durante il sonno ed è aumentata nel gruppo di controllo senza ossigeno,[26] che inoltre hanno avuto una percentuale di sopravvivenza più bassa.[27] O'Donohue e Bowman[28] hanno trovato che circa il 45% dei pazienti affetti da BPCO aveva una significativa desaturazione ossiemoglobinica durante il sonno, e la maggioranza presentava una ipertensione arteriosa polmonare. Chaouat e coll.[12] hanno riportato che la desaturazione notturna correlava con la $PaCO_2$ diurna nei pazienti affetti da BPCO con una PaO_2 diurna > 55 mm Hg, ma non correlava con la misurazione della PAP a riposo misurata attraverso un cateterismo cardiaco. In accordo con McKeon e coll.,[29] la saturazione diurna non era predittiva della desaturazione notturna. In un altro studio,[30] i livelli diurni di SaO_2 correlavano con la desaturazione notturna, mentre, nello studio di Mohsenin e coll.,[31] la SaO_2 in veglia non è un buon predittore della desaturazione notturna nei pazienti BPCO. Noi abbiamo trovato che la $PaCO_2$ in veglia e la $BSaO_2$, ma non la PaO_2 in veglia, erano legate alla $MSaO_2$, alla $NSaO_2$ e al T_{90} (Tabella 2). In più, la $BSaO_2$, ma non la PaO_2 in veglia, differiscono nei pazienti D e ND. In ogni caso, la PO_2 non era un buon predittore di desaturazione notturna.

Vos e coll.[32] hanno distinto i pazienti BPCO in due gruppi: con ipossiemia notturna da quelli normossemici in base alla risposta ventilatoria ipercapnica diurna. Questi autori hanno trovato che i pazienti con ipossiemia notturna avevano una risposta ventilatoria d'ipercapnia significativamente più bassa nei desaturatori notturni rispetto ai non desaturatori, inoltre, questi stessi pazienti ipossiemici e desaturatori avevano una PaO_2 diurna più bassa e una maggiore sonnolenza da svegli, e ciò suggeriva nella discussione agli autori che più fattori fisiopatologici sono implicati nella desaturazione notturna.

Insieme di variabili che identificano i pazienti affetti da BPCO con desaturazione notturna e loro applicazione clinica

Lo scopo di questo studio era di verificare se, attraverso la valutazione con cluster analysis, fosse possibile identificare un insieme di variabili cliniche in grado di distinguere i pazienti affetti da BPCO D da quelli ND con maggiore efficacia del singolo valore di cut-off del T_{90}. Abbiamo trovato che i pazienti D hanno una media del T_{90} di 37,2%, con un intervallo compreso tra 30,8 e 45,5, mentre i pazienti ND hanno una media di 21,2% nel T_{90}, con un intervallo compreso tra 15,2 e 28,4. Comunque, rispettivamente il 19,2% e l'8%, dei gruppi D e ND avevano una media del valore T_{90} di circa 30 ± 3,5% (calcolata dai cluster dei singoli pazienti) [Figura 2], il che suggerisce che il valore di cut-off non è stato identificato efficacemente nei pazienti D. Lewis e coll.[33] hanno riportato che la desaturazione notturna valutata mediante T_{90} nei pazienti affetti da BPCO ha una notevole variabilità da una notte all'altra quando misurata con pulsiossimetro, e comunque che una singola registrazione di pulsiossimetria domiciliare non può essere una misura accurata della desaturazione notturna.

I valori medi del $PaCO_2$, del T_{90} e del BMI erano più elevati nei nostri pazienti D che nei pazienti del lavoro di Chaouat e coll.,[34] e i loro valori di MPAP erano più elevati di quanto in un altro studio di Chaouat e coll.[12] In ogni caso, è stato riportato che i pazienti affetti da BPCO denaturanti notturni hanno valori più alti di BMI e di $PaCO_2$ rispetto ai pazienti non denaturanti notturni, ma non differiscono nella percentuale stimata di FEV_1, nel rapporto FEV_1/VC, nell'AHI e nei punteggi ESS.[35] Questi risultati implicano un peso corporeo più elevato è presente ed è importante da studiare, nei pazienti con desaturazione notturna.

Infine, la cluster analysis ha mostrato che nel piccolo sottogruppo ND1 la maggior parte dei soggetti con i valori più alti di $PaCO_2$ erano uomini. Questo vale anche per il sottogruppo D2 ma questi pazienti avevano livelli più bassi di MPAP rispetto alle donne.

In conclusione, questa valutazione con la cluster analysis ha mostrato che i pazienti D possono essere identificati non solo dal T_{90} ma anche attraverso un insieme di parametri clinici quali MPAP e $PaCO_2$, e che queste ultime due variabili sono dei predittori della gravità della desaturazione notturna. In ogni modo, il valore di cut-off del T_{90} da solo non sembra descrivere adeguatamente i pazienti D e/o consentire una valutazione corretta della gravità della desaturazione notturna. Inoltre, la cluster analysis ha identificato i sottogruppi dei pazienti D e ND che differiscono nel grado di gravità della malattia.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano i cardiologi Dr. Clemente Salerno, Dr. Gaetano Manca, Dr.ssa Silvia Spedicato e Dr.ssa Maria Rosaria Greco per aver eseguito le indagini ecocardiografiche color Doppler. Inoltre un particolare grazie ai colleghi Dr. Mario Frassinato e Dr. Luigi Montuosi e Dr. Fausto Meleleo e ai tecnici Silvio Conte, Damiano Colì e Nicolina Giura per aver effettuate le indagini di fisiopatologia respiratoria. Siamo grati a Jean Gilden per la revisione e la redazione del testo. Si ringrazia per la traduzione in Italiano la dr.ssa Ada Lorenzo, dottore di ricerca dell'Università di Lecce.

BIBLIOGRAFIA

1 Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:112–128

2 Goldstein RS, Ramcharan V, Bowes G, et al. Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. N Engl J Med 1984; 310:425–429
3 Douglas NJ. Nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 1992; 13: 523–532
4 Douglas NJ. Are sleep studies necessary in COPD? Lung 1990; 168(suppl):943–947
5 Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, et al. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. Chest 2000; 117:679–683
6 Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, et al. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. Eur Respir J 1992; 5:301–307
7 Appril M, Weitzenblum E. Hypertension arte´ rielle pulmonaire et hypoxiemie nocturne dans les broncho-pneumopathies chroniques obstructives. Rev Mal Respir 1991; 8:13–27
8 Bradley TD, Mateika J, Li D, et al. Daytime hypercapnia in the development of nocturnal hypoxemia in COPD. Chest 1990; 97:308–312
9 Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, et al. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. Chest 1989; 95:757–764
10 Reid LM. Structure and function in pulmonary hypertension. Chest 1986; 89:279–288
11 Narrie EE, Bartlett D Jr, Johnson K. Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy caused by intermittent hypoxia and hypercapnia in the rat. Am Rev Respir Dis 1978; 118:653–658
12 Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Sleep related O_2 desaturation and daytime pulmonary hemodynamics in COPD patients with mild hypoxemia. Eur Respir J 1997; 10:1730–1735
13 Fletcher EC, Scott D, Quian W, et al. Evolution of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and daytime PaO_2 above 60 mm Hg. Am Rev Respir Dis 1991; 144:401–405
14 Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:S77–S120
15 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14:540–545
16 Kribbs NB, Getsy JE, Dingos DF. Investigation and management of daytime sleepiness in sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, eds. Sleep and breathing. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 575–604
17 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: Report Working Party Standardization of Lung Function tests European Community for Steel and Coal; Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993; 16:5–40
18 Abrams SV, Burke JB, Pauletto FJ, et al. Use of multiple views in the echocardiographic assessment of pulmonary artery systolic pressure. J Am Soc Echocardiogr 1995; 8:55–60
19 Guthrie E, Creed F, Fernandes L, et al. Cluster analysis of symptoms and health seeking behaviour differentiates subgroups of patients with severe irritable bowel syndrome. Gut 2003; 52:1616–1622
20 Pfaff M, Weller K, Woetzel D, et al. Prediction of cardiovascular risk in hemodialysis patients by data mining. Methods Inf Med 2004; 43:106–113
21 Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, et al. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in COPD: a European multicentre study. Eur Heart J 1991; 121:103–111
22 Bach DS, Curtis JL, Christensen, PJ, et al. Preoperative echocardiographic evaluation of patients referred for lung volume reduction surgery. Chest 1998; 114:972–980
23 Laaban J-P, Diebold B, Zelinski R, et al. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1989; 96:1258–1262
24 Arcasoy SM, Christie DJ, Ferrari AV, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:735–740
25 Weitzenblum E, Chaouat A, Charpentier C, et al. Sleep-related hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary diseases: causes, consequences and treatment. Respiration 1997; 64:187–193
26 Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and daytime PaO_2 above 60 mmHg. Am Rev Respir Dis 1992; 145:1070–1076
27 Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, et al. Survival in COPD patients with daytime $PaO_2 > 60$ mmHg with or without nocturnal oxygen desaturation. Chest 1992; 101:649–655
28 O'Donohue WJ Jr, Bowman TJ. Hypoxemia during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease: significance, detection, and effects of therapy. Respir Care 2000; 45:188–191
29 McKeon JL, Murre-Allan K, Saunders NA. Prediction of oxygenation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. Thorax 1988; 43:312–317
30 Thomas VD, Kumar VS, Gitanjiali B. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease in a South Indian population. J Postgrad Med 2002; 48:101–104
31 Mohsenin V, Guffanti E, Hilbert J, et al. Daytime oxygen saturation does not predict nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Arch Phys Med Rehabil 1994; 75:285–289
32 Vos PJE, Folgering HT, van Herwaarden CL. Predictors for nocturnal hypoxaemia in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. Eur Respir J 1995; 8:74–77
33 Lewis CA, Eaton TE, Fergusson W, et al. Home overnight pulse oximetry in patients with COPD. Chest 2003; 123: 1127–1133
34 Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Outcomes of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep related oxygen desaturation. Eur Respir J 2001; 17:848–855
35 De Angelis G, Sposato B, Mazzei L, et al. Predictive indexes of nocturnal desaturation in COPD patients not treated with long term oxygen therapy. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2001; 5:173–179