

L'aldosterone plasmatico è correlato alla gravità delle apnee ostruttive durante il sonno in pazienti con ipertensione resistente ai farmaci*

Monique N. Pratt-Ubunama, MD; Mari K. Nishizaka, MD;
Robyn L. Boedefeld, MD; Stacey S. Cofield, PhD;
Susan M. Harding, MD, FCCP; David A. Calhoun, MD

Obiettivo: Le apnee ostruttive durante il sonno (obstructive sleep apnea, OSA) e l'iperaldosteronismo primario sono comuni nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci; tuttavia, non è noto se le due condizioni siano causalmente associate. Questo studio ha messo in relazione i livelli plasmatici di aldosterone (plasma aldosteron concentration, PAC) e della renina alla gravità dell'OSA in soggetti con ipertensione resistente ai farmaci, mentre soggetti con OSA di uguale gravità, ma senza ipertensione servivano da gruppo di controllo.

Metodi: Sono stati selezionati 71 soggetti consecutivi che afferivano all'Università dell'Alabama a Birmingham (UAB) per ipertensione resistente ai farmaci (ipertensione non controllata dal trattamento con 3 farmaci) e 29 soggetti controllo afferenti al centro per i disturbi respiratori durante il sonno dell'UAB per sospetta OSA. In tutti sono stati misurati i livelli plasmatici dell'aldosterone, misurato al mattino, i livelli di renina ed è stata eseguita una polisonnografia sorvegliata durante la notte.

Risultati: L'OSA [indice di apnea-ipopnea o apnea-hypopnea index (AHI) $\geq 5/h$] era presente nell'85% dei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci. In questi soggetti, il valore della PAC correlava con l'AHI ($\rho = 0,44$, $p = 0,0002$) ma non con la concentrazione della renina. Il valore mediano della PAC era significativamente più basso nei soggetti di controllo rispetto ai soggetti con ipertensione resistente ai farmaci (5,5 ng/dL contro 11,0 ng/dL, $p < 0,005$), e correlavano con l'AHI. Nei soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile con ipertensione resistente ai farmaci, l'OSA era più comune (90% contro 77%) e più grave (AHI mediano, 20,8/h contro 10,8/h; $p = 0,01$) e la PAC mediana era significativamente più alta (12,0 ng/dL contro 8,8 ng/dL; $p = 0,006$).

Conclusione: L'OSA è estremamente comune nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci. Una correlazione significativa fra la gravità dell'OSA e la PAC è rilevabile nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci ma non nel gruppo di controllo. Sebbene non sia possibile dedurre una correlazione causale, i dati suggeriscono che l'eccesso di aldosterone possa contribuire alla gravità dell'OSA.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 2:29-35)

Parole chiave: aldosterone; apnea ostruttiva durante il sonno; ipertensione resistente ai farmaci

Abbreviations: AHI = indice apnea-ipopnea; BMI = indice di massa corporea; CPAP = continuous positive airway pressure; HI = indice ipossiémico; OSA = apnea ostruttiva del sonno; PA = iperaldosteronismo primario; PAC = livelli plasmatici di aldosterone; PDR = livello plasmatico della renina diretta; UAB = University of Alabama at Birmingham

Le apnee ostruttive durante il sonno (obstructive sleep apnea, OSA) non trattate si associano ad un aumento del rischio di ipertensione arteriosa (IA) e, nei soggetti normotesi, predicono lo sviluppo

nel tempo di ipertensione.^{1,2} Il rischio di OSA è particolarmente elevato nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci. In un gruppo di 42 soggetti con ipertensione resistente ai farmaci che afferivano

ad un centro universitario, Logan e coll.³ hanno trovato che l'83% dei soggetti avevano OSA insospettata [indice di apnea-ipopnea o apnea-hipopnea index (AHI) $\geq 10/h$].

Liperaldosteronismo primario (primary aldosteronisms, PA) è comune nei oggetti con ipertensione resistente ai farmaci. Nel nostro laboratorio, il PA è stato diagnosticato in 18 su 88 soggetti consecutivi (20%) afferenti per ipertensione.⁴ In studi^{5,6} condotti a Seattle, WA ed Oslo, Norvegia, la prevalenza di PA nei soggetti con ipertensione difficile da trattare era del 17% e del 23%, rispettivamente. Quindi, circa il 20% dei soggetti che fanno riferimento a centri di terzo livello per la cura dell'ipertensione resistente ai farmaci hanno iperaldosteronismo. La causa di questo eccesso di aldosterone è sconosciuta.

Siccome l'OSA e l'iperaldosteronismo sono comuni nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci, abbiamo supposto che le due condizioni possano essere correlate causalmente ed interagire a livello dei meccanismi fisiopatologici. Per cominciare a verificare questa ipotesi, abbiamo selezionato prospettivamente i soggetti con ipertensione resistente ai farmaci che erano a rischio di sviluppare OSA, secondo la valutazione del questionario di Berlino.^{7,8} I soggetti con rischio elevato di avere OSA avevano un rischio doppio di avere PA diagnosticato rispetto ai soggetti con un basso punteggio del questionario di Berlino. Ciò fornisce una prova preliminare della presenza di una possibile interazione tra OSA ed iperaldosteronismo. Questo studio ha esaminato se

la gravità dell'OSA, valutata mediante polisonnografia sorvegliata, è collegata con i livelli plasmatici dell'aldosterone nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci. I soggetti con OSA ugualmente grave ma senza ipertensione resistente ai farmaci sono serviti da gruppo di controllo.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Sono stati arruolati allo studio soggetti consecutivi che afferivano al centro dell'ipertensione dell'Università dell'Alabama di Birmingham (UAB) per ipertensione resistente ai farmaci. L'ipertensione resistente è stata definita sulla base della presenza di pressione non controllata (140/90 mmHg) nonostante l'uso di tre o più farmaci.⁹ Sono stati inoltre reclutati come controlli, soggetti consecutivi che afferivano al centro dei disturbi respiratori durante il sonno della UAB per sospetto di OSA e senza ipertensione resistente ai farmaci (normotesi o con pressione controllata da due o meno farmaci ipotensivi). Tutti i soggetti sono stati reclutati in un periodo di 16 mesi (luglio 2004-ottobre 2005). Questo studio è stato approvato dal comitato interno di revisione dei protocolli della UAB e tutti i soggetti hanno sottoscritto un consenso informato scritto prima di essere arruolati.

Tutti i soggetti ipertesi stavano ricevendo un trattamento stabile con farmaci ipotensivi da almeno 4 settimane prima dell'entrata in studio. Tutti i farmaci ipotensivi sono stati continuati, tranne lo spironolactone, l'amiloride e il triamterene, che sono stati sostituiti con un diuretico risparmiatore di potassio per almeno 6 settimane prima della valutazione. I livelli del potassio sierico, quando necessario, sono stati corretti con un apporto orale, allo scopo di mantenere un livello $> 3,5$ mEq/L prima della valutazione biochimica. I criteri di esclusione includevano la diagnosi pregressa di OSA, infarto miocardico recente (entro 6 mesi prima dello studio), scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale cronica (creatinina sierica $\geq 1,8$ mg/dL) e l'uso corrente di glucocorticoidi sistemici.

Misurazione della pressione arteriosa

Prima di eseguire gli esami biochimici, è stata raccolta la storia clinica ed è stato eseguito un esame obiettivo. La pressione arteriosa è stata misurata seguendo le linee guida dell'American Heart Association.¹⁰

Valutazione biochimica

Gli esami biochimici ambulatoriali includevano la concentrazione plasmatica mattutina dell'aldosterone (plasma aldosteron concentration, PAC) ed il livello plasmatico della renina diretta (plasma direct renin, PDR). I campioni sono stati raccolti tra le 7 e le 9 del mattino in soggetti a digiuno, in posizione seduta e con dieta normale.

Valutazione dei disturbi respiratori durante il sonno

Tutti i soggetti con ipertensione resistente ai farmaci sono stati sottoposti a polisonnografia notturna (full-night) sorvegliata mentre i soggetti inclusi nel gruppo di controllo sono stati sottoposti a polisonnografia split-night sorvegliata. Durante la valutazione split-night, se la diagnosi di OSA veniva confermata con un minimo di 2 h di sonno, veniva iniziato il trattamento con pres-

*Dal Vascular Biology and Hypertension Program, Division of Cardiovascular Disease (Drs. Pratt-Ubunama, Nishizaka and Calhoun), Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine and Sleep/Wake Disorders Center (Drs. Boedefeld and Harding), Department of Biostatistics (Dr. Cofield), University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA.

Il lavoro è stato finanziato dall'American Heart Association mediante un fondo 0355302B ricevuto dal Dr. Calhoun, e dal National Heart, Lung and Blood Institute, mediante i fondi HL075614 e SCCOR P50HL077100 ricevuti dal Dr. Calhoun, HL007457 ricevuto dal Dr. Pratt-Ubunama, e mediante il contributo M01-RR00032 dei National Institutes of Health, ricevuto dal General Clinical Research Center.

I Dr. Pratt-Ubunama, Nishizaka, Boedefeld e Cofield non hanno conflitti d'interesse. Dr. Calhoun ha ricevuto sostegno per la ricerca da Novartis e AstraZeneca LLP e ha partecipato ad un advisory board di AstraZeneca LLP. Dr. Harding ha ricevuto un contributo per la ricerca, onorari e retribuzioni per consulenza da AstraZeneca LLP. Non c'è stato utilizzo di farmaci al di fuori delle indicazioni o sperimentale.

Manoscritto ricevuto il 7 giugno 2006; revisione accettata il 28 settembre 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).

Corrispondenza: David A. Calhoun, MD, 933 Nineteenth St S, Room 115, Birmingham, AL 35294; email: dcalhoun@uab.edu

(CHEST 2007; 131:453-459)

sione positiva continua delle vie aeree (continuous positive airway pressure, CPAP). La valutazione polisomnografica includeva la misurazione del flusso aereo con una termocoppia e/o della pressione nasale, dello sforzo respiratorio per mezzo di fasce toraciche ed addominali, della saturazione con pulsossimetro, della frequenza cardiaca con un singolo elettrodo dell'ECC, dell'EEG (C4-A1, C3-A2, O2-A1, O1-A2), dell'elettromiogramma del sottomentoniero e del tibiale, dell'elettrooculogramma bilaterale. Le definizioni di apnee ed ipopnea erano: cessazione del flusso ≥ 10 secondi; riduzione del flusso $\geq 30\%$ e di durata ≥ 10 secondi, seguita da una diminuzione della saturazione dell'ossigeno del 4%, o segni del risveglio fisiologico (almeno 3 secondi di attività α). L'AHI è stato calcolato come la somma del numero totale di apnee ed ipopnee per ora di sonno. Il sonno è stato studiato secondo i criteri di Rechtschaffen e Kales.¹¹ È stata determinata la percentuale di tempo di sonno trascorso con una saturazione dell'ossigeno $< 90\%$ (hypoxic index, HI). Le fasi di sonno e gli eventi notturni erano monitorati continuamente da un tecnico esperto in polisomnografia. Tutti gli score sono stati confermati da un diplomato dell'American Board of Sleep Medicine che non era a conoscenza della valutazione biochimica. L'OSA è stato definito come \geq AHI 5/h.¹¹

Metodi di laboratorio

La PAC e la PDR sono state misurate con tecniche di laboratorio standardizzate. La PAC è stata misurata con radioimmunoanalisi (Mayo Medical Laboratories; Rochester, USA), così come era la PDR (Quest Diagnostics; Atlanta, USA). Il range di riferimento per la PAC era di 1,0-21,0 ng/dL e per la PDR era di 5,0-13,0 μ U/mL.

Analisi statistica

Le differenze statistiche tra i soggetti di controllo ed i pazienti ipertesi per i dati demografici basali, per la pressione arteriosa e per i dati biochimici sono state valutate usando il test di Wilcoxon. Le correlazioni fra l'aldosterone ed i livelli della renina e la gravità dell'OSA (AHI, HI) sono state valutate usando il test di Spearman. È stato inoltre analizzato l'effetto di differenti covariate quali età, sesso, indice di massa corporea (Body Mass Index-BMI) e PDR sulla relazione tra aldosterone ed AHI o HI. I risultati sono

stati espressi come mediana, mediana con range e media \pm deviazione standard. La significatività statistica è stata definita da un valore di $p < 0,05$. Tutte le analisi sono state eseguite usando un programma statistico (JMP v5.1 o SAS v9.1; SAS Institute; Cary, USA).

RISULTATI

Soggetti con ipertensione resistente ai farmaci

Le valutazioni biochimica e polisomnografica notturna sono state completate da 71 soggetti con ipertensione resistente ai farmaci. I valori demografici, biochimici e polisomnografici sono elencati in Tabella 1. Il 41% dei soggetti era afro-americano. La maggior parte dei soggetti stava ricevendo un diuretico tiazidico (83%), un ACE-inibitore (67%), un calcio-antagonista (72%) e un antagonista β -adrenergico (68%). I soggetti con ipertensione resistente avevano una più alta prevalenza di malattia coronaria (1,4% contro 0%) e di diabete (23,9% contro 6,9%) rispetto ai soggetti di controllo. Il valore mediano di PAC era significativamente più alto (11,0 ng/dL contro 5,5 ng/dL, $p = 0,002$) ed i livelli della renina erano significativamente più bassi (8,0 μ U/mL contro 19,0 μ U/mL, $p = 0,0005$) nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci rispetto ai soggetti di controllo.

La PAC era correlata positivamente e significativamente con l'AHI ($\rho = 0,44$, $p = 0,0002$) [Figura 1, pannello di sinistra]. Similmente, la PAC era correlata positivamente e significativamente con l'HI ($\rho = 0,38$, $p = 0,001$) [Figura 1, pannello di destra], ma nessuna correlazione è stata notata fra PDR ed AHI o HI. Il rapporto fra PAC ed AHI o HI non migliorava significativamente tenendo in considerazione le covariate. Non c'erano differenze significative tra maschi e femmine per quanto riguarda l'età, il BMI,

Tabella 1—Dati demografici, biochimici e polisomnografici dei soggetti con e senza ipertensione resistente ai farmaci

Caratteristiche	Ipertensione resistente (n = 71)		Soggetti di controllo (n = 29)	
	Media \pm DS	Mediana (Range)	Media \pm DS	Mediana (Range)
Età, anni	56,0 \pm 9,9	56 (33–77)	49,6 \pm 8,9	51 (32–71)*
BMI, kg/m ²	34,1 \pm 7,8	32,5 (21–63)	34,5 \pm 6,3	33,7 (25–50)
Pressione arteriosa sistolica, mm Hg	155,8 \pm 27	156 (106–230)	125,1 \pm 10	126 (102–140)*
Pressione arteriosa diastolica, mm Hg	88,3 \pm 15	86 (62–124)	78,0 \pm 7	80 (60–90)*
Circonferenza vita, cm	111,3 \pm 16,2	111,8 (69–147)	104,8 \pm 13,4	104,7 (74–135)
Circonferenza collo, cm	41,7 \pm 5,8	42,5 (17–56)	40,2 \pm 4,5	40,6 (29–48)
PAC, ng/dL	12,4 \pm 7,9	11,0 (1–41)	7,3 \pm 3,6	5,5 (2–16)*
DR, μ U/mL	21,4 \pm 36,0	8,0 (0,7–176)	27,6 \pm 29,7	19,0 (5–146)*
Creatinina sierica, mg/dL	1,1 \pm 0,3	1,0 (0,5–1,7)	1,0 \pm 0,1	1,0 (0,7–1,3)
Potassio sierico, mEq/L	3,8 \pm 0,4	3,8 (3,0–5,2)	4,3 \pm 0,4	4,3 (3,1–4,9)
AHI, eventi/ora	24,1 \pm 24,7	15,3 (0,2–108)	29,0 \pm 32,3	14,3 (0,3–104)
HI, %	7,4 \pm 10,9	3,1 (0–55)	2,9 \pm 3,8	1,1 (0–14)
OSA prevalenza, %		85		83

*Differente dai soggetti con ipertensione resistente ai farmaci ($p < 0,05$).

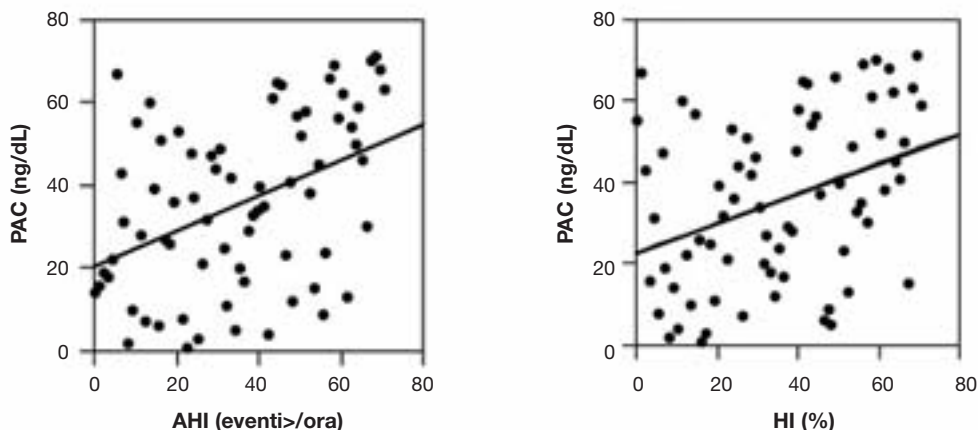


FIGURA 1. AHI ($\rho = 0,44$, $p = 0,0002$) [pannello di sinistra] e HI ($\rho = 0,38$, $p = 0,001$) [pannello di destra] correlano con la PAC in soggetti con ipertensione resistente ai farmaci ($n = 71$).

la pressione arteriosa, il numero ed il tipo di farmaci ipotensivi. Il valore medio della pressione arteriosa diastolica (90 mmHg contro 81 mmHg, $p = 0,01$) e della PAC era significativamente più grande nei soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile (12,0 ng/dL contro 8,8 ng/dL, $p = 0,005$). Non c'era differenza tra i sessi nel valore medio della PDR. L'OSA era più grave (AHI mediano, 20,8/h contro 10,8/h, $p = 0,01$; HI mediano, 5,5% contro 1,3%, $p = 0,005$) e più frequente (90% contro 77%) nei soggetti di sesso maschile rispetto ai soggetti di sesso femminile con ipertensione resistente ai farmaci.

Soggetti controllo

Le valutazioni biochimica e polisonnografica notturna sono state completate da 29 soggetti di controllo (Tabella 1). Il 33% dei soggetti di controllo era afro-americano. Tutti i soggetti erano normotesi e non assumevano farmaci ipotensivi, tranne tre individui in cui la pressione arteriosa era controllata con

uno o due farmaci ipotensivi. Non c'erano differenze significative fra il gruppo di controllo ed il gruppo di ipertesi per quanto riguarda il sesso e la razza.

Contrariamente a quanto trovato nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci, nei soggetti del gruppo di controllo la PAC non era correlata con l'AHI ($\rho = 0,12$, $p = 0,52$) né con l'HI ($\rho = 0,002$, $p = 0,99$) (Figura 2). Inoltre, la PDR non era correlata con la gravità dell'OSA. Nei soggetti di sesso maschile, rispetto ai soggetti di sesso femminile del gruppo di controllo, l'OSA era più frequente (87% contro 79%) e più grave (AHI mediano, 31,1/h contro 10,3/h, $p = 0,01$). Non c'erano differenze legate al sesso nella PAC, nella PDR o nell'HI.

DISCUSSIONE

Questo studio dimostra per la prima volta la presenza di una forte correlazione positiva fra l'aldosterone plasmatico e la gravità dell'OSA nei soggetti

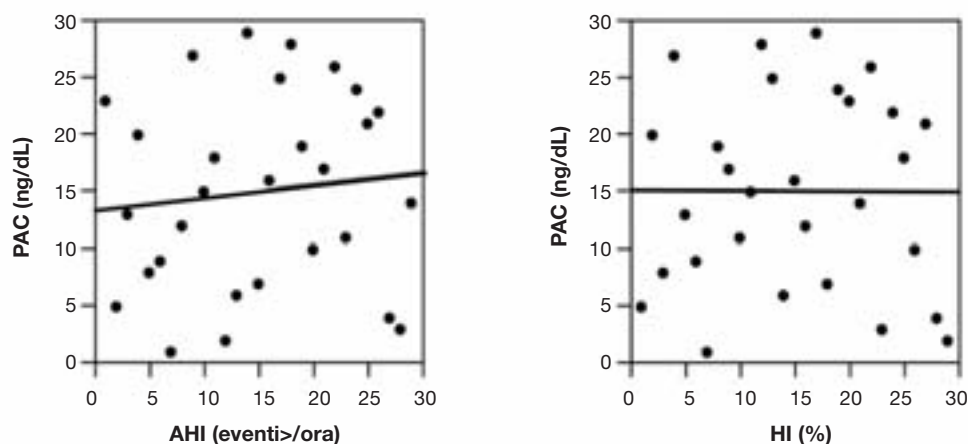


FIGURA 2. AHI ($\rho = 0,12$, $p = 0,52$) [pannello di sinistra] e HI ($\rho = 0,002$, $p = 0,99$) [pannello di destra] non correlano con la PAC nei soggetti di controllo ($n = 29$).

con ipertensione resistente ai farmaci. Invece, tale correlazione non è presente nei soggetti di controllo che presentano un'OSA di uguale gravità. Questi risultati non dimostrano la causalità dell'associazione, ma supportano l'ipotesi che l'iperaldosteronismo induca e/o aggravi l'OSA. Meno probabile, anche se non può essere esclusa totalmente, è la possibilità che il rilascio dell'aldosterone venga indotto dall'OSA. Se la prima ipotesi fosse vera, gli effetti periferici e/o centrali dell'aldosterone, della ritenzione di sodio e di liquidi, dovrebbero contribuire allo sviluppo dell'ostruzione delle vie aeree superiori.

I nostri risultati confermano un'alta prevalenza di OSA (85%) nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci. I nostri dati sono in accordo con Logan e coll.,³ che hanno trovato una prevalenza di OSA (AHI \geq 10/h) dell'83% nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci. In questo studio pilota,³ gli uomini avevano una probabilità più alta di avere OSA rispetto alle donne (93% contro 65%). Noi abbiamo osservato una differenza simile legata al sesso, con OSA più grave e più frequente nei soggetti di sesso maschile (90%) rispetto ai soggetti di sesso femminile (77%). Se avessimo applicato il criterio più restrittivo di OSA usato da Logan e coll.³ (AHI \geq 10/h), avremmo avuto una prevalenza globale di OSA del 65%, con una più alta prevalenza nei soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile (73% contro 53%). In ragione dell'aumentato rischio cardiovascolare che si associa con l'OSA non trattato,^{12,13} così come del potenziale effetto ipotensivo del trattamento con CPAP,¹⁴⁻¹⁶ i risultati di questi due studi suggeriscono uno screening dell'OSA più aggressivo in tutti i pazienti con ipertensione resistente ai farmaci.

Il rapporto fra l'OSA e il sistema renina-angiotensina-aldosterone è complesso e i dati sono ancora contraddittori. In uno studio¹⁷ condotto in 7 soggetti normotesi con OSA di grado moderato-grave, i livelli plasmatici notturni dell'aldosterone erano più bassi rispetto a quelli dei soggetti di controllo che non avevano OSA. In uno studio¹⁸ condotto in soggetti con OSA grave, una singola sessione notturna di CPAP ha aumentato sia l'aldosterone plasmatico che l'attività della renina plasmatica; mentre in un altro studio,¹⁹ avente lo scopo di valutare gli effetti cronici della CPAP sul sistema renina-aldosterone, la terapia di lunga durata con CPAP (3 mesi) ha ridotto significativamente i livelli plasmatici dell'aldosterone in un gruppo di 11 soggetti obesi con ipertensione non trattata. Infine, i dati indicano che l'angiotensina plasmatica ed i livelli dell'aldosterone sono più alti nei soggetti ipertesi con OSA non trattata rispetto ai soggetti di controllo non ipertesi; l'uso della CPAP per una media di 14 mesi si associa con livelli più bassi di angiotensina II ma non di aldosterone.²⁰ In un altro studio,²¹ un mese di trattamento con CPAP

non ha cambiato i livelli dell'aldosterone o della renina in soggetti di sesso maschile. Nessuno di questi studi ha valutato soggetti con ipertensione resistente ai farmaci.

Nel nostro studio, i soggetti di sesso maschile con ipertensione resistente ai farmaci avevano livelli di aldosterone plasmatico significativamente più elevati rispetto a quelli dei soggetti di sesso femminile. Questo risultato è in qualche modo inatteso^{22,23} in quanto studi precedenti, condotti in soggetti normotesi e leggermente ipertesi, hanno notato livelli di PAC più elevati nei soggetti di sesso femminile. Siccome non c'erano differenze tra i livelli della renina dei maschi e delle femmine con ipertensione resistente ai farmaci, è probabile che i livelli elevati di aldosterone osservati nei maschi non siano secondari a stimolo più grande del sistema renina-angiotensina II. La conferma di una differenza nei livelli di aldosterone nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci nei due sessi richiede ulteriori valutazioni che tengano in considerazione i potenziali fattori di confondimento.

L'iperaldosteronismo specificamente, e l'ipertensione resistente ai farmaci in generale, sono caratterizzati da un'inappropriata ritenzione di sodio e di liquidi.²⁴⁻²⁶ Una possibile spiegazione dei nostri risultati è che l'iperaldosteronismo e la conseguente ritenzione di liquidi e di sodio possano contribuire a peggiorare l'OSA. In generale, l'OSA si associa con aumentata escrezione di acqua e di sodio come attestato dalla poliuria notturna e dal rilascio di peptide natriuretico atriale.²⁷⁻²⁹ È stato ipotizzato che l'aumentata escrezione di urine e di sale insieme all'aumento di permeabilità della membrana vascolare possano condurre ad uno spostamento di liquidi dal plasma allo spazio extracellulare.³⁰ Sebbene sia ancora un'ipotesi speculativa, in pazienti con ipertensione resistente ai farmaci nei quali ci sia un'aumentata ritenzione di liquidi e di sodio, questo spostamento di liquido dallo spazio intravascolare al tessuto circostante, specialmente a livello del collo, può essere accentuato, con conseguente aumento della resistenza delle vie respiratorie e/o aumentata tendenza delle vie aeree a collapsarsi durante gli eventi respiratori. Un effetto aldosterone-indotto non può essere invece visto nei soggetti di controllo a causa di più bassi livelli generali di aldosterone. Cioè la ritenzione di liquidi non può manifestarsi in assenza di un eccesso di secrezione di aldosterone. Un tal effetto soglia è avvalorato da studi^{31,32} che dimostrano come il danneggiamento dell'organo bersaglio indotto dall'aldosterone si manifesti soltanto nei soggetti con livelli elevati di aldosterone.

I punti di forza del nostro studio sono: il disegno prospettico; l'inclusione di un numero consistente di soggetti consecutivi che facevano riferimento alla nostra struttura per una valutazione legata alla pre-

senza di ipertensione resistente ai farmaci; la quantificazione della gravità dell'OSA con polisonnografia assistita e gruppo di controllo bilanciato per gravità dell'OSA e BMI. I limiti dello studio includono: valutazioni biochimiche eseguite mentre era già in atto il trattamento ipotensivo, misurazione della gravità dell'OSA nei soggetti di controllo con polisonnografia split-night e l'uso di un disegno di studio osservazionale che collega l'OSA alla secrezione dell'aldosterone ma non attribuisce un rapporto di causa e effetto.

Idealmente, i livelli di renina e di aldosterone dovrebbero essere meglio misurati in assenza di farmaci; tuttavia, nel nostro studio questo non è stato possibile per motivi di sicurezza, poiché l'interruzione del trattamento avrebbe probabilmente provocato un aumento marcato della pressione arteriosa. I potenziali effetti dei farmaci sui livelli della renina sono opposti: i β -bloccanti tendono a diminuirli, mentre i diuretici, gli ACE-inibitori e i farmaci bloccanti il recettore dell'angiotensina tendono ad aumentarli. Oltre che agli elevati livelli di aldosterone, i più bassi livelli di renina osservati nei soggetti con ipertensione resistente ai farmaci possono essere collegati con un maggior uso di β -bloccanti, una percentuale un po' più alta di soggetti afro-americani e/o una maggiore ritenzione di liquidi secondaria a lieve insufficienza renale. I livelli plasmatici di aldosterone erano significativamente maggiori nei soggetti ipertesi nonostante l'uso di farmaci ipotensivi che tendono a ridurre la secrezione di aldosterone.^{33,34}

Per diagnosticare l'OSA, tutti i soggetti con ipertensione resistente ai farmaci hanno eseguito una polisonnografia notturna completa, mentre i soggetti di controllo sono stati valutati con una polisonnografia split-night. L'accuratezza diagnostica delle due procedure è comparabile.³⁵ Occorre ricordare però che l'assenza di fasi di sonno REM durante la polisonnografia split-night comporta una sottovalutazione della gravità dell'OSA.³⁶ Pertanto, la gravità dell'OSA nei nostri soggetti di controllo avrebbe potuto risultare maggiore se la valutazione si fosse basata su un esame polisunnografico esteso a tutta la notte.

Ricapitolando, il nostro studio conferma un'alta prevalenza di OSA insospettata nei oggetti con ipertensione resistente ai farmaci. Inoltre, esso dimostra che l'aldosterone plasmatico correla con la gravità dell'OSA in soggetti con ipertensione resistente ai farmaci, ma non nei soggetti di controllo. Sebbene la causalità non possa essere stabilita, i nostri risultati sembrano suggerire che l'eccesso di aldosterone peggiori la gravità dell'OSA, cioè suggerirebbe che il rischio di OSA sia aumentato nei pazienti con ipertensione resistente ai farmaci a causa dell'iperaldosteronismo di fondo che è frequente in questi pazienti. I risultati di questo studio, tuttavia, non escludono la possibilità opposta, cioè che l'OSA non trattata stimoli il rilascio di aldosterone.

Implicazioni cliniche

I risultati di questo studio confermano che i pazienti con ipertensione resistente ai farmaci hanno un rischio molto elevato di avere OSA. Questi risultati e quelli di Logan e coll.³ suggeriscono un esteso screening per l'OSA nei pazienti con ipertensione resistente ai farmaci. I risultati indicano che i pazienti con ipertensione resistente ai farmaci ed OSA hanno elevati livelli di aldosterone compatibili con un'aumentata probabilità di avere ipertensione arteriosa. Deve ancora essere valutato se il trattamento dell'OSA sia in grado di ridurre i livelli dell'aldosterone o se l'uso preferenziale di un antagonista del recettore mineralcorticoide diminuisca la gravità dell'OSA in pazienti con ipertensione resistente ai farmaci.

RINGRAZIAMENTI: Si ringrazia David Moore, RPSGT e S. Justin Thomas, BS, RPSGT, per l'assistenza nell'eseguire e nel quantificare gli studi del sonno.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378–1384
- 2 Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001; 24:721–725
- 3 Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertension* 2001; 19:1–7
- 4 Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. High prevalence of primary aldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40:892–896
- 5 Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:699–705
- 6 Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Low-renin-status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004; 22:2217–2226
- 7 Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125:112–117
- 8 Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131:485–491
- 9 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560–2572
- 10 Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations of blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1; Blood pressure measurement in humans; a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111:697–716

- 11 Rechtschaffen A, Kales A, ed. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human sleep. Los Angeles, CA: Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, 1968
- 12 Marin JM, Carizzo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2004; 365:1046–1053
- 13 Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2004; 290:1906–1914
- 14 Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127:2076–2084
- 15 Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21:241–247
- 16 Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:68–73
- 17 Maillard D, Fineyre F, Dreyfuss D, et al. Pressure-heart rate response to α -adrenergic stimulation and hormonal regulation in normotensive patients with obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 1997; 10:24–51
- 18 Follenius M, Krieger J, Krauth MO, et al. Obstructive sleep apnea treatment: peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* 1991; 14:211–217
- 19 Saarelainen S, Hasan J, Siitonen S, et al. Effect of nasal CPAP treatment on plasma volume, aldosterone and 24-h blood pressure in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1996; 5:181–185
- 20 Møller 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
- 21 Meston N, Davies RJ, Mullins R, et al. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *J Intern Med* 2003; 254:447–454
- 22 Kathiresan S, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Clinical and genetic correlates of serum aldosterone in the community: the Framingham Heart Study. *Am J Hypertens* 2005; 18:657–665
- 23 Vasan RS, Evans JC, Larson MG, et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351:33–41
- 24 Bravo EL, Fouad-Tarazi FM, Tarazi RC, et al. Clinical implications of primary aldosteronism with resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11(suppl 1):I-207–I-211
- 25 Smith RD, Levy P, Ferrario CN, et al. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension* 2006; 46:771–777
- 26 Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39:982–988
- 27 Pressman M, Fiqueroa W, Kendrick-Mohamed J, et al. Nocturia: a rarely recognized symptom of sleep apnea and other occult sleep disorders. *Arch Intern Med* 1996; 156:545–550
- 28 Krieger J, Imbs JL, Schmidt M, et al. Renal function in patients with obstructive sleep apnea: effects of nasal continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148:1337–1340
- 29 Krieger J, Laks L, Wilcox I, et al. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* 1989; 77:407–411
- 30 Krieger J. Regulation of plasma volume during obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1995; 4(suppl 1):107–111
- 31 Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al, for the PAPY Study Investigators. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006; 48:232–238
- 32 Fox CS, Larson MG, Hwang SJ, et al. Cross-sectional relations of serum aldosterone and urine sodium excretion to urinary albumin excretion in a community-based sample. *Kidney Int* 2006; 69:2064–2066
- 33 Mulatero P, Rabbia F, Milan A, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40:897–902
- 34 Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, et al. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrin* 2002; 57:457–465
- 35 Sanders MH, Black J, Costantino JP, et al. Diagnosis of sleep-disordered breathing by half-night polysomnography. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1256–1261
- 36 Jamieson AO. Split-night studies: a new standard? Forcing the examination outcome. *Sleep* 1991; 14:381–382