



## Variazioni notturne del livello di peptide natriuretico cerebrale nei bambini con malattie legate al sonno\*

Athanasios G. Kaditis, MD; Emmanouel I. Alexopoulos, MD; Fotini Hatzi, MSc; Eleni Kostadima, MD; Maria Kiaffas, MD; Epameinondas Zakyntinos, MD; Konstantinos Gourgoulanis, MD

**Obiettivi dello studio:** La patologia respiratoria legata al sonno è accompagnata da aumenti episodici del postcarico del ventricolo sinistro dovuti alle ampie oscillazioni negative della pressione intratoracica e al ripetuto aumento della pressione arteriosa. Il peptide natriuretico del cervello (BNP) è liberato dai miocardiociti ventricolari in risposta al sovraccarico del volume e di pressione. È stato supposto che in bambini russatori, la variazione notturna dei livelli del BNP sia correlata alla gravità dei disturbi della respirazione.

**Disegno:** I livelli plasmatici mattutini e serali del BNP sono stati misurati in bambini russatori con indicazione alla polisonnografia.

**Setting:** Un laboratorio di studio del sonno in un ospedale universitario.

**Partecipanti:** Sono stati reclutati 22 bambini con l'indice di apnea-ipopnea (AHI)  $\geq 5/h$  (media  $\pm$  deviazione standard  $6,4 \pm 2,5$  anni), 60 bambini con AHI  $< 5/h$  ( $7 \pm 2,9$  anni) e 27 soggetti di controllo non russatori ( $7,8 \pm 3,7$  anni).

**Misure e risultati:** La variazione notturna del BNP (rapporto log-trasformato dei livelli mattiniera) era maggiore nei bambini con AHI  $\geq 5/h$ , rispetto a quelli con AHI  $< 5/h$  o ai controlli ( $0,1 \pm 0,19$  contro  $0,01 \pm 0,14$  contro  $0,06 \pm 0,18$ ;  $p < 0,05$ ). I bambini con AHI  $\geq 5/h$  hanno un odds ratio di 4,33 (intervallo di confidenza al 95%, 1,34-14) per variazioni nei livelli del peptide  $> 0,15$  relativamente ai soggetti con AHI  $< 5/h$ . AHI e la saturazione dell'ossigeno nadir dell'emoglobina erano fattori predittivi significativi di variazione notturna nei livelli del peptide.

**Conclusioni:** Nei bambini russatori, l'aumento notturno nei livelli del BNP è correlato con la gravità dei disturbi respiratori durante il sonno, il che può indicare la presenza di sforzo cardiaco notturno.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 1:5-12)

**Parole chiave:** aterosclerosi; sindrome delle apnee ostruttive; russamento; ipertrofia ventricolare

**Abbreviazioni:** AHI = indice apnea-ipopnea; BNP = peptide natriuretico atriale; SaO<sub>2</sub> = saturazione d'ossigeno dell'emoglobina

La patologia ostruttiva legata al sonno è dovuta ad un'ostruzione intermittente delle alte vie aeree ed è caratterizzata da un aumento dello sforzo respiratorio, maggiore negatività della pressione intratoracica durante l'inspirazione, microrisvegli e in molti soggetti anomalie nei valori emogasanalitici.<sup>1</sup> Queste risposte immediate all'ostruzione intermittente delle alte vie aeree sono seguite da una serie di alterazioni che potenzialmente predispongono adulti e bambini a malattie cardiovascolari nel futuro. Que-

ste alterazioni comprendono ma non si limitano a disfunzione endoteliale e diminuita distensibilità delle arterie,<sup>2,3</sup> infiammazione e disturbi metabolici,<sup>4-8</sup> ipertensione<sup>9-11</sup> e cambiamenti della struttura e della funzionalità cardiaca.<sup>2,12-15</sup> Pertanto, non è sorprendente che l'OSA negli adulti sia stata correlata con patologia coronarica arteriosa, insufficienza cardiaca congestizia e infarto.<sup>16</sup>

Inoltre, la patologia ostruttiva legata al sonno negli adulti è stata correlata ad effetti acuti dannosi sul si-

stema cardiovascolare, come le oscillazioni ripetitive notturne della pressione arteriosa,<sup>17</sup> che possono anche contribuire ad un'aumentata morbilità cardiovascolare a lungo termine. Alla fine di un evento ostruttivo, la pressione arteriosa sistemica cresce mentre il volume cardiaco diminuisce probabilmente a causa di un aumento del postcarico ventricolare.<sup>18</sup> Questa risposta del sistema cardiovascolare è stata attribuita alla vasocostrizione periferica risultante dall'attivazione del sistema nervoso simpatico secondaria all'ipossipemia e ai microrisvegli.<sup>19,20</sup>

Diversi studi nei bambini con patologia ostruttiva legata al sonno hanno fornito prove consistenti degli effetti a lungo termine di un aumentato carico (sforzo) dei ventricoli cardiaci durante eventi apnoici. Una grave OSA-ipopnea può essere accompagnata da cuore polmonare<sup>21,22</sup> e da una diminuita frazione di eiezione al ventricolo destro.<sup>12,13</sup> Altri studi<sup>14,15</sup> suggeriscono che l'indice apnea-ipopnea (AHI) sia correlato con un'aumentata massa ventricolare sinistra e con una diminuita funzione diastolica.

Il peptide natriuretico cerebrale (BNP) è un neuroormone secreto dai miocardiociti del ventricolo sinistro in risposta a sovraccarico volumetrico e pressorio come si verifica nei soggetti adulti con insufficienza cardiaca congestizia o infarto acuto del miocardio.<sup>23-25</sup> In uno studio,<sup>26</sup> l'aumento notturno dei livelli plasmatici di BNP è stato documentato in soggetti adulti con OSA e non nei controlli, probabilmente secondario all'aumento del lavoro cardiaco legato all'ostruzione delle vie aeree intermittente durante il sonno. L'ipotesi principale del nostro studio è che nei bambini russatori abituali, maggiore è la gravità della patologia ostruttiva legata al sonno, maggiori sono le variazioni della concentrazione plasmatica del BNP. Se questa ipotesi è confermata, l'aumento notturno del BNP plasmatico nei bambini con OSA può indicare presenza di sofferenza cardiaca ventricolare.

---

\*Dai Departments of Pediatrics (Dr. Kaditis, Dr. Alexopoulos e Mrs. Hatzis) and Critical Care Medicine (Drs. Kostadima e Zakynthinos) and the Sleep Disorders Laboratory (Dr. Gourgoulis), University of Thessaly School of Medicine and Larissa University Hospital, Larissa; Department of Pediatric Cardiology (Dr. Kiaffas), Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Grecia. Realizzato dall'University of Thessaly Research Committee. Nessuno degli autori ha dichiarato conflitto di interessi.

Manoscritto ricevuto il 12 gennaio 2006; revisione accettata il 24 aprile 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Athanasios Kaditis, MD, Department of Pediatrics, Larissa University Hospital, PO Box 1425, Larissa 41110, Greece; e-mail: KADITIA@hotmail.com

(CHEST 2006; 130:1377-1384)

## Reclutamento dei soggetti e valutazione clinica

Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico dell'Università di Thessaly. I genitori dei partecipanti allo studio hanno firmato il consenso informato e ai soggetti > 6 anni è stato chiesto il permesso. Sono stati inclusi nello studio bambini con fenomeni di russamento > 3 notti/settimana per i 6 mesi precedenti che si sono rivolti al nostro centro. Sono stati reclutati anche bambini non russatori come controlli. I criteri di esclusione per entrambi i gruppi sono stati sintomi di infezione del tratto respiratorio e storia di malattie cardiovascolari, renali, neuromuscolari o genetiche. 18 pazienti inclusi nello studio hanno partecipato ad uno studio precedente da noi svolto.<sup>27</sup>

I genitori sono stati intervistati riguardo ai sintomi di patologia ostruttiva legata al sonno e riguardo ad un'eventuale storia di adenoidectomia o tonsillectomia. I soggetti sono stati sottoposti ad un'esame obiettivo ed è stato calcolato il punteggio z del BMI.<sup>28</sup> La pressione arteriosa è stata misurata la mattina per 3 volte e il valore medio è stato utilizzato nell'analisi statistica.<sup>29</sup> Per controllare gli effetti dell'età, del sesso e dell'altezza sulla pressione arteriosa è stato calcolato un indice: (media del valore misurato - 95esimo valore percentile) X 100/95esimo valore percentile.<sup>29,30</sup>

## Polisonnografia

Tutti i partecipanti, eccetto i controlli non russatori, sono stati sottoposti a polisonnografia notturna nel laboratorio dei disturbi legati al sonno dell'ospedale universitario di Larissa sotto la supervisione di personale addestrato. È stato utilizzato il sistema computerizzato Alice 4 (Healthdyne; Marietta, GA) per registrare i seguenti parametri: EEG (C3/A2, C4/A1, O1/A2), ologramma destro e sinistro, elettromiogramma submentoniero e tibiale, posizione corporea, ECG, movimenti toracici ed addominali (trasduttori piezoelettrici); flusso aereo oro-nasale (termistore a 3 vie) e SaO<sub>2</sub>. È stato inoltre monitorato il livello di CO<sub>2</sub> alla fine della respirazione. L'ora di andare a letto dipendeva dalla routine di ogni bambino e la polisonnografia terminava al momento del loro risveglio.

Risvegli e stadi del sonno sono stati determinati tramite criteri standard.<sup>31,32</sup> Il tempo totale di sonno è stato misurato in base sia all'EEG sia agli appunti dei tecnici di laboratorio. L'apnea ostruttiva è stata definita come la presenza di movimenti toracici/addominali in assenza di flusso delle vie aeree per la durata di almeno 2 cicli respiratori.<sup>10,33</sup> L'ipopnea è stata definita come segue: 1) una riduzione dell'ampiezza del segnale del flusso aereo almeno del 50% rispetto al valore base, 2) la presenza di movimento della parete toracica/addominale e 3) l'associazione con desaturazione dell'emoglobina  $\geq$  4% o con un risveglio.<sup>30</sup> L'AHI è il numero di apnee ostruttive e miste (apnee con componenti sia centrali che ostruttive) e di ipopnee per ora di sonno. La frequenza dei risvegli dopo le apnee o le ipopnee determina l'indice di risveglio respiratorio. Sono stati inoltre calcolati il numero di episodi per ora di desaturazione d'ossigeno dell'emoglobina  $\geq$  4%, il nadir dell'SaO<sub>2</sub> e la percentuale di sonno con SaO<sub>2</sub> < 95%.

## Dosaggio del BNP

Il prelievo del sangue venoso è stato effettuato prima di andare a letto e tra le 8 e le 10 del mattino successivo. La concentrazione di BNP è stata misurata in provette con EDTA tramite l'apparecchio Triage Meter Plus (Biosite Diagnostics; San Diego, CA) immediatamente dopo il prelievo ematico.<sup>34</sup> I coefficienti di variazione di questo test sono i seguenti: 10%, 12,4% e 14,8%

per concentrazioni di BNP rispettivamente di 28,8 pg/ml, 584 pg/ml e 1.180 pg/ml. Il valore minimo di rilevazione del test è di 5 pg/ml. Quando venivano riscontrati valori inferiori rispetto al limite essi sono stati considerati uguali a 5 pg/ml.

#### Analisi dei dati

Sono stati costituiti 3 gruppi di studio allo scopo di valutare il rischio di un aumento notturno dei livelli di BNP nei bambini affetti da patologia ostruttiva legata al sonno di grado da moderato a grave in relazione a soggetti con disturbi lievi della respirazione durante il sonno: 1) bambini con russamento e AHI > 5/h; 2) bambini con russamento e AHI < 5/h; e 3) controlli non russatori. È stato utilizzato il valore soglia di 5/h in quanto usato in molti ospedali pediatrici come indicatore di adenotonsillectomia in bambini russatori.<sup>35</sup>

I valori del BNP sono stati trasformati in logaritmo per ottenere una distribuzione normale. I gruppi di studio sono stati confrontati secondo livelli plasmatici serali e mattutini di BNP, le variazioni notturne del BNP (rapporto mattino/sera del BNP trasformato in logaritmo) e le variabili che possono influire sui valori precedenti. Il test del CHI quadro è stato utilizzato per i confronti riguardanti caratteristiche categoriche e l'analisi della varianza ad una via è stata utilizzata per caratteristiche continue. L'analisi della varianza ad una via è stata seguita da test *post hoc* per confronti appaiati tra gruppi di studio. I 2 gruppi con bambini russatori sono stati confrontati per quanto riguarda gli indici di polisinnografia tramite il test *t* di Student.

È stato calcolato l'odds ratio per le variazioni notturne nel BNP > 0,15 nei bambini con AHI 5/h in relazione ai soggetti con AHI < 5/h. Un rapporto di BNP trasformato in logaritmo > 0 riflette un livello mattutino più elevato rispetto a quello serale. Essendo questo il primo studio che esplora le variazioni dei valori notturni del BNP nei bambini russatori, sono stati esplorati diversi valori soglia per il BNP trasformato in logaritmo per stimare l'odds ratio. È stato selezionato il valore di 0,15 perché esso separa meglio graficamente i partecipanti con maggiori variazioni notturne dei livelli di BNP da quelli con minori variazioni.

La correlazione di Pearson è stata fatta per identificare le associazioni tra le variazioni notturne dei livelli di BNP e i seguenti

parametri: 1) punteggio z del BMI; 2) pressione arteriosa sistolica; 3) pressione arteriosa diastolica e 4) indici polisinnografici. I valori polisinnografici (AHI, indice respiratorio di risveglio, desaturazione emoglobinica, nadir dell'SaO<sub>2</sub> e % di sonno con SaO<sub>2</sub> < 95%) sono stati trasformati in logaritmo cosicché avevano una distribuzione normale. La correlazione di Pearson è stata ripetuta per i valori trasformati in logaritmo.

La regressione multipla lineare è stata applicata per rilevare i fattori predittivi indipendenti di cambiamento notturno nei livelli di BNP (SPSS versione 10.0: SPSS, Chicago, IL). Età, peso, punteggio z del BMI, pressione arteriosa mattutina sistolica e diastolica e AHI o nadir dell'SaO<sub>2</sub> sono stati inseriti come variabili indipendenti nel modello di analisi della regressione. I valori di pressione sistolica e diastolica sono stati esaminati come possibili predittori di variazione notturna del BNP plasmatico, essendo stato ipotizzato come essi riflettano il carico pressorio sul ventricolo sinistro del miocardio. L'analisi multivariata è stata ripetuta utilizzando i logaritmi dell'AHI o del nadir dell'SaO<sub>2</sub> come variabili indipendenti.

## RISULTATI

### Caratteristiche dei soggetti

Sono stati studiati un totale di 109 bambini. L'età dei partecipanti variava da 2,3 a 14 anni. Le caratteristiche dei soggetti e i dati polisinnografici sono riassunti in Tabella 1. Non c'erano differenze riguardo l'età, i rapporti maschi-femmine, il punteggio z del BMI e i valori della pressione arteriosa sistolica o diastolica tra i tre gruppi.

### Valori di BNP

I valori medi ± DS del BNP plasmatico serale in soggetti russatori con AHI ≥ 5/h, in russatori con AHI < 5/h e nei controlli non russatori erano rispettivamente i seguenti: 8,8 ± 7,7 pg/ml (intervallo da 5

**Tabella 1—Riassunto dei dati e della significatività statistica dei confronti tra i gruppi in studio in relazione ai livelli plasmatici di BNP e alle variabili che potrebbero influire su tali livelli\***

Variabili	Russatori con AHI ≥ 5/h (n = 22)	Russatori con AHI < 5/h (n = 60)	Controlli non russatori (n = 27)
Età, aa	6,4 ± 2,5	7 ± 2,9	7,8 ± 3,7
Sesso femminile, n, (%)	8 (36,4)	22 (36,7)	12 (44,4)
Punteggio z del BMI	0,59 ± 1,22	0,64 ± 1,23	0,86 ± 1,01
Indice di pressione arteriosa sistolica mattutina, %	-14 ± 11	-17,1 ± 9,9	-14,8 ± 9,7
Indice di pressione arteriosa diastolica mattutina, %	-8,8 ± 11,6	-12,9 ± 14,3	-11,9 ± 13,2
AHI, /h†	12,2 ± 6,2	2 ± 1,1	
Indice di risveglio respiratorio, /h†	3,3 ± 1,8	1,1 ± 2,1	
Indice di desaturazione d'ossigeno dell'emoglobina (≥ 4%), /h†	11,3 ± 6,6	1,5 ± 1	
Nadir dell'SaO <sub>2</sub> , %†	82,6 ± 6,5	90,3 ± 3,1	
Percentuale del tempo di sonno con SaO <sub>2</sub> < 95%†	15,6 ± 23,6	0,88 ± 0,98	
Logaritmo del livello serale di BNP	0,87 ± 0,23	0,85 ± 0,18	0,93 ± 0,23
Logaritmo del livello mattutino di BNP	0,97 ± 0,24	0,87 ± 0,19	0,87 ± 0,23
Logaritmo del rapporto mattino/sera del BNP‡	0,10 ± 0,19	0,01 ± 0,14	-0,06 ± 0,18

\*Le variabili continue sono espresse come media ± DS.

†p < 0,05 per il confronto tra russatori con AHI ≥ 5/h e russatori con AHI < 5/h.

‡p < 0,05 per il confronto tra russatori con AHI ≥ 5/h e russatori con AHI < 5/h e soggetti di controllo.

a 40,2 pg/ml),  $7,9 \pm 4,5$  pg/ml (intervallo da 5 a 27,2 pg/ml) e  $9,7 \pm 5,2$  pg/ml (intervallo da 5 a 23,6 pg/ml). I valori medi mattutini del BNP nei russatori con AHI  $\geq 5/h$ , russatori con AHI  $< 5/h$  e controlli non russatori erano rispettivamente i seguenti:  $11 \pm 7,6$  pg/ml (intervallo da 5 a 32,2 pg/ml),  $8,2 \pm 5,2$  pg/ml (intervallo da 5 a 35,2 pg/ml) e  $8,7 \pm 5,6$  pg/ml (intervallo da 5 a 25,4 pg/ml). I livelli medi del rapporto BNP mattina-sera nei precedenti gruppi erano rispettivamente:  $1,4 \pm 0,63$  (intervallo da 0,55 a 2,84 pg/ml),  $1,08 \pm 0,3$  (intervallo da 0,32 a 1,66 pg/ml) e  $0,93 \pm 0,3$  (intervallo da 0,27 a 1,52 pg/ml).

Tutti e tre i gruppi avevano valori simili di BNP serale trasformati in logaritmo (Tabella 1). C'era un trend per valori più alti del BNP mattutino trasformati in logaritmo nei bambini con AHI  $\geq 5/h$  in confronto agli altri gruppi che tuttavia non raggiungeva la significatività statistica ( $p = 0,14$ ) [Tabella 1]. I russatori con AHI  $\geq 5/h$  avevano più alte variazioni notturne nei livelli di BNP rispetto ai russatori con AHI  $< 5/h$  o ai controlli non russatori ( $p < 0,05$ ) [Tabella 1, Figura 1]. L'odds ratio per una variazione notturna del BNP  $> 0,15$  nei bambini con AHI  $\geq 5/h$  in confronto coi bambini con AHI  $< 5/h$  era pari a 4,33 (intervallo di confidenza del 95%, da 1,34 a 14).

#### Fattori predittivi di cambiamenti notturni del BNP

L'AHI non era correlato con il punteggio z del BMI ( $r = -0,08$ ;  $p > 0,05$ ). Sono state identificate

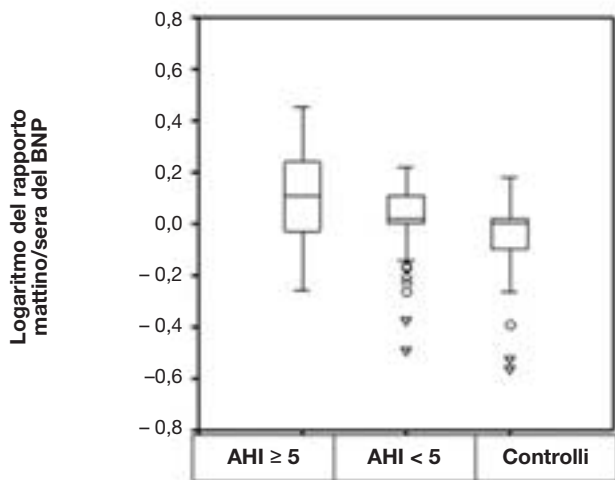


FIGURA 1. Rappresentazione delle variazioni notturne nei livelli plasmatici del BNP (logaritmo del rapporto mattino/sera del BNP) nei bambini con russamento abituale e AHI  $\geq 5/h$  ( $n = 22$ ), bambini con russamento abituale e AHI  $< 5/h$  ( $n = 60$ ) e controlli senza russamento ( $n = 27$ ). Le variazioni notturne del BNP sono maggiori nei russatori con AHI  $\geq 5/h$  in confronto ai bambini con AHI  $< 5/h$  o ai controlli ( $p < 0,05$ ). Le barre orizzontali rappresentano la mediana, le linee a T rappresentano i valori più alti e più bassi, i cerchi sono le deviazioni estreme e i triangoli sono i valori estremi.

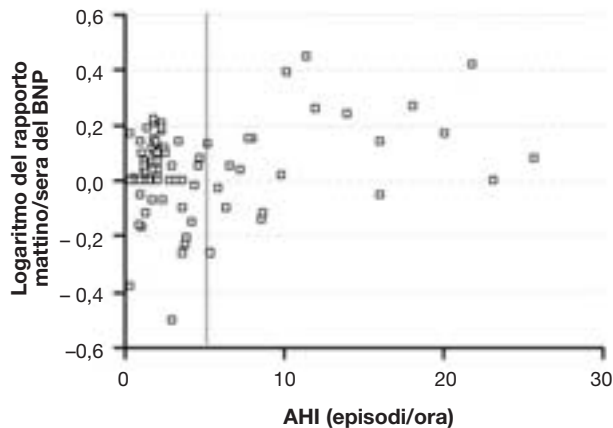


FIGURA 2. Rappresentazione a punti della variazione notturna nei livelli plasmatici del BNP (logaritmo del rapporto mattino/sera del BNP) in relazione all'AHI per 82 bambini con abituali fenomeni di russamento ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,05$ ). L'odds ratio per la variazione notturna del BNP  $> 0,15$  nei bambini con AHI  $\geq 5/h$  (valori oltre la linea punteggiata verticale) rispetto ai bambini con AHI  $< 5/h$  era pari a 4,33 (intervallo di confidenza al 95%, da 1,34 a 14).

(Tabella 2) correlazioni significative univariate di variazione notturna nel BNP con il punteggio z del BMI, l'AHI (Figura 2), l'indice di desaturazione d'ossigeno dell'emoglobina e il nadir dell'SaO<sub>2</sub> (Figura 3). I risultati delle correlazioni univariate erano simili quando venivano utilizzati i valori trasformati in logaritmo degli indici polisomnografici (Tabella 2).

L'analisi multivariata ha rilevato che l'AHI, il nadir dell'SaO<sub>2</sub> e il sesso femminile erano fattori predittivi significativi della variazione notturna dei livelli di BNP (Tabella 3). Quando l'analisi multivariata era ripetuta usando i valori trasformati in logaritmo dell'AHI e del nadir dell'SaO<sub>2</sub>, i fattori predittivi indi-

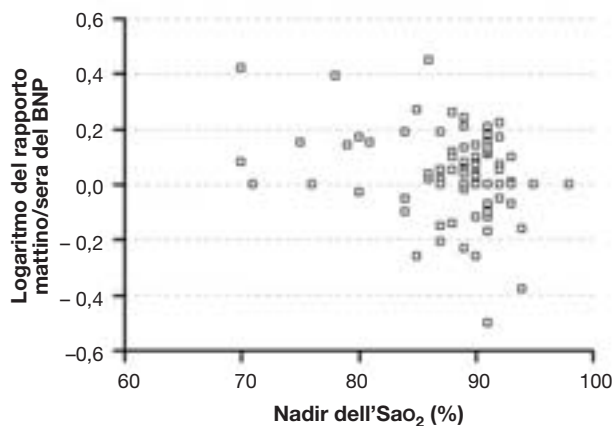


FIGURA 3. Rappresentazione a punti della variazione notturna nei livelli di BNP (logaritmo del rapporto mattino/sera del BNP) in relazione al nadir dell'SaO<sub>2</sub> per 82 bambini russatori abituali ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ).

**Tabella 2—Coefficiente di correlazione di Pearson in relazione alle variazioni notturne nei livelli plasmatici di BNP (logaritmo del rapporto mattino/sera del BNP) con il punteggio z del BMI, la pressione arteriosa e gli indici polisinnografici\***

Variabili	Valore di r
Punteggio z del BMI	-0,23†
Indice di pressione arteriosa sistolica	-0,1
Indice di pressione arteriosa diastolica	0,03
AHI	0,3† (0,26†)
Indice di risveglio respiratorio	0,19 (0,22)
Indice di desaturazione d'ossigeno dell'emoglobina ( $\geq 4\%$ )	0,29† (0,25†)
Nadir dell'SaO <sub>2</sub>	0,29† (-0,29†)
Percentuale del tempo di sonno con SaO <sub>2</sub> < 95%	0,16 (0,22)

\*I coefficienti di correlazione per gli indici polisinnografici trasformati in logaritmo sono mostrati tra parentesi.

†p < 0,05.

pendenti di variazione notturna nei livelli di BNP erano gli stessi. Anche i valori aggiustati di r<sup>2</sup> erano simili (r<sup>2</sup> = 0,16 e p < 0,01 per il modello logaritmico dell'AHI; r<sup>2</sup> = 0,17 e p < 0,01 per il modello logaritmico del nadir dell'SaO<sub>2</sub>).

**Tabella 3—Modelli di analisi di regressione lineare multipla per valutare l'effetto indipendente delle diverse variabili sulle variazioni notturne nei livelli plasmatici di BNP (logaritmo del rapporto mattino/sera del BNP)**

Variabili indipendenti	Variabile dipendente logaritmo del rapporto mattino/sera del BNP	
	β (coefficiente standardizzato)	Valore di p
Modello 1 (r <sup>2</sup> aggiustato = 0,18; p < 0,01)		
AHI	0,347	< 0,01
Età	0,253	0,06
Sesso (1 = maschio; 2 = femmina)	0,314	< 0,01
Punteggio z del BMI	-0,19	0,09
Indice di pressione arteriosa sistolica	-0,332	0,03
Indice di pressione arteriosa diastolica	0,259	0,09
Modello 2 (r <sup>2</sup> aggiustato = 0,17; p < 0,01)		
Nadir dell'SaO <sub>2</sub>	-0,317	< 0,01
Età	0,211	0,12
Sesso (1 = maschio; 2 = femmina)	0,313	< 0,01
Punteggio z del BMI	-0,206	0,07
Indice di pressione arteriosa sistolica	-0,293	0,06
Indice di pressione arteriosa diastolica	0,233	0,13

\*I coefficienti di correlazione per gli indici polisinnografici trasformati in logaritmo sono mostrati tra parentesi.

†p < 0,05.

Nel modello dell'analisi di regressione che includeva l'AHI (ma non il logaritmo dell'AHI) e gli indici di pressione arteriosa sistolica e diastolica come variabili indipendenti, l'indice di pressione arteriosa sistolica era un fattore predittivo significativo delle variazioni notturne del BNP, anche se non c'era una correlazione significativa tra le due variabili nell'analisi univariata. Questo era dovuto alla significativa interazione tra gli indici di pressione arteriosa sistolica e diastolica (r = 0,54; p < 0,0001).

## DISCUSSIONE

Il nostro studio ha dimostrato un aumento notturno dei livelli plasmatici del BNP che è maggiore nei bambini russatori abituali con un AHI  $\geq 5/h$  in confronto ai soggetti con AHI < 5/h o ai controlli non russatori. Questa variazione è positivamente correlata con gli indici di gravità dei disturbi legati al sonno. I bambini con AHI  $\geq 5/h$  hanno un rischio 4 volte più elevato di aumento notturno del BNP (logaritmo del rapporto mattino/sera del BNP) > 0,15 in confronto a soggetti con AHI < 5/h. Noi pensiamo che le variazioni della concentrazione notturna di BNP siano il risultato di un aumentato carico cardiaco ventricolare associato con intermittente ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno.

Il logaritmo del rapporto mattino/sera del BNP era associato non solo con l'AHI ma anche con variabili riguardanti l'ossigenazione durante il sonno (ad es. l'indice emoglobinico di desaturazione dell'O<sub>2</sub>). Questo perché la definizione di AHI include episodi di desaturazione emoglobinica dell'O<sub>2</sub> e pertanto l'AHI si correla con gli indici polisinnografici che descrivono l'ossigenazione. È sorprendente il fatto che ci fosse una correlazione univariata negativa tra le variazioni del BNP e il punteggio z del BMP, in quanto ci si aspetterebbe che i bambini più obesi abbiano disturbi legati al sonno più gravi. Invece, nei partecipanti al nostro studio l'AHI non era associato al punteggio z del BMI.

Il BNP è stato chiamato così perché è stato inizialmente rilevato nel cervello dei maiali,<sup>36</sup> anche se la sua concentrazione è molto più alta nel cuore.<sup>37</sup> Esso è prodotto principalmente dai miocardiociti ventricolari come pro-ormone ed è rilasciato nella circolazione in risposta ad aumentati carichi pressori o volumetrici cardiaci (sforzo ventricolare). Un sovraccarico acuto dei ventricoli cardiaci porta ad un'induzione del gene che codifica per la produzione del peptide pro-BNP ed al suo rilascio in circolo.<sup>23</sup> Aumentati livelli del BNP sono stati riportati nei bambini con insufficienza cardiaca dovuta a diverse cause, anomalie congenite cardiache che causano shunt sinistro-destro, o ipertensione polmonare.<sup>38</sup> La vaso-

dilatazione e la natriuresi sono alcune delle azioni biologiche che tendono a ridurre il sovraccarico cardiaco.<sup>39</sup>

Altre condizioni che possono modificare il rilascio del BNP includono il danno cerebrale traumatico,<sup>40</sup> l'ipertiroidismo,<sup>41</sup> la cirrosi,<sup>42</sup> l'atresia biliare associata a cirrosi,<sup>43</sup> il trapianto di fegato<sup>43</sup> e l'insufficienza renale cronica.<sup>44</sup> Nessuno dei partecipanti al nostro studio aveva alcuna delle malattie sovraindicate, e per questo motivo crediamo che l'aumento notturno del BNP nei bambini russatori fosse correlato all'aumentato carico pressorio e volumetrico del miocardio ventricolare associato ai disturbi legati al sonno.

Diversi studi e case report<sup>12-15,22</sup> nei bambini con disturbi legati al sonno hanno fornito prova indiretta della presenza di sforzo cronico ventricolare destro e sinistro associato all'apnea del sonno. I bambini con grave apnea-ipopnea ostruttiva del sonno possono presentare cuore polmonare e ipertensione polmonare,<sup>22</sup> mentre la diminuita frazione di eiezione del ventricolo destro è stata identificata da ecocardiogramma e ventricolografia con radionuclidi in bambini con ipertrofia adenotonsillare e apnea del sonno.<sup>12,13</sup> La frazione di eiezione di entrambi i ventricoli migliora dopo adenotonsillectomia.<sup>12</sup> Amin e coll.<sup>14</sup> hanno dimostrato che nei bambini russatori maggiore è l'AHI, maggiore è il rischio di avere aumentate dimensioni telediastoliche del ventricolo destro e di avere un aumentato indice di massa ventricolare sinistro. Gli stessi autori<sup>15</sup> hanno riscontrato una correlazione negativa tra gravità dell'apnea-ipopnea del sonno e funzione diastolica del ventricolo sinistro.

I meccanismi responsabili della presenza di sforzo ventricolare e di anomalie nella struttura e nella funzione ventricolare nei bambini con ostruzione intermittente delle vie aeree superiori durante il sonno non sono stati pienamente chiariti.<sup>12-15</sup> Evidenze da studi effettuati in soggetti adulti<sup>45,46</sup> e su animali hanno indicato che alla fine dell'apnea, il volume di entrambi i ventricoli diminuisce. La riduzione del volume può essere dovuta all'aumentato post-carico ventricolare in risposta ai ripetitivi aumenti della pressione arteriosa polmonare e sistemica (vasocostrizione periferica) alla fine di un evento ostruttivo.<sup>19,47</sup>

Inoltre, l'ostruzione delle alte vie aeree è accompagnata dalle esagerate oscillazioni nella negatività della pressione intratoracica, da un aumentato ritorno venoso sistemico e del precarico del ventricolo destro che sposta il setto interventricolare verso la parete libera del ventricolo sinistro.<sup>12</sup> Questo spostamento disturba il riempimento ventricolare sinistro e insieme ad un aumento del postcarico contribuisce alla riduzione del volume di eiezione.<sup>18,46</sup> L'aumento del postcarico del ventricolo sinistro è probabilmen-

te dovuto non solo alla vasocostrizione periferica ma anche alle ampie oscillazioni nella pressione intratoracica.<sup>47,48</sup>

L'aumento notturno cronico del postcarico ventricolare può portare ad un'aumentata massa ventricolare sinistra, che è un fattore di rischio importante per malattie cardiovascolari future come l'insufficienza cardiaca congestizia.<sup>49</sup> Perciò le variazioni nella struttura cardiaca<sup>14</sup> e nella funzionalità<sup>12,13,15</sup> insieme con: ridotta distendibilità arteriosa,<sup>3</sup> aumenti della variazione pressoria, diminuzione del calo pressorio notturno o persino aumenti pressori sostenuti<sup>10,11,30</sup> e infiammazione cronica con resistenza all'insulina<sup>5,6,8</sup> possono predisporre i bambini con malattie respiratorie legate al sonno ad un aumento del rischio di morbilità cardiovascolare nell'età adulta.

Nel contesto sovradescripto, l'utilità della misurazione dei livelli di BNP nel plasma in bambini con malattie respiratorie legate al sonno è ancora da definire. Ulteriori studi sono necessari per investigare la possibile correlazione dell'anatomia ventricolare e della funzione con le variazioni notturne nella concentrazione del BNP plasmatico così come gli effetti potenziali dell'adenotonsillectomia sui livelli di BNP. Se tale correlazione esiste, allora il BNP potrebbe essere usato nella pratica clinica come indice di aumento del carico ventricolare, secondario all'ostruzione intermittente delle vie aeree superiori durante il sonno.

Dovrebbe essere notato comunque che la correlazione tra le variazioni notturne dei livelli di BNP e AHI è piuttosto debole e c'è una sovrapposizione tra soggetti con AHI basso e AHI alto riguardo a queste variazioni. La precedente osservazione indica che l'ostruzione intermittente delle vie aeree superiori durante il sonno è solo uno dei fattori che influenza i livelli plasmatici di BNP e che altri parametri possono svolgere un ruolo nel rilascio notturno del BNP dai miociti ventricolari.

Bisogna discutere due importanti punti contro l'asserzione che l'aumento notturno del BNP rifletta lo sforzo acuto ventricolare associato all'ostruzione intermittente delle vie aeree superiori durante il sonno. In primis, l'ampiezza delle variazioni medie del BNP notturno nei bambini con apnea del sonno è piccola (circa del 25%) se confrontata con il notevole aumento dei livelli di BNP in bambini e adulti con insufficienza cardiaca congestizia.<sup>24,34,50</sup> Inoltre, la presentazione clinica e lo sforzo miocardico nei soggetti con insufficienza cardiaca sono molto più gravi che le anomalie subdole che si identificano tramite ecocardiogramma in bambini apparentemente sani con OSA.

Il secondo punto riguarda il fatto che gli studi<sup>26,51</sup> mirati ad accertare la correlazione tra i livelli di BNP e la gravità dell'OSA in adulti hanno fornito risultati

contraddittori. Kita e coll.<sup>26</sup> hanno rilevato aumentati livelli di BNP nella seconda metà del tempo di sonno (dalle 2,00 alle 6,00 del mattino) che era correlato con una durata media dell'apnea. Svatikova e coll.<sup>51</sup> non hanno trovato una variazione nella concentrazione del BNP tra le 2 e le 6 del mattino, ma durante questo periodo i partecipanti erano sottoposti a terapia con CPAP. Siccome il BNP prima dev'essere sintetizzato e poi rilasciato dai miocardiociti ventricolari in risposta a sovraccarico pressorio e volumetrico, è concepibile che i livelli di BNP non aumentano in adulti con apnea del sonno prima di mezzanotte. In un terzo studio,<sup>52</sup> sono stati reclutati soggetti adulti con OSA e controlli sani. I livelli di BNP sono stati misurati solo la mattina, e non è stata identificata alcuna differenza tra i gruppi di studio. Il trattamento con CPAP per 12 fino a 17 mesi non ha variato i livelli plasmatici di BNP.

Quando sono stati studiati soggetti di sesso maschile con un'età media di  $68,6 \pm 10$  anni con insufficienza cardiaca congestizia,<sup>53</sup> è stato dimostrato che minore è la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, più alta è la prevalenza dei disturbi legati al sonno e la concentrazione di BNP. Questi dati sono in contrasto con quelli di un altro studio<sup>54</sup> che ha reclutato soggetti di sesso maschile e femminile con un'età media di  $60,1 \pm 9,8$  anni e insufficienza cardiaca congestizia. Le concentrazioni dei frammenti amino-terminali di pro-BNP erano simili nei soggetti con e senza disturbi respiratori legati al sonno. Il frammento amino-terminale è prodotto quando il BNP è rilasciato dal pro-BNP. Infine, quando pazienti con insufficienza cardiaca stabilizzata e disturbi legati al sonno usavano un sistema di avanzamento mandibolare, essi avevano non solo un miglioramento nell'apnea del sonno, ma anche una riduzione dei livelli di BNP.<sup>55</sup>

In conclusione, l'aumento notturno dei livelli ematici di BNP nei bambini con patologia ostruttiva respiratoria legata al sonno è positivamente correlato con la gravità dei disturbi respiratori durante il sonno e può indicare sforzo cardiaco notturno. È necessario valutare la potenziale associazione delle riportate anomalie nell'anatomia e nella funzionalità dei ventricoli cardiaci con l'aumento notturno del BNP nei bambini con OSA.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol* 2000; 119:143-154
- 2 Kraicz H, Caidahl K, Samuelsson A, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119:1085-1091
- 3 Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest* 2003; 123:1561-1566

- 4 Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107:1129-1134
- 5 Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, et al. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004; 113:e564-e569
- 6 Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalamouka E, et al. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2004; 24:790-797
- 7 Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160:521-530
- 8 de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, et al. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr* 2002; 140:654-659
- 9 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study: sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283:1829-1836
- 10 Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1098-1103
- 11 Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, et al. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:901-904
- 12 Sofer S, Weinhouse E, Tal A, et al. Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children: non-invasive diagnosis and follow-up. *Chest* 1988; 93:119-122
- 13 Tal A, Leiberman A, Margulis G, et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4:139-143
- 14 Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1395-1399
- 15 Amin RS, Kimball TR, Kalra M, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol* 2005; 95:801-804
- 16 Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:19-25
- 17 Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, et al. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19: 388-397
- 18 Garpestad E, Katayama H, Parker JA, et al. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1992; 73:1743-1748
- 19 Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, et al. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 1995; 79:581-588
- 20 Loreda JS, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, et al. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest* 1999; 116:655-659
- 21 Brown OE, Manning SC, Ridenour B. Cor pulmonale secondary to tonsillar and adenoidal hypertrophy: management considerations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1988; 16:131-139
- 22 Hunt CE, Brouillette RT. Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale. *Pediatr Cardiol* 1982; 3:249-256

- 23 Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96:1280–1287
- 24 Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825–832
- 25 Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88:82–91
- 26 Kita H, Ohi M, Chin K, et al. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 1998; 7:199–207
- 27 Kaditis AG, Alexopoulos EI, Damani E, et al. Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:515–523
- 28 Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002; 109:45–60
- 29 National High Blood Pressure Education Program Working Group. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98:649–658
- 30 Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:950–956
- 31 Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology: techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968
- 32 American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples; a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15:173–184
- 33 American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:866–878
- 34 Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:202–209
- 35 Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:525–530
- 36 Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78–81
- 37 Saito Y, Nakao K, Itoh H, et al. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158:360–368
- 38 Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail* 2005; 11:S76–80
- 39 Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84:1581–1588
- 40 Svirgi GE, Soustiel JF, Zaaroor M. Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148:529–533
- 41 Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Meier C, et al. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:549–554
- 42 La Villa G, Romanelli RG, Casini Raggi V, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16:156–161
- 43 Shirakami G, Murakawa M, Shingu K, et al. Perioperative plasma concentrations of endothelin and natriuretic peptides in children undergoing living-related liver transplantation. *Anesth Analg* 1996; 82:235–240
- 44 Obineche EN, Pathan JY, Fisher S, et al. Natriuretic peptide and adrenomedullin levels in chronic renal failure and effects of peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006; 69:152–156
- 45 Bonsignore MR, Marrone O, Romano S, et al. Time course of right ventricular stroke volume and output in obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:155–159
- 46 Garpestad E, Parker JA, Katayama H, et al. Decrease in ventricular stroke volume at apnea termination is independent of oxygen desaturation. *J Appl Physiol* 1994; 77:1602–1608
- 47 Ringle J, Basner RC, Shannon R, et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990; 69:2143–2148
- 48 Morgan BJ, Denahan T, Ebert TJ. Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol* 1993; 74:2969–2975
- 49 Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566
- 50 Mir TS, Marohn S, Laer S, et al. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002; 110:e76
- 51 Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, et al. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2004; 94:529–532
- 52 Moller DS, Lind P, Strunge B, et al. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16:274–280
- 53 Rao A, Georgiadou P, Francis DP, et al. Sleep-disordered breathing in a general heart failure population: relationships to neurohumoral activation and subjective symptoms. *J Sleep Res* 2006; 15:81–88
- 54 Ferrier K, Campbell A, Yee B, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* 2005; 128:2116–2122
- 55 Eskafi M. Sleep apnoea in patients with stable congestive heart failure an intervention study with a mandibular advancement device. *Swed Dent J Suppl* 2004; 1–56