

Aumento della creatinfosfochinasi nella sindrome delle apnee ostruttive del sonno*

Un'associazione non nota?

Silvia Lentini; Robert Manka; Sabine Scholtyssek; Birgit Stoffel-Wagner, MD; Berndt Lüderitz, MD; Selçuk Taşci, MD

Obiettivi dello studio: Valutare l'impatto della sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) sui livelli sierici di creatinfosfochinasi (CK).

Disegno: Studio trasversale prospettico monocentrico.

Setting: Centro universitario per i disturbi del sonno.

Pazienti: Duecentouno pazienti consecutivi (età media $[\pm DS]$, $54,9 \pm 11,0$ anni; 155 maschi e 46 femmine; indice di massa corporea medio, $31,3 \pm 6,9$ kg/m²) con sospetto di disturbi respiratori legati al sonno.

Misure e risultati: L'OSAS è stata confermata in 182 pazienti (indice apnea-ipopnea [AHI], > 5 eventi/ora) ed esclusa in 19 pazienti (soggetti di controllo) attraverso la polisonnografia standard. Sessantasei pazienti OSAS e 1 paziente di controllo hanno mostrato un aumento inspiegato della CK. Il livello medio basale di CK era significativamente più alto nei pazienti con OSAS grave (AHI, > 30 eventi/ora; $n = 89$) rispetto ai corrispondenti con OSAS lieve-moderata (AHI, da 5 a 30 eventi/ora; $n = 93$) ed i soggetti di controllo ($191,4 \pm 12,9$ vs $134,3 \pm 7,5$ vs $107,1 \pm 7,9$ U/L, rispettivamente; $p < 0,01$). L'analisi delle curve operative caratteristiche (ROC) ha identificato un valore soglia ottimale di > 148 U/L ($r = 0,660$) per la CK, il quale ha determinato un valore predittivo positivo per la diagnosi di OSAS del 99%, una sensibilità del 43% ed una specificità del 95%. La saturazione media emoglobinica notturna era il principale predittore del livello di CK ($r = 0,47$; $p < 0,001$). Il trattamento con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) ha comportato una riduzione significativa dei livelli di CK sia nei pazienti con OSAS lieve-moderata ($n = 38$; $129,7 \pm 13,4$ vs $96,7 \pm 7,6$ U/L, rispettivamente; $p < 0,001$) che nei pazienti con OSAS grave ($n = 39$; $187,7 \pm 18,9$ vs $132,2 \pm 12,9$ U/L, rispettivamente; $p < 0,001$).

Conclusioni: Un terzo della nostra popolazione in studio ha mostrato un aumento lieve-moderato dei livelli di CK, il che era altamente predittivo di OSAS. L'applicazione della terapia con CPAP in pazienti OSAS ha comportato una riduzione significativa dei livelli di CK. Consideriamo che l'OSAS possa essere responsabile di un considerevole numero di casi di aumento inspiegato di CK (cioè ipercreatinfosfochinemia). Ulteriori studi dovrebbero determinare la prevalenza di OSAS in pazienti con ipercreatinfosfochinemia lieve-moderata.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 1:27-33)

Parole chiave: creatinfosfochinasi; ipercreatinfosfochinemia; sindrome delle apnee ostruttive del sonno; disturbi respiratori legati al sonno

Abbreviazioni: AHI = indice di apnea-ipopnea; AUC = area sotto la curva; BMI = indice di massa corporea; IC = intervallo di confidenza; CK = creatinfosfochinasi; CPAP = pressione positiva continua delle vie aeree; OSAS = sindrome delle apnee ostruttive del sonno; ROC = caratteristiche operative del ricevente (receiver operating characteristic); SaO₂ = saturazione arteriosa d'ossigeno; SDB = disturbi respiratori legati al sonno

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è caratterizzata da collasso periodico della faringe e desaturazione d'ossigeno durante il sonno, che provocano frammentazione del sonno e sonnolenza diurna. L'OSAS moderata-grave (defi-

nita dalla presenza di almeno 15 apnee ed ipopnee per ora di sonno) interessa circa il 4% delle donne e il 9% degli uomini della popolazione di mezza età, com'è stato dimostrato dal Wisconsin Sleep Cohort Study.¹ L'attività muscolare delle alte vie aeree è re-

golata dalle fasi del sonno, dai chemocettori e dalla pressione intratoracica. Nei soggetti sani, dei meccanismi protettivi mantengono la pervietà delle alte vie aeree durante la veglia ed il sonno.² Al contrario, i pazienti con OSAS presentano iperattivazione dei muscoli dilatatori della faringe durante la veglia, così come può essere dimostrato dall'aumento dell'attività elettromiografica.^{3,4} Per quanto ne sappiamo, non è stato descritto un aumento dei livelli sierici di creatinfosfochinasi (CK) nei pazienti con OSAS. Il meccanismo che lega l'OSAS all'aumento di CK potrebbe essere il ripetuto stress ipossiemico e/o meccanico dei muscoli respiratori e scheletrici.

La CK è un enzima di trasferimento di energia che catalizza la reazione di fosfocreatina ed adenosina difosfato a creatina ed adenosina trifosfato. Le possibili combinazioni delle due subunità molecolari della CK, M e B, producono i seguenti tre isoenzimi: CK-MM (isolato soprattutto nel muscolo scheletrico); CK-MB (isolato nel miocardio) e CK-BB (isolato nel cervello). Generalmente le concentrazioni di CK nei soggetti sani dipendono principalmente dalla frazione CK-MM, ma anche da sesso, razza, età ed attività fisica.^{5,6} Aumenti transitori dei livelli di CK sono tipicamente dovuti ad un'attività muscolare eccessiva o ad ipossia da grandi altezze (con o senza sforzo).⁷⁻⁹

Durante i dosaggi ematochimici di routine, spesso si riscontrano concentrazioni occasionalmente elevate di CK in pazienti asintomatici. Un numero considerevole di questi pazienti si sottopone ad analisi diagnostiche accurate per malattie cardiache o neuromuscolari che sono lunghe e costose. Tuttavia, fino nel 10% dei pazienti la causa dell'aumento del CK rimane poco chiara. In questi casi, si fa diagnosi di *ipercreatinfosfochinemia idiopatica*.¹⁰⁻¹²

Spesso ci è capitato di osservare un aumento inaspettato e non altrimenti spiegabile della CK in pazienti con OSAS non trattati. Abbiamo quindi deciso di studiare l'associazione tra OSAS e concentrazioni di CK in pazienti che si sono rivolti al nostro centro per sospetto di disturbi respiratori legati al

sonno (SDB) non trattati. Inoltre, abbiamo voluto indagare l'effetto del trattamento con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) sulle concentrazioni di CK di questi pazienti.

MATERIALI E METODI

Tra gennaio 2003 e novembre 2004, abbiamo effettuato uno studio trasversale prospettico su 251 pazienti consecutivi di razza bianca che sono stati inviati al nostro centro di medicina del sonno per sospetto di SDB. È stato chiesto a tutti i pazienti quale fosse l'abituale terapia e la propria storia clinica; poi i pazienti sono stati sottoposti ad esame fisico. Sono stati esclusi dallo studio cinquanta pazienti in base ai seguenti criteri di esclusione: storia di cardiomiopatia dilatativa ischemica e non; arteriopatia coronarica instabile; valvulopatia significativa; broncopneumopatia ostruttiva grave, in base alla spirometria (cioè rapporto FEV₁/capacità vitale < 60%); storia di malattia neuromuscolare o ipertermia maligna; ipotiroidismo; recente trauma muscolare ed eccessiva attività muscolare o assunzione di farmaci, che potessero determinare elevate concentrazioni di CK. Il comitato etico istituzionale dell'ospedale ha approvato il protocollo di studio ed è stato ottenuto il consenso informato da tutti i pazienti. La polisonnografia per tutta la notte ha valutato la presenza e la gravità dell'OSAS in base ai criteri standard.¹³

I pazienti sono stati sottoposti ad esami ematici di routine, compresa la valutazione della CK (Dimension R_xL; Dade Behring; Marburg, Germania) [intervallo di riferimento, < 145 U/L per le donne e < 171 U/L per gli uomini] tra le 900 e le 11,00 del mattino del giorno 1 di ricovero in ospedale prima della polisonnografia. Nei pazienti con elevate concentrazioni di CK, sono state valutate qualitativamente e quantitativamente le bande degli isoenzimi del CK in base alla loro mobilità elettroforetica su gel di agarosio. Il CK-BB (CK1) si muove più velocemente, verso la banda anodica, il CK-MM (CK3) è il più lento, verso la banda catodica, e il CK-MB (CK2) migra fra CK-MM e CK-BB.

Studi del sonno

I pazienti sono stati sottoposti a polisonnografia standard per tutta la notte per valutare la presenza e la gravità dei SDB. Lo screening polisunnografico ha previsto EEG, elettrooculogramma, elettromiogramma (muscoli genioglossa e anteriore tibiale), ECG, un microfono (per il russamento) ed un elettrodo per la posizione corporea. Inoltre, attraverso termistori è stato registrato il flusso nasale ed orale ed i movimenti toracici ed addominali sono stati registrati con la pletismografia induttiva. La saturazione arteriosa d'ossigeno (SaO₂) è stata monitorata attraverso la pulsossimetria. Gli stadi del sonno ed i risvegli sono stati determinati in base ai criteri standard di Rechtschaffen e Kales.¹⁴ Tutti i segnali sono stati registrati dal sistema polisunnografico.

Gli eventi respiratori sono stati analizzati visivamente e le ipopnee sono state calcolate in base ai criteri internazionali.¹³ Le apnee sono state definite come una cessazione del flusso aereo oronasale a < 20%, della durata di ≥ 10 sec indipendentemente dalle desaturazioni d'ossigeno. Le ipopnee sono state definite come una riduzione del flusso aereo nasale del > 50%, rispetto ad un'ampiezza di picco di 10 sec durante i precedenti 2 minuti, della durata di ≥ 10 sec e associate o ad una desaturazione d'ossigeno ≥ 3% o ad un risveglio. L'indice di apnea-ipopnea (AHI) è stato definito come il numero di apnee o di ipopnee che si verificavano per ora di sonno.

L'OSAS, definita da un AHI > 5 eventi per ora di sonno ottenuto con la polisunnografia, è stata confermata in 182 pazienti. Nessuno dei pazienti ha mostrato quadri respiratori periodici

*Da Departments of Internal Medicine II (Dott. Lentini, Manka, Scholtyssek, Lüderitz e Tafelci) e Clinical Biochemistry (Dott. Stoffel-Wagner), University of Bonn, Bonn, Germany.

Tutti gli autori hanno dichiarato ogni possibile coinvolgimento in qualunque organizzazione con interessi finanziari diretti sull'argomento di questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 20 maggio 2005; revisione accettata il 29 giugno 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: Selçuk Taşci, MD, Department of Internal Medicine II, University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53105 Bonn, Germany; e-mail: Selcuk.Tasci@ukb.uni-bonn.de (CHEST 2005; 129:88-94)

(cioè respiro di Cheyne-Stokes e respiro periodico). L'OSAS è stata classificata come lieve-moderata (AHI da 5 a 30 eventi/ora; n = 93) e grave (AHI > 30 eventi/ora; n = 89). I soggetti con un AHI di < 5 eventi/ora sono stati considerati negativi per OSAS ed arruolati nello studio come soggetti di controllo (n = 19). Un sottogruppo di 77 pazienti consecutivi con OSAS è stato sottoposto ad una seconda polisinnografia per tutta la notte per la titolazione del CPAP e ad una seconda misura del CK effettuata tra le 9,00 e le 11,00 del mattino dopo la titolazione con CPAP dopo la seconda polisinnografia per tutta la notte.

Analisi statistica

L'analisi dei dati è stata effettuata con due pacchetti statistici disponibili in commercio (SPSS, versione 11.0 per Windows; SPSS; Chicago, IL; e MedCalc, versione 7.4.1.0; MedCalc Software, Mariakerke, Belgio). È stata verificata per tutte le variabili la condizione di normalità (test di Kolmogorov-Smirnov). Le variabili con una distribuzione che deviava sono state trasformate logaritmicamente per ottenere una distribuzione normale. Le variabili trasformate logaritmicamente sono state poi utilizzate per tutte le analisi quando appropriate. Per valutare la significatività statistica delle differenze fra i gruppi è stata effettuata l'analisi semplice della varianza, seguita dai confronti *post hoc* (correzione di Bonferroni) per le variabili continue ed il test del χ^2 per le variabili dicotomiche.

Per confrontare i dati all'interno del gruppo al momento basale e dopo l'applicazione della terapia con CPAP nei pazienti con OSAS è stato effettuato un test *t* per dati appaiati a due code. È stato poi creato un modello di regressione lineare multipla con tecnica stepwise con la CK come variabile dipendente e le caratteristiche cliniche (cioè età e indice di massa corporea [BMI]) e le misure legate al sonno (cioè AHI, risvegli legati a sforzo respiratorio, movimenti periodici delle gambe e SaO₂ notturna media e minima) come variabili indipendenti. Abbiamo determinato i livelli ottimali di soglia per la CK ed il BMI basandoci sulla sensibilità e specificità derivate dalle curve delle caratteristiche operative del ricevente (ROC). Le curve ROC sono state costruite attraverso la variazione graduale della soglia decisionale per dimostrare la capacità dei marker di discriminare tra pazienti OSAS (AHI < 5 eventi l'ora) e soggetti sani. Sono state

calcolate l'area sotto la curva (AUC, in cui il valore minimo di 0,5 indica nessuna discriminazione e il valore massimo di 1,0 indica perfetta discriminazione) ed il suo errore standard (ES).¹⁵ I valori vengono riportati come media \pm ESM. Per tutte le analisi statistiche, è stato considerato significativo un valore < 0,05.

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche della popolazione in studio (n = 201; età media, 54,9 \pm 11,0 anni; 155 uomini e 46 donne; BMI medio, 31,3 \pm 6,9 kg/m²) sono riassunte in Tabella 1. La presenza e la gravità dell'OSAS sono state valutate con la polisinnografia standard. L'OSAS grave (cioè AHI > 30 eventi/ora) era presente in 89 pazienti e l'OSAS lieve-moderata (cioè AHI da 5 a 30 eventi/ora) è stata trovata in 93 pazienti. L'OSAS è stata esclusa (cioè AHI < 5 eventi/ora) in 19 pazienti. Il BMI era significativamente più alto nei pazienti con OSAS grave rispetto a quelli con OSAS lieve-moderata ed i soggetti di controllo (33,5 \pm 0,7 kg/m² vs 30,2 \pm 0,7 e 26,8 \pm 0,8 kg/m², rispettivamente; p < 0,01). Non vi erano differenze fra i gruppi dei livelli di ormone stimolante la tiroide. I livelli di proteina C-reattiva erano significativamente più alti nei pazienti con OSAS grave rispetto ai soggetti di controllo (5,2 \pm 0,6 vs 2,7 \pm 0,5 mg/L, rispettivamente; p < 0,01). Le concentrazioni di CK erano significativamente più alte nei pazienti con OSAS grave (191,4 \pm 12,9 U/L) rispetto ai pazienti con OSAS lieve-moderata (134,3 \pm 7,5 U/L; p < 0,01) ed i soggetti di controllo (107,1 \pm 7,9 U/L; p < 0,01) [per i singoli dati e le mediane vedi Figura 1]. Quarantatré pazienti su 89 (48%) con OSAS grave e 23 pazienti su 93 (25%) con OSAS lieve-moderata hanno presentato un aumento del livello di CK in base all'intervallo di riferimento. Di

Tabella 1—Caratteristiche cliniche e risultati della polisinnografia e degli esami di laboratorio: confronto di pazienti con OSAS grave, lieve-moderata e soggetti di controllo*

Variabili	Pazienti con OSAS grave (n = 89)	Pazienti con OSAS lieve-moderata (n = 93)	Soggetti di controllo (n = 19)
Sesso			
Maschile	71†	76‡	8
Femminile	18	17	11
Età, anni	54,9 \pm 1,2	55,6 \pm 1,2	52,2 \pm 2,3
BMI, kg/m ²	33,5 \pm 0,7§	30,2 \pm 0,7	26,8 \pm 0,8
Concentrazione di CK, U/L	191,4 \pm 12,9§	134,3 \pm 7,5	107,1 \pm 7,9
AHI, eventi/ora	58,6 \pm 2,0†§	15,4 \pm 0,7‡	2,5 \pm 0,8
mSaO ₂ , %	89,1 \pm 0,5§	92,6 \pm 0,2	93,0 \pm 0,5
lSaO ₂ , %	70,9 \pm 1,3§	81,0 \pm 0,8	85,6 \pm 1,3
CRP, mg/L	5,2 \pm 0,6†	3,3 \pm 0,4	2,7 \pm 0,5
TSH, μ U/mL	1,2 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	1,4 \pm 0,3

*I valori sono presentati come media \pm ESM, tranne ove altrimenti specificato. mSaO₂ = SaO₂ notturna media; lSaO₂ = SaO₂ minima notturna; TSH = ormone stimolante la tiroide.

†p < 0,01 (pazienti con OSAS grave vs soggetti di controllo).

‡p < 0,01 (pazienti con OSAS lieve-moderata vs soggetti di controllo).

§p < 0,01 (pazienti con OSAS grave vs pazienti con OSAS lieve-moderata e soggetti di controllo).

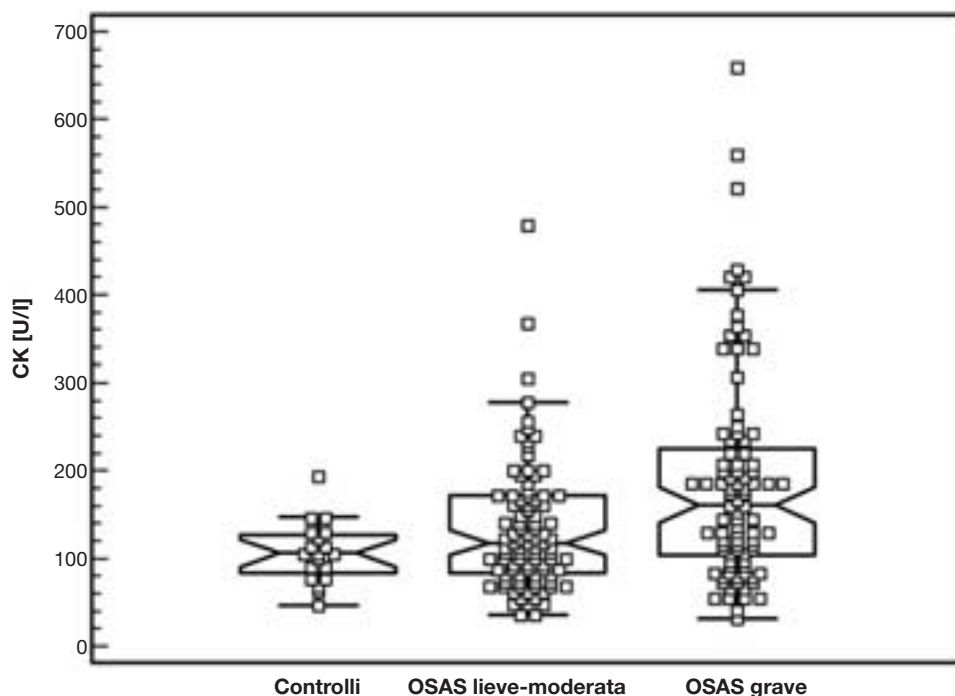


FIGURA 1. Diagrammi “notched box-and-whisker” che mostrano le singole concentrazioni basali di CK dei tre gruppi di studio (OSAS grave, n = 89; OSAS lieve-moderata, n = 93; e soggetti di controllo, n = 19). Il riquadro centrale rappresenta i valori dal quartile inferiore al superiore (25° e 75° percentile). La linea nel mezzo rappresenta la mediana. La linea orizzontale si estende dal valore minimo al massimo, escludendo i valori esterni e molto esterni, che sono indicati come punti separati. Gli IC per le mediane sono indicate dalle tacche che circondano le mediane. Se le tacche di due mediane non si sovrappongono, esse sono significativamente diverse ad un livello di confidenza \pm 95%.

conseguenza, l'aumento del CK ha determinato un valore predittivo positivo del 99%, una sensibilità del 36% ed una specificità del 95% per la diagnosi di OSAS. Solo un paziente nel gruppo di controllo ha mostrato un aumento del livello di CK. L'elettroforesi ha rivelato che l'aumento dei livelli di CK era attribuibile al CK-MM in tutti i pazienti con concentrazioni elevate di CK.

Per valutare i predittori indipendenti dei livelli di CK nella popolazione in studio, abbiamo effettuato un'analisi di regressione lineare multipla stepwise. La SaO_2 notturna media era il principale predittore ($R = 0,45$; $p < 0,001$) e spiegava il 20% della varianza delle concentrazioni di CK. L'AHI, lo sforzo respiratorio legato ai risvegli, i movimenti periodici delle gambe, la SaO_2 notturna minima e i valori di BMI sono stati esclusi dal modello. Solo l'aggiunta dell'età ne ha leggermente migliorato il potere predittivo ($R = 0,47$; $p < 0,01$), spiegando il 22% della varianza dei livelli di CK.

L'analisi ROC per la diagnosi di OSAS ha identificato un valore ottimale di soglia di > 148 U/L ($R = 0,660$; intervallo di confidenza del 95% [IC], da 0,590 a 0,725) per la CK, il che ha comportato un

valore predittivo positivo del 99%, una sensibilità del 43% ed una specificità del 95% per la diagnosi di OSAS (cioè AHI > 5 eventi/ora). Quarantasette pazienti su 89 (53%) con OSAS grave avevano una concentrazione di CK che superava 148 U/L. Al contrario, solo un paziente del gruppo di controllo presentava una concentrazione > 148 U/L (5%). Analogamente, l'analisi ROC per il BMI ha determinato un valore soglia di $28,65$ kg/m^2 ($R = 0,752$; IC del 95%, da 0,686 a 0,810), comportando un valore predittivo positivo del 97%, una sensibilità del 64% ed una specificità del 79% per la diagnosi di OSAS. Il confronto simultaneo delle curve ROC di concentrazione di CK e BMI non ha mostrato alcuna differenza significativa ($p = 0,149$) [Figura 2].

L'applicazione del CPAP in un sottogruppo di 77 pazienti consecutivi con OSAS ha comportato una significativa riduzione delle concentrazioni di CK nei soggetti con OSAS lieve-moderata ($n = 38$; concentrazione di CK, $129,7 \pm 13,4$ vs $96,7 \pm 7,6$ U/L, $p < 0,001$) e con OSAS grave ($n = 39$; concentrazione di CK, $187,7 \pm 18,9$ vs $132,2 \pm 12,9$ U/L; $p < 0,001$) [Figura 3].

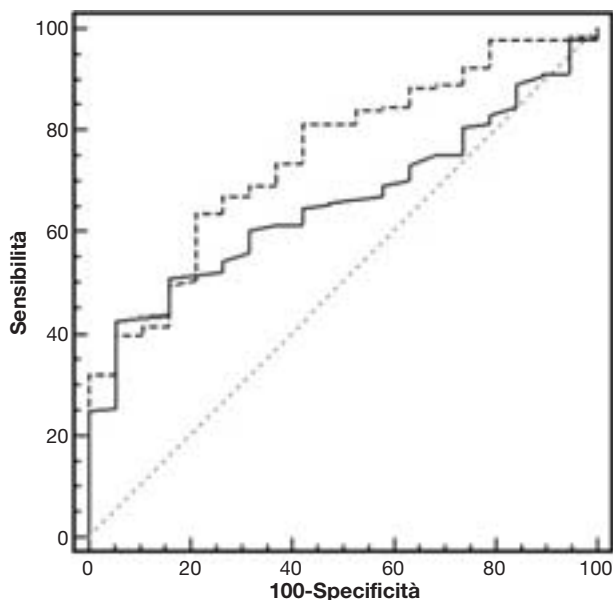


FIGURA 2. L'analisi della curva ROC per l'identificazione del valore ottimale di soglia della concentrazione di CK e BMI (linea tratteggiata) per la diagnosi di OSAS (popolazione in studio, $n = 201$; pazienti con OSAS, $n = 181$; soggetti di controllo, $n = 19$). I valori di concentrazione di CK erano i seguenti: livello di soglia, 148 U/L; AUC, 0,660 (IC del 95%, da 0,590 a 0,725). I valori di BMI erano i seguenti: livello di soglia, 28,65 kg/m²; AUC, 0,752 (IC del 95%, da 0,686 a 0,810). Un confronto a coppie delle curve ROC non ha mostrato significative differenze ($p = 0,149$).

DISCUSSIONE

In base alle nostre conoscenze, questo è il primo studio a riportare un'associazione tra OSAS ed aumento della concentrazione di CK. Inoltre, abbiamo scoperto che i livelli di CK si riducono in maniera significativa nei pazienti con OSAS trattati con CPAP.

Concentrazioni sieriche elevate di CK sono un marker importante di malattie cardiovascolari e neuromuscolari. D'altra parte, l'aumento occasionale della concentrazione di CK di origine muscolare scheletrica (CK-MM) in pazienti asintomatici può rappresentare un problema diagnostico. Una volta escluse le cause note (cause metaboliche o tossiche come ipotiroidismo, rabdomiolisi, uso di farmaci per ridurre il colesterolo ed esercizio fisico eccessivo) e in assenza di alcuna evidenza di malattia neuromuscolare, si parla di ipercreatinfosfochinasemia idiopatica come diagnosi di esclusione.^{10,11} Nel contempo, studi di follow-up su pazienti con ipercreatinfosfochinasemia hanno mostrato che due terzi di essi non sviluppano malattie neuromuscolari.^{12,16-18} In uno studio, Prella e colleghi¹⁹ non hanno potuto trovare una diagnosi conclusiva nel 50% dei loro 114 pazienti con ipercreatinfosfochinasemia, malgrado

indagini intensive che hanno previsto biopsie muscolari ed indagini genetiche. Inoltre, il 31,6% della popolazione in studio presentava muscoli completamente sani.¹⁹

Nel nostro studio, la prevalenza dell'aumento lieve-moderato delle concentrazioni di CK era insolitamente alta (33%). Come mostrato da Kodatsch e coll.,²⁰ fino all'11% dei pazienti ricoverati in un dipartimento di medicina possono presentare un aumento delle concentrazioni di CK. In > 50% dei loro pazienti, le concentrazioni di CK erano aumentate fino a due volte il valore normale. La causa dei livelli elevati di CK è rimasta non chiarita nel 10% dei casi. Nel nostro studio, l'esame elettroforetico ha dimostrato che il CK-MM era l'isoenzima responsabile dell'aumento della CK ed elevate concentrazioni di CK erano altamente predittive di OSAS (specificità, 95%; valore predittivo positivo, 99%). È interessante che l'analisi della curva ROC per l'identificazione del valore ottimale di soglia abbia stabilito un livello di CK di 148 U/L, che corrisponde all'intervallo di riferimento della CK < 145 U/L per le donne e < 171 U/L per gli uomini.

I possibili meccanismi patogenetici delle elevate concentrazioni di CK in pazienti OSAS comprendono l'iperattivazione dei muscoli dilatatori delle alte vie aeree per mantenerne la pervietà,^{3,4} l'aumento dell'attività dei muscoli inspiratori, in particolare del diaframma, durante la riduzione della pressione intratoracica dovuta alle apnee (manovra di Mueller),²¹ l'alterazione della funzione e del metabolismo muscolare indotto dall'ipossia^{22,23} e processi infiammatori locali e sistemici.²⁴ Si può ipotizzare che gli effetti combinati dell'ipossia e dello stress muscolare contribuiscano all'aumento delle concentrazioni di CK in pazienti con OSAS, com'è stato visto in triatleti che si allenavano a altezze elevate.⁹

Il nostro riscontro che la SaO₂ media notturna fosse uno dei principali predittori dell'aumento delle concentrazioni di CK si può trovare in accordo con le manifestazioni dei pazienti con OSAS ed ipossia intermittente che presentano variazioni della struttura muscolare e dell'attività biochimica degli enzimi dei muscoli dilatatori delle alte vie aeree e dei muscoli scheletrici. Series e coll.²² hanno riportato che il numero totale di fibre muscolari (fibre di tipo IIA in particolare), il contenuto proteico e l'attività degli enzimi anaerobici (compresa la concentrazione di CK) del muscolo dell'ugola erano significativamente maggiori nei pazienti con OSAS rispetto ai russatori. In uno studio,²³ le agobiopsie del quadricipite femorale di 12 pazienti con OSAS grave hanno dimostrato variazioni strutturali e bioenergetiche del muscolo scheletrico rispetto ai soggetti di controllo sani. Una volta dimostrato che il reclutamento muscolare progressivo contribuisce all'aumento della

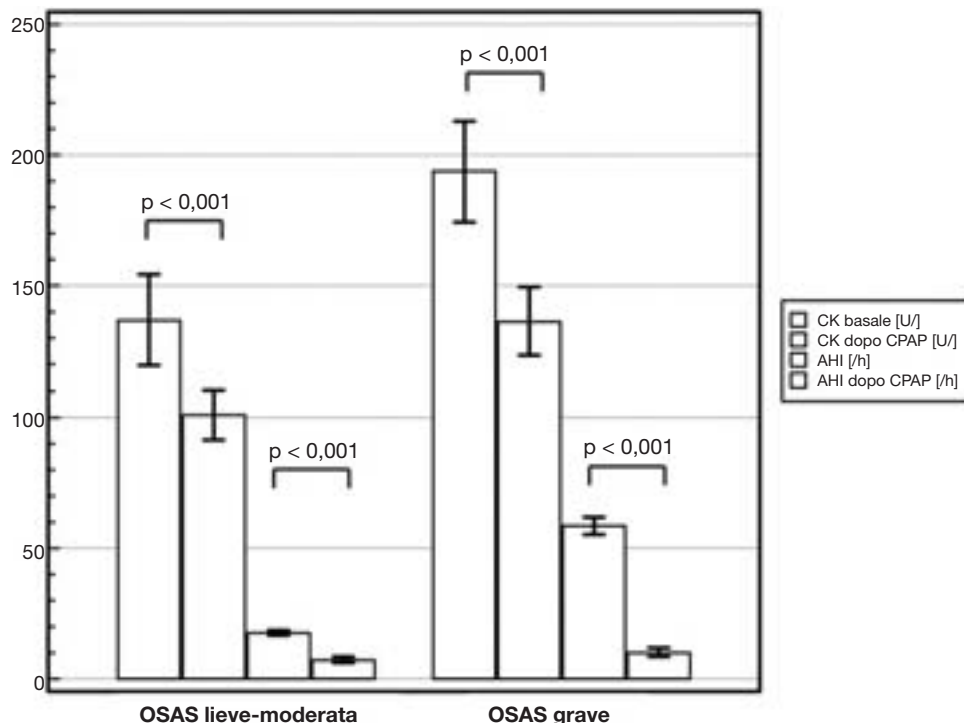


FIGURA 3. Effetto dell'applicazione del CPAP sulle concentrazioni di CK e l'AHI dei pazienti con OSAS lieve-moderata (n = 38) ed OSAS grave (n = 39).

concentrazione di CK in pazienti con OSAS, il trattamento efficace (come l'applicazione del CPAP) dovrebbe comportare una normalizzazione della concentrazione di CK, com'è stato dimostrato nel nostro studio con CPAP.

Il nostro studio non è stato disegnato allo scopo di trovare un predittore sierologico di OSAS. Studi precedenti²⁵ che hanno proposto formule predittive di OSAS hanno riportato come predittori: età, storia di russamento, riferite apnee, ipertensione, BMI e circonferenza del collo. Tuttavia, i modelli di predizione clinica non riescono a discriminare sufficientemente tra pazienti con o senza apnee ostruttive del sonno.²⁶ Per quanto ne sappiamo, finora la relazione tra la concentrazione di CK e l'OSAS non è stata affrontata in nessuno studio. Studi futuri dovrebbero tenere in considerazione di aggiungere la concentrazione di CK nelle formule per predire l'OSAS.

Limitazioni dello studio

Il presente studio ha parecchie limitazioni. La popolazione in studio era altamente selettiva (la prevalenza dell'OSAS era del 90%), limitando quindi l'interpretazione dei nostri risultati. Le malattie neuromuscolari della popolazione in studio sono state indagate soltanto attraverso l'anamnesi e l'esame neurologico; i pazienti non sono stati sottoposti a nessun

esame elettrodiagnostico specifico o istologico. Perciò, ai nostri risultati ha potuto contribuire la presenza di malattie neuromuscolari non identificate. Tuttavia, nessuno dei nostri pazienti lamentava debolezza muscolare e nessuno presentava criteri polisomnografici o emogasanalitici di ipoventilazione. Le indagini istopatologiche erano al di fuori degli scopi del nostro studio. Tuttavia, poiché in un terzo dei pazienti con OSAS è stato trovato un aumento delle concentrazioni di CK e poiché l'applicazione del CPAP nei pazienti con OSAS ha comportato una significativa riduzione della concentrazione di CK, saranno necessari ulteriori studi per valutare le basi fisiopatologiche di questi risultati. Sfortunatamente, non abbiamo misurato la mioglobulinuria e mancava un gruppo di controllo per il CPAP. Un fattore potenzialmente confondente è il numero dei soggetti di sesso femminile significativamente più alto nel gruppo di controllo rispetto ai gruppi con OSAS. I livelli di CK tendono ad essere più bassi nei soggetti di sesso femminile, e ciò avrebbe potuto modificare i livelli di CK del gruppo di controllo rispetto ai soggetti dei gruppi con OSAS. Tuttavia, pensiamo che ciò sia improbabile dato che le misure erano simili nei gruppi di controllo e con OSAS lieve-moderata.

CONCLUSIONI

In conclusione, un terzo dei pazienti con OSAS della nostra popolazione in studio ha mostrato un aumento da lieve a moderato della concentrazione di CK che era parzialmente reversibile con l'applicazione della terapia con CPAP. L'aumento delle concentrazioni di CK in pazienti con sospetto di SDB era altamente predittivo di OSAS, ma ha mostrato una bassa sensibilità. La relazione tra aumento delle concentrazioni di CK ed ipossia cronica intermittente sostiene nei pazienti con OSAS il collegamento tra attivazione e variazioni strutturali e bioenergetiche dei muscoli dilatatori delle alte vie aeree e dei muscoli scheletrici. Dato che l'OSAS ha un'alta prevalenza, l'associazione causale tra OSAS ed aumento delle concentrazioni di CK potrebbe essere responsabile di un considerevole numero di casi di ipercreatinfosfochinemia lieve-moderata. Quindi, lo studio precoce dei SDB in pazienti con aumento inspiegato della concentrazione di CK potrebbe evitare indagini per ricercare presunti disturbi neuromuscolari primitivi, dispendiose in termini di tempo e di costi. Di conseguenza, altri studi dovrebbero ricercare l'OSAS in questa popolazione di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235
- 2 Malhotra A, Pillar G, Fogel RB, et al. Pharyngeal pressure and flow effects on genioglossus activation in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:71-77
- 3 Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects: mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2025-2030
- 4 Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992; 89:1571-1579
- 5 Lang H, Wurzburg U. Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clin Chem* 1982; 28:1439-1447
- 6 Wong DS, Cobb C, Umehara MK, et al. Heterogeneity of serum creatine kinase activity among racial and gender groups of the population. *Am J Clin Pathol* 1983; 79:582-586
- 7 Meltzer HY. Factors affecting serum creatine phosphokinase levels in the general population: the role of race, activity and sex. *Clin Chim Acta* 1971; 33:165-172
- 8 Bailey DM, Kleger GR, Holzgraefe M, et al. Pathophysiological significance of peroxidative stress, neuronal damage, and membrane permeability in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 2004; 96:1459-1463
- 9 Wilber RL, Drake SD, Hesson JL, et al. Effect of altitude training on serum creatine kinase activity and serum cortisol concentration in triathletes. *Eur J Appl Physiol* 2000; 81:140-147
- 10 Rowland LP. CPK in neuropsychiatric disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1975; 54:209-213
- 11 Rowland LP, Willner J, Cerri C, et al. Approaches to the membrane theory of muscular dystrophy. In: Angelini C, Danielli GA, Fantanari D, eds. *Muscular dystrophy: advances and new trends*. Amsterdam, the Netherlands: Excerpta Medica, 1980; 3-13
- 12 Brewster LM, Visser de M. Persistent hyperCKemia: fourteen patients studied in retrospect. *Acta Neurol Scand* 1988; 77:60-63
- 13 American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22:667-689
- 14 Rechtschaffen A, Kales AA. A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: National Institutes of Health, 1968; NIH Publication No. 204
- 15 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143:29-36
- 16 Sunohara N, Takagi A, Nonaka I, et al. Idiopathic hyperCKemia. *Neurology* 1984; 34:544-547
- 17 Galassi G, Rowland LP, Hays AP, et al. High serum levels of creatine kinase: asymptomatic prelude to distal myopathy. *Muscle Nerve* 1987; 10:346-350
- 18 Reijneveld JC, Notermans NC, Linssen WH, et al. Benign prognosis in idiopathic hyperCKemia. *Muscle Nerve* 2000; 23:575-579
- 19 Prella A, Tancredi L, Sciacco M, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol* 2002; 249:305-311
- 20 Kodatsch I, Finsterer J, Stollberger C. Serum creatine kinase elevation in a medical department. *Acta Med Austriaca* 2001; 28:11-15
- 21 Sharpey-Schafer EP. Effect of respiratory acts on the circulation. In: Dow P, ed. *Handbook of physiology: Circulation (section 2)*. Volume III. Washington, DC: American Physiological Society, 1965; 1875-1886
- 22 Series F, Cote C, Simoneau JA, et al. Physiologic, metabolic, and muscle fiber type characteristics of musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *J Clin Invest* 1995; 95:20-25
- 23 Saulea J, Garcia-Palmer FJ, Tarraga S, et al. Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2003; 97:804-810
- 24 Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105:2462-2464
- 25 Tsai WH, Remmers JE, Brant R, et al. A decision rule for diagnostic testing in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1427-1432
- 26 Rowley JA, Aboussouan LS, Badr MS. The use of clinical prediction formulas in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2000; 23:929-937