

Effetto del trattamento ventilatorio a pressione positiva continua sui fattori sierici di rischio cardiovascolare nei pazienti con sindrome dell'apnea ostruttiva del sonno*

Paschalis Steiropoulos, MD; Venetia Tsara, MD; Evangelia Nena, MD;
Christina Fiteli, MD; Margarita Kataropoulou, MD;
Marios Froudarakis, MD, FCCP; Pandora Christaki, MD, FCCP;
Demosthenes Bouros, MD, FCCP

Background: Nei pazienti con sindrome dell'apnea-ipopnea ostruttiva del sonno (OSAHS) i livelli sierici degli indicatori di rischio cardiovascolare sono elevati. Questi fattori vengono generalmente studiati prima dell'inizio del trattamento con ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) e gli effetti del trattamento con CPAP su di essi non sono stati studiati. Pertanto lo scopo di questo studio era quello di valutare gli effetti dell'adesione al trattamento con CPAP su questi indicatori.

Metodi: Sono stati inclusi pazienti con nuova diagnosi di OSAHS, non fumatori, senza co-morbidità o uso di farmaci, in condizioni basali e durante il periodo di follow-up. Gli indicatori sierici di rischio cardiovascolare [proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP)], omocisteina, colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL), lipoproteine a bassa densità (LDL), apolipoproteina A-I (ApoA-I) e apolipoproteina B (ApoB) sono stati misurati in condizioni basali e dopo sei mesi di trattamento con CPAP. I pazienti sono stati classificati nei seguenti tre gruppi in base all'utilizzo della CPAP: gruppo 1 (n = 20), buona adesione al trattamento, (uso \geq 4 h per notte); gruppo 2 (n = 19), scarsa adesione (uso < 4 h per notte) e gruppo 3 (n = 14), rifiuto del trattamento.

Risultati: Nello studio sono stati inclusi 53 pazienti [47 maschi e 6 femmine; età media (\pm DS) 46,09 \pm 10,87 anni]. In tutti i gruppi l'indice di massa corporea è rimasto stabile. Nel gruppo 1 si è osservata una riduzione significativa dei livelli di hs-CRP (p = 0,03), omocisteina (p = 0,005), colesterolo totale (p = 0,021), rapporto colesterolo totale/HDL (p = 0,018) e rapporto ApoB/ApoA-I (p = 0,021). Nei pazienti del gruppo 2 si notava solo una riduzione dei livelli di omocisteina (p = 0,021) mentre nel gruppo 3 non si notavano cambiamenti.

Conclusioni: Una buona adesione al trattamento con CPAP riduce i livelli dei fattori sierici di rischio cardiovascolare, indicando effetti benefici della CPAP sul rischio cardiovascolare globale.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 4:24-32)

Parole chiave: colesterolo; adesione al trattamento; ventilazione a pressione positiva continua; proteina C-reattiva ad alta sensibilità; omocisteina; sindrome dell'apnea/ipopnea ostruttiva del sonno

Abbreviazioni: AHI = indice di apnea-ipopnea; ApoA-I = apolipoproteina A-I; ApoB = apolipoproteina B; BMI = indice di massa corporea; CPAP = ventilazione a pressione positiva continua; ESS = Epworth sleepiness scale; HDL-C = lipoproteine ad alta densità; hs-CRP = proteina C reattiva ad alta sensibilità; LDL-C = lipoproteine ad alta densità; OSAHS = sindrome dell'apnea-ipopnea del sonno

La sindrome dell'apnea/ipopnea ostruttiva del sonno (OSAHS) è una patologia comune che colpisce il 4% degli uomini di media età e il 2% delle donne.¹ L'OSAHS è caratterizzata da episodi ripetitivi

di ostruzione completa o parziale delle alte vie aeree durante il sonno ed è associata ad un incremento dello sforzo respiratorio con conseguente desaturazione ossiemoglobinica, frammentazione del sonno e sintomo-

mi diurni, più comunemente sonnolenza diurna.

Lo Sleep Heart Health Study² ha dimostrato una associazione tra OSAHS e rischio di malattie cardiovascolari come ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco congestizio e patologia coronarica. È stato anche dimostrato che l'odds ratio per patologia coronarica nel quartile con indice di apnea-ipopnea (AHI) più alto (maggiore di 11) era più alto (1,27) rispetto al quartile con AHI più basso (AHI < 1,4).³ Inoltre, gli indicatori sierici associati a morbilità cardiovascolare, come la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CPR), l'omocistaina e i lipidi sierici, sono elevati nei pazienti con OSAHS.⁴⁻⁶

La ventilazione a pressione positiva continua (CPAP) rappresenta il trattamento primario per l'OSAHS,⁷ poiché elimina il collasso delle alte vie aeree durante il sonno, riduce la frammentazione del sonno e i sintomi diurni e migliora la qualità della vita.^{8,9} Diverse evidenze indicano che la CPAP riduce anche il rischio cardiovascolare. Alcuni autori^{10,11} hanno già sottolineato gli effetti benefici del trattamento con CPAP sul rischio cardiovascolare, mentre Marin e coll.¹² hanno riportato un aumento significativo degli eventi di ischemia miocardica nei pazienti con OSAHS grave non trattata rispetto a quelli trattati con CPAP, in uno studio a lungo termine. Tuttavia, nessuno di questi studi ha valutato in modo sistematico i cambiamenti specifici dei fattori sierici di rischio cardiovascolare nei pazienti con OSAHS in base all'adesione alla terapia con CPAP. Pertanto, lo scopo del nostro studio era quello di valutare gli effetti della CPAP sul profilo lipidico e pro-infiammatorio in pazienti con OSAHS, senza co-morbilità, per dimostrare un possibile meccanismo per la prevenzione del rischio cardiovascolare.

*Dalla Sleep Unit (Drs. Steiropoulos, Tsara, Nena, and Christaki), Second Chest Department, and Third Immunology Laboratory (Drs. Fiteli and Kataropoulou), "George Papanikolaou" General Hospital, Thessaloniki, Greece; and the Department of Pneumology (Drs. Froudarakis and Bouros), Medical School of Alexandroupolis, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece.

Gli autori hanno dichiarato all'ACCP che non esistono significativi conflitti di interesse con qualunque compagnia/organizzazione i cui prodotti o servizi possano essere discussi in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 9 gennaio 2007; revisione accettata il 6 maggio 2007.

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: Paschalis Steiropoulos, MD, Department of Pneumology, University Hospital of Alexandroupolis, 68100 Alexandroupolis, Greece; e-mail: pstirop@med.duth.gr

(CHEST 2007; 132:843-851)

Pazienti

Inizialmente sono stati reclutati pazienti con nuova diagnosi di OSAHS (AHI > 15) secondo i criteri dell'*International Classification of Sleep Disorders*,¹³ ai quali veniva prescritto trattamento con CPAP. Tutti loro si erano presentati al Centro del Sonno del "George Papanikolaou" General Hospital, per sintomi correlati a disturbi del sonno e nessuno era mai stato trattato in precedenza. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico locale. I pazienti hanno firmato un consenso informato, accettando che i loro prelievi ematici venissero usati anonimamente a scopo di ricerca. Nel protocollo era specificato che tutti i pazienti dovevano sottoporsi ad una seconda polisonnografia e ad un secondo prelievo ematico 6 mesi dopo l'inizio della CPAP, indipendentemente dalla loro adesione al trattamento.

I criteri di esclusione erano rappresentati dal tabagismo, patologie cardiovascolari e cerebrovascolari, ipertensione, dislipidemia nota, ipotiroidismo, malattie infiammatorie o altre malattie croniche, ospedalizzazione per qualsiasi ragione, uso di farmaci sistemici, cambiamenti nell'indice di massa corporea (BMI) > 5% e cambiamenti nelle abitudini alimentari significative in condizioni basali o durante i sei mesi di follow-up.

Valutazione iniziale

In fase iniziale è stata raccolta la storia clinica ed è stato effettuato un esame obiettivo generale. Sono stati raccolti i dati antropometrici (età, sesso, BMI, circonferenza collo, circonferenza vita e fianchi), oltre ai dati sulle abitudini quali il fumo, il consumo di alcool o caffeina, l'attività fisica, la dieta e l'uso di supplementi dietetici. La valutazione delle abitudini alimentari è stata effettuata attraverso un questionario specifico.¹⁴ L'ipertensione è stata attentamente esclusa tramite due misurazioni in posizione seduta con uno sfigmomanometro elettronico adattato alla circonferenza del braccio. Un paziente era considerato iperteso se i valori di pressione sistolica e diastolica superavano i 140 mm Hg e 90 mm Hg, rispettivamente. Il diabete veniva definito come glicemia a digiuno > 126 mg/dL.¹⁵ Tutti i pazienti sono stati valutati per un possibile ipotiroidismo.

La sonnolenza è stata valutata attraverso la versione greca dell'Epworth sleepiness scale (ESS).¹⁶ La funzione respiratoria e cardiaca è stata valutata attraverso la curva flusso-volume, la gascanalisi arteriosa in aria ambiente, la radiografia del torace e l'ECC a riposo con 12 derivazioni.

I pazienti con OSAHS che inizialmente accettavano la CPAP si sottoponevano ad un secondo studio per la titolazione. La pressione ottimale veniva definita quella in grado di abolire gli eventi respiratori, i risvegli e le desaturazioni.

I prelievi venivano effettuati prima dell'inizio della CPAP tra le 8,00 e le 9,00 del mattino, dopo una notte di digiuno e venivano misurati i livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CPR), omocisteina, colesterolo totale, trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL), lipoproteine a bassa densità, apolipoproteina A-I (ApoA-I) e apolipoproteina B (ApoB), rapporto ApoB/ApoA-I e il rapporto colesterolo totale/HDL.

Follow-up

I pazienti venivano rivalutati secondo il protocollo standard del centro. Un esame di follow-up veniva eseguito al primo, terzo e sesto mese dall'inizio della CPAP. In questo periodo i controlli venivano effettuati come nella prima visita. Venivano valutate la sonnolenza e l'adesione al trattamento. I pazienti venivano incoraggiati a dimagrire e a migliorare il loro stile di vita, facendo esercizio fisico e migliorando la dieta. I pazienti nei quali si docu-

mentava un cambiamento > 5% dello stile di vita, alterazioni significative nell'attività fisica, nella dieta o nel consumo di alcool, e quelli ai quali veniva diagnosticata una nuova patologia o usavano nuovi farmaci, venivano esclusi dallo studio. Al controllo dopo 6 mesi veniva effettuata una seconda polisonnografia e un prelievo, tre giorni dopo, tra le 8,00 e le 9,00 dopo una notte di digiuno, nei pazienti che rispondevano ai criteri.

Valutazione dell'adesione al trattamento

L'adesione veniva calcolata dividendo il numero totale di ore di CPAP, determinato dal timer dell'apparecchio, per il numero di notti. I pazienti sono stati classificati nei seguenti gruppi: gruppo 1 (n = 20), buona adesione al trattamento (uso \geq 4 h per notte); gruppo 2 (n = 19), scarsa adesione (uso < 4 h per notte); e gruppo 3 (n = 14), rifiuto del trattamento.

Polisonnografia

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a polisonnografia notturna computerizzata (Somnologica 3.1; Flaga; Reykjavik, Iceland). Sono stati registrati i seguenti segnali: EEG (C3-A2, C4-A1, O3-A2, e O4-A1); elettrooculogramma (destro e sinistro); elettromiografia sub-mentale e tibiale anteriore, ECG e frequenza cardiaca. Il russamento è stato registrato con un microfono all'altezza della vena giugulare e il flusso attraverso un termistore naso-bocca, mentre la saturazione emoglobinica con un pulsoossimetro al dito. I movimenti toraco-addominali sono stati rilevati con bande pletismografiche. Lo scoring dell'EEG è stato effettuato manualmente secondo i criteri standard.¹⁷

L'apnea veniva definita come la cessazione completa del flusso > 10 s; l'ipopnea come una riduzione del flusso \geq 10 s associata a riduzione della saturazione 3% o da un arousal (risveglio). L'AHl era definito come il numero totale di apnee e ipopnee per ora di sonno. La polisonnografia veniva effettuata tra le 23,00 e le 6,00. I pazienti con apnee centrali venivano esclusi dallo studio.

Prelievi ematici e analisi biochimiche

Tutti i campioni di sangue venivano prelevati tra le 8,00 e le 9,00 con paziente a digiuno. I livelli di colesterolo, trigliceridi, HDL ed LDL venivano misurati con i metodi colorimetrici enzimatici, mentre quelli di ApoA-I e ApoB venivano ottenuti con metodo immunoturbidimetrico (AU640; Olympus; Hamburg, Germany). I livelli sierici di omocisteina venivano misurati con immunolizzatore (AXSYM; Abbott Laboratories; Chicago, IL) tramite polarizzazione a fluorescenza. L'hs-CRP veniva misurata tramite metodo nefelometrico in un analizzatore di immagini (Beckmann Coulter; Fullerton, CA).

Venivano usati i seguenti valori di riferimento: colesterolo \geq 200 mg/dL; trigliceridi \geq 180 mg/dL; HDL \leq 40 mg/dL (uomini) e \leq 45 mg/dL (donne); LDL \geq 130 mg/dL; ApoA-I, \leq 105 mg/dL; ApoB, \geq 140 mg/dL (uomini) \geq 130 mg/dL (donne); omocisteina \geq 11 μ mol/L (uomini) e \geq 12 μ mol/L (donne).

Analisi statistica

Per elaborare i dati è stato usato un software statistico (StatView, version 4.5; Abacus Concepts; Berkeley, CA) I gruppi sono stati confrontati con il test t di Student per dati appaiati. Per la determinazione delle differenze tra i gruppi è stata usata un'analisi della varianza tra i gruppi in condizioni basali. I dati sono presentati come media \pm DS. Una p < 0,05 era considerata statisticamente significativa.

Tra gennaio 2004 e dicembre 2005, sono stati inviati 516 pazienti con disturbi respiratori del sonno al nostro Centro del Sonno. Di questi pazienti, 59 rispondevano ai criteri di inclusione (AHI > 15, assenza di comorbidità, non fumatori, non uso di farmaci) e acconsentivano a partecipare allo studio. Sei dei 59 pazienti reclutati sono usciti dallo studio. Uno di loro è stato sottoposto ad intervento chirurgico delle alte vie aeree, uno è stato sottoposto a terapia per la dislipidemia da parte di un cardiologo al secondo mese di follow-up e due pazienti avevano perso peso (BMI, > 5%). Altri due pazienti non si sono presentati alla visita di controllo (persi al follow-up).

I rimanenti 53 pazienti (47 uomini e 6 donne, età media 46,09 \pm 10,87 anni; età da 18 a 65 anni; AHI medio, 56,90 \pm 26,82) erano obesi (BMI medio, 34,05 \pm 7,09 kg/m²) ma privi di altre malattie. I loro valori di BP erano inferiori a 140/90 mm Hg, i parametri di funzionalità respiratoria da svegli (spirometria e gasanalisi arteriosa) la radiografia del torace e i livelli di ormoni tiroidei erano normali. Le caratteristiche antropometriche e del sonno in condizioni basali sono mostrate nella Tabella 1.

In condizioni basali, i livelli lipidici erano anormali in molti pazienti. Livelli elevati di colesterolo sono stati riscontrati in 43 di 53 pazienti (81,1%), mentre livelli elevati di trigliceridi sono stati riscontrati in 24 pazienti (45,3%). Livelli bassi di HDL-C sono stati trovati in 16 pazienti (30,2%) e livelli elevati di LDL in 14 pazienti (26,4%). Le caratteristiche metaboliche dei pazienti sono riassunte in Tabella 2.

Alla visita di follow-up a sei mesi i pazienti sono stati classificati nelle seguenti tre categorie, in base all'uso della CPAP: 20 pazienti inclusi nel gruppo 1 (buona adesione), 19 pazienti inclusi nel gruppo 2 (scarsa adesione) e 14 pazienti inclusi nel gruppo 3 (hanno rifiutato la terapia con CPAP). I tre gruppi erano simili in condizioni basali (Tabella 3). I risultati dell'esame clinico, l'analisi ematica e le caratteristiche del sonno in condizioni basali e l'esame durante il follow-up in ciascun gruppo sono mostrati separatamente Tabella 4.

Nei pazienti del gruppo 1 si notava una riduzione significativa della sonnolenza diurna (ESS medio, da 13 \pm 6,48 a 2,30 \pm 2,74, rispettivamente; p < 0,001), dei livelli medi di CRP (da 0,72 \pm 0,54 a 0,55 \pm 0,47 mg/dL, rispettivamente; p < 0,03) [Figura 1], del livello medio di omocisteina (da 12,31 \pm 1,90 a 10,98 \pm 1,51 μ mol/L, rispettivamente; p < 0,005) [Figura 2], del colesterolo medio (240,20 \pm da 43,94 a 223,65 \pm 30 mg/dL, rispettivamente; p < 0,021) [Figura 3], della media del rapporto colesterolo/HDL (da 5,73

Tabella 1—Caratteristiche di base di tutti i pazienti con OSAHS*

Caratteristiche	Valori
Sesso, N.	
Maschio	47
Femmina	6
Età, anni	46,09 ± 10,87
BMI, kg/m ²	34,05 ± 7,09
Circonferenza collo, cm	43,11 ± 3,21
Circonferenza vita, cm	115,14 ± 13,76
Circonferenza fianchi, cm	119,64 ± 21,02
Rapporto vita/fianchi	0,97 ± 0,09
PA sistolica, mm Hg	134,06 ± 7,04
PA diastolica, mm Hg	80,82 ± 8,81
FEV ₁ % predetto	91,18 ± 10,18
FVC % predetto	89,9 ± 10
pH	7,41 ± 0,02
PaO ₂ , mm Hg	83,43 ± 7,87
PaCO ₂ , mm Hg	38,34 ± 2,93
ESS punteggio	11,42 ± 5,78
AHI, eventi/ora	56,90 ± 26,82
SpO ₂ , %	90,08 ± 4,72
SpO ₂ minima, %	71,94 ± 10,10
SpO ₂ < 90%, % TST	32,86 ± 27,24
ODI, eventi/ora	57,76 ± 27,07
HR sonno, battiti/min	69,12 ± 9,36

*Valori espressi come media ± DS, tranne se diversamente indicato. SpO₂ = saturazione ossimetrica; TST = tempo totale sonno; ODI = indice di desaturazione; HR = frequenza cardiaca.

± 1,23 a 5,28 ± 1,09, rispettivamente; p < 0,018) [Figura 4] e della media del rapporto ApoB/ApoA-I (da 1,17 ± 0,29 a 1,07 ± 0,21, rispettivamente; p < 0,021) [Figura 5], nonostante i BMI fossero simili (da 36,36 ± 9,80 a 36,22 ± 9,39, rispettivamente; p <

Tabella 2—Profilo metabolico di base in tutti i pazienti con OSAHS*

Variabili	Valori
hs-CRP, mg/dL	0,54 ± 0,45
Colesterolo totale, mg/dL	238,62 ± 46,12
Trigliceridi, mg/dL	208,75 ± 162,84
HDL, mg/dL	
Uomini	39,72 ± 7,35
Donne	47,33 ± 14,12
LDL, mg/dL	152,7 ± 43,63
Rapporto colesterolo totale /HDL	6,05 ± 1,31
ApoA-I, mg/dL	1,24 ± 0,15
ApoB, mg/dL	
Uomini	1,45 ± 0,28
Donne	1,32 ± 0,38
Rapporto ApoB/ApoA-I	1,16 ± 0,23
Omocisteina, µmol/L	
Uomini	14,11 ± 5,09
Donne	11,65 ± 2,45
Glicemia, mg/dL	
99,62 ± 13,27	

*Valori espressi come media ± DS.

0,611). I livelli di trigliceridi, HDL, LDL, ApoA-I e ApoB non si sono modificati significativamente (Tabella 4).

I pazienti nel gruppo 2 hanno avuto una riduzione significativa della sonnolenza diurna (punteggio medio ESS, da 11,68 ± 5,36 a 4,26 ± 2,68, rispettivamente; p < 0,001). È stata evidenziata anche una riduzione nei livelli di omocisteina al follow-up (da 14,72 ± 5,83 a 12,77 ± 3,58 µmol/L, rispettivamente; p < 0,021). Comunque, questa riduzione era minore rispetto al gruppo 1 (Figura 2). Per contro, nei pazienti che rifiutavano il trattamento con CPAP (gruppo 3) non si sono osservate differenze nella sonnolenza diurna e nel profilo metabolico per tutto il periodo di follow-up (Tabella 4).

DISCUSSIONE

Lo scopo principale del nostro studio era quello di valutare l'effetto dell'adesione alla CPAP sul profilo lipidico e lo stato pro-infiammatorio nei pazienti con OSAHS. Il nostro studio indica che il trattamento con CPAP non solo migliora la funzione respiratoria durante il sonno ma migliora anche i livelli degli indicatori metabolici e infiammatori nei pazienti con OSAHS.

In uno studio prospettico su larga scala, i livelli di CRP^{18,19} erano predittivi di un futuro infarto miocardico, ictus, morte cardiovascolare e arteriopatia periferica. Pertanto, il livello di CRP è un fattore di rischio ed un agente patogeno attivo per l'aterosclerosi.^{20,21} La riduzione di CRP che abbiamo osservato nei pazienti con OSAHS quando l'uso della CPAP era superiore a 4 h per notte (gruppo 1) è in accordo con i risultati di uno studio precedente di Yokoe e coll.²² che dimostrava livelli elevati di CRP che si riducevano dopo un mese di terapia con CPAP in 17 pazienti con OSAHS, nonostante mancasse il gruppo di controllo. Per contro, due studi su 47 pazienti con OSAHS²³ e uno su 96 pazienti con OSAHS,²⁴ non dimostravano effetti significativi della CPAP sui livelli di hs-CRP dopo 3 e 9 mesi di CPAP, rispettivamente. Questi due studi concludevano che è improbabile che i livelli di CRP siano correlati con l'OSAHS, ma dipendono invece dall'obesità. Tuttavia questi studi non davano informazione sullo stato dei pazienti, in particolare le co-morbilità o l'uso di farmaci (statine) che potevano modificare i livelli di hs-CRP. I nostri pazienti non solo mantenevano il loro peso corporeo ma erano anche privi di co-morbilità. Inoltre, i livelli di hs-CRP rimanevano stabili nei pazienti con uso insufficiente della CPAP (gruppo 2) e in quelli che rifiutavano il trattamento (gruppo 3). In uno studio

Tabella 3—Caratteristiche basali per ciascun gruppo*

Caratteristiche	Gruppo 1 (n = 20)	Gruppo 2 (n = 19)	Gruppo 3 (n = 14)	Valore di p
Uso CPAP h/notte	4,7 ± 0,57	2,41 ± 1,09	0	0,000
Sesso, N.				
Maschio	16	19	12	
Femmina	4	0	2	
Età, anni	46,8 ± 11,54	44,95 ± 10,08	46,64 ± 11,60	0,852
BMI, kg/m ²	36,36 ± 9,8	32,33 ± 5,10	33,07 ± 3,34	0,174
Circonferenza collo, cm	43,35 ± 2,87cs	42,87 ± 3,78	43 ± 3,28	0,905
Circonferenza vita, cm	117,8 ± 16,33	112,40 ± 12,51	113,78 ± 8,81	0,500
Circonferenza fianchi, cm	123,55 ± 25,72	116,73 ± 19,56	115,78 ± 7,95	0,538
Rapporto vita/fianchi	0,97 ± 0,12	0,97 ± 0,07	0,99 ± 0,68	0,890
PA sistolica, mm Hg	136 ± 4,22	133,5 ± 8,56	131,83 ± 7,86	0,257
PA diastolica, mm Hg	80,74 ± 8,68	82,06 ± 7,74	79,08 ± 10,81	0,672
FEV ₁ % predetto	90,95 ± 8,95	88,77 ± 7,96	96,2 ± 14,71	0,175
FVC % predetto	90 ± 10,65	88,21 ± 8,03	92,90 ± 12,19	0,494
pH	7,41 ± 0,02	7,40 ± 0,02	7,42 ± 0,02	0,271
PaO ₂ , mm Hg	81,86 ± 7,77	84,81 ± 7,69	84,3 ± 9,17	0,493
PaCO ₂ , mm Hg	39,37 ± 2,53	37,87 ± 2,66	36,42 ± 4,03	0,059
ESS punteggio	13 ± 6,48	11,68 ± 5,36	8,79 ± 4,58	0,107
AHI, eventi/ora	56,71 ± 27,55	64,03 ± 25,49	47,49 ± 26,41	0,218
ODI, eventi/ora	60,36 ± 26,54	63,89 ± 26,29	46,16 ± 25,60	0,160
SpO ₂ , %	89,54 ± 5,62	90,05 ± 4,16	90,92 ± 4,23	0,709
SpO ₂ minima, %	69,75 ± 12,2	72,42 ± 8,75	74,43 ± 8,39	0,408
HR sonno, battiti/min	71,84 ± 11,71	68,6 ± 8,82	66,32 ± 5,56	0,247
SpO ₂ < 90%, % TST	33,24 ± 28,54	37,9 ± 27,87	25,55 ± 24,86	0,444

*Valori espressi come media ± DS, tranne se diversamente indicato. Vedi la Tabella 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

recente di Ryan e coll.,²⁵ i livelli di CRP non si modificavano significativamente dopo il trattamento con CPAP in 49 pazienti OSAHS. Una differenza importante rispetto al nostro studio è che l'effetto veniva valutato solo per sei settimane dopo l'inizio della terapia e, nonostante il fatto che il gruppo fosse ben selezionato, non sono state registrate differenze nell'adesione alla terapia.

Nello studio di Ryan e coll.,²⁵ i livelli di omocisteina non venivano influenzati dall'uso della CPAP. Nel nostro studio, in accordo con lo studio di Jordan e coll.,²⁶ noi sosteniamo il concetto che l'uso della CPAP riduce i livelli di omocisteina. Livelli elevati di omocisteina sono stati dimostrati nei pazienti con malattie cardiovascolari²⁷ e nei pazienti OSAHS con associato infarto o ipertensione.²⁸ Da quello che sappiamo, questo studio è il primo che valuta i livelli di omocisteina dopo 6 mesi in pazienti con OSAHS in assenza di co-morbilità. In uno studio precedente,²⁹ la riduzione dei livelli di omocisteina non si osservava ma le misurazioni venivano effettuate prima dell'applicazione della CPAP e dopo quattro ore dall'uso della CPAP. È importante sottolineare che nel nostro studio anche l'uso ridotto della CPAP (Gruppo 2) comportava una riduzione nei livelli di omocisteina. Una riduzione più significativa veniva osservata quan-

do l'uso della CPAP superava le 4 ore per notte. Nessun paziente riceveva supplementi dietetici contenenti acido folico o vitamina B12, che possono influenzare i livelli di cisteina durante il periodo di studio.

Nei nostri pazienti con buona adesione alla terapia con CPAP per 6 mesi anche i livelli di colesterolo miglioravano significativamente anche se i livelli medi rimanevano alti. Robinson e coll.³⁰ hanno riportato una riduzione significativa dei livelli totali di colesterolo ma solo dopo un mese di trattamento con CPAP. Poiché non sono stati osservati cambiamenti nella dieta e nel BMI dei pazienti e non è stato iniziato alcun trattamento farmacologico, insieme alla stabilizzazione dei livelli di trigliceridi, HDL, LDL, il decremento dovrebbe essere attribuito al ripristino della funzione respiratoria durante il sonno. Indubbiamente lo Sleep Heart Health Study³¹ ha dimostrato una correlazione significativa tra i livelli di colesterolo totali e l'indice di stress respiratorio negli uomini.

Queste osservazioni hanno condotto a studi sperimentali che hanno suggerito un ruolo importante dell'ipossiemia intermittente nella patogenesi dell'iperlipidemia, supportando il ruolo indipendente dell'OSAHS, sommato a quello dell'obesità. In particolare Li e coll.^{32,33} hanno dimostrato che l'ipossia intermittente, che è una manifestazione clinica chiave

Tabella 4—Cambiamenti nel BMI, caratteristiche del sonno, sonnolenza diurna (punteggio ESS) e fattori di rischio cardiovascolari nei tre gruppi*

Variabili	Gruppo 1 (≥ 4 h)			Gruppo 2 (< 4 h)			Gruppo 3 (0 h)		
	Basale	Follow up	Valore di p	Basale	Follow up	Valore di p	Basale	Follow up	Valore di p
BMI, kg/m ²	36,36 ± 9,80	36,22 ± 9,39	0,611	32,33 ± 5,10	32,45 ± 5,39	0,641	33,07 ± 3,34	33,21 ± 3,07	0,622
ESS punteggio	13 ± 6,48	2,30 ± 2,74	0,000†	11,68 ± 5,36	4,26 ± 2,68	0,000†	8,79 ± 4,58	8,71 ± 4,65	0,818
PA sistolica, mm Hg	133,9 ± 7,59	133,55 ± 5,87	0,666	133 ± 8,6	131,21 ± 10,35	0,200	133,07 ± 6,50	133,36 ± 8,29	0,780
PA diastolica, mm Hg	80,70 ± 8,27	80 ± 6,97	0,465	81,74 ± 7,23	81,53 ± 5,59	0,870	80,07 ± 9,61	81,5 ± 8,95	0,099
AHI, eventi/h	56,71 ± 27,55	3,14 ± 5,64	0,000†	64,03 ± 25,49	2,95 ± 5,6	0,000†	47,49 ± 26,42	45,09 ± 23,44	0,698
ODI, eventi/h	60,36 ± 26,54	7,41 ± 6,52	0,000†	63,89 ± 26,29	9,07 ± 7,33	0,000†	46,16 ± 25,60	47,09 ± 24,79	0,832
SpO ₂ , %	89,54 ± 5,62	94,31 ± 2,02	0,001†	90,05 ± 4,16	94,8 ± 1,24	0,000†	90,92 ± 4,24	90,95 ± 1,69	0,981
SpO ₂ minima, %	69,75 ± 12,2	84,05 ± 6,05	0,000†	72,42 ± 8,75	85,16 ± 4,69	0,000†	74,43 ± 8,39	77,93 ± 5,23	0,086
HR sonno, battiti/min	71,84 ± 11,71	69,86 ± 9,07	0,165	68,61 ± 8,82	66,73 ± 7,62	0,175	66,32 ± 5,56	68,03 ± 6,78	0,225
hs-CRP, mg/dL	0,72 ± 0,54	0,55 ± 0,47	0,030†	0,40 ± 0,24	0,40 ± 0,21	0,944	0,48 ± 0,47	0,61 ± 0,50	0,347
Colesterolo totale, mg/dL	240,20 ± 43,94	223,65 ± 30	0,021†	241,16 ± 58,39	237,11 ± 50,92	0,685	232,93 ± 30,29	238,79 ± 32,93	0,412
Trigliceridi, mg/dL	167,25 ± 62,15	171,35 ± 72,45	0,683	259,32 ± 235,09	235,58 ± 168,24	0,463	199,43 ± 131,95	188,21 ± 115,13	0,612
HDL-C, mg/dL	43,25 ± 9,41	43,80 ± 9,42	0,662	39,84 ± 7,19	41,16 ± 11,84	0,433	37,79 ± 8,40	40,93 ± 6,67	0,136
LDL-C, mg/dL	160,20 ± 42,68	146,85 ± 25,55	0,067	147,84 ± 50,54	144,79 ± 48,18	0,721	148,57 ± 35,71	151 ± 37,71	0,741
Rapporto TC/HDL-C	5,73 ± 1,23	5,28 ± 1,09	0,018†	6,18 ± 1,57	6,13 ± 1,97	0,842	6,33 ± 0,99	6 ± 1,36	0,262
ApoA-I, mg/dL	1,26 ± 0,16	1,31 ± 0,19	0,203	1,23 ± 0,14	1,19 ± 0,15	0,224	1,21 ± 0,14	1,26 ± 0,17	0,251
ApoB, mg/dL	1,45 ± 0,34	1,38 ± 0,25	0,276	1,44 ± 0,28	1,37 ± 0,35	0,293	1,39 ± 0,22	1,50 ± 0,21	0,074
Rapporto ApoB/ApoA-I	1,17 ± 0,29	1,07 ± 0,21	0,021†	1,17 ± 0,18	1,15 ± 0,27	0,783	1,16 ± 0,21	1,21 ± 0,22	0,223
Omocisteina μmol/L	12,31 ± 1,90	10,98 ± 1,51	0,005†	14,72 ± 5,83	12,77 ± 3,58	0,021†	14,82 ± 6,21	14,26 ± 5,66	0,747

*Valori espressi come media ± DS, tranne che diversamente indicato. Vedi la Tabella 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

†Statisticamente significativo.

dell'OSAHS, produceva un aumento dei livelli di colesterolo totali, HDL e trigliceridi nei topi magri, ma non in quelli obesi, attraverso meccanismi che implicavano l'up-regulation di enzimi della biosintesi lipidica quali le proteine leganti gli steroli.

Inoltre, la riossigenazione intermittente, un'altra caratteristica dell'OSAHS, che distingue l'ipossia intermittente da quella continua, ricorda il danno da

perfusione e può indurre l'attivazione di diversi meccanismi infiammatori, inclusi quelli mediati da due principali fattori di trascrizione, il fattore k-B nucleare e il fattore 1 inducibile dall'ipossia. È pertanto possibile che le desaturazioni di ossigeno, seguite dalla riossigenazione, siano più deleterie della sola ipossia. Mentre è stato proposto il ruolo deleterio dell'ipossia intermittente, il ripristino dell'ossigenazione può in-

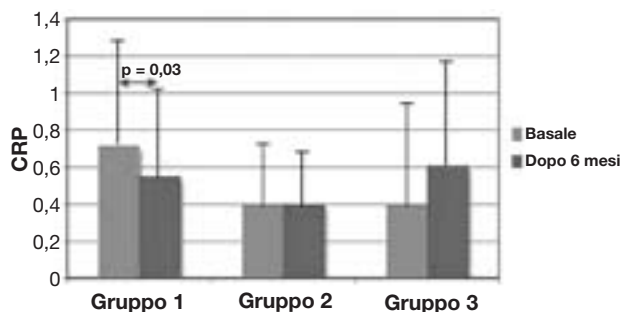


FIGURA 1. Cambiamenti della CRP nei tre gruppi in base all'adesione al trattamento con CPAP.

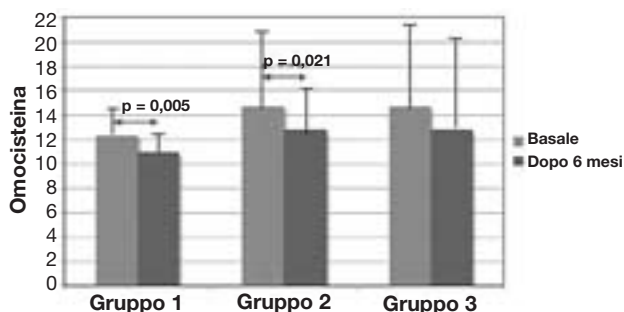


FIGURA 2. Cambiamenti dell'omocisteina nei tre gruppi in base all'adesione al trattamento con CPAP.

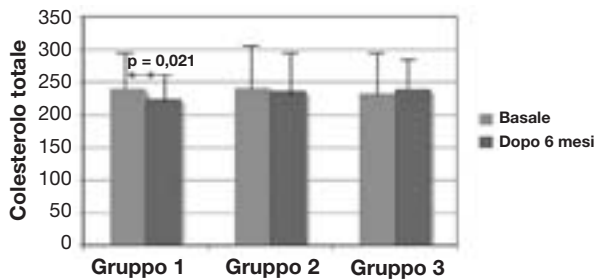


FIGURA 3. Cambiamenti nei livelli di colesterolo totale nei tre gruppi in base all'adesione al trattamento con CPAP.

durre iperossia, che può elevare i livelli di leptina attenuando la biosintesi dei lipidi.

Basandoci su questi dati sperimentali, e volendoli applicare ai nostri pazienti, si è tentato di speculare che il ripristino di una normale ossigenazione e la prevenzione della desaturazione durante la terapia con CPAP, possano teoricamente determinare un miglioramento del profilo metabolico, attraverso meccanismi che coinvolgono la down-regulation della proteina che lega gli steroli 1, con aumento dei livelli di leptina e up-take del colesterolo, e nello stesso tempo possano indurre un'alterazione della risposta cellulare all'ipossia e un'interruzione dei meccanismi infiammatori. Tuttavia, dobbiamo riconoscere che l'ipossia intermittente che si verifica nei pazienti con OSAHS è diversa da quella delle culture cellulari, sia per durata che per frequenza. Pertanto, i nostri dati sono descrittivi e ci permettono solo di speculare. Sicuramente per chiarire questi aspetti è necessario uno studio su larga scala, su una popolazione definita, sugli effetti della CPAP sulla biosintesi lipidica e sul danno tissutale mediato dalle citochine.

Studi precedenti hanno correlato il rischio cardiovascolare con il rapporto colesterolo totale/HDL e quello ApoB/ApoA-I. In particolare, il rapporto colesterolo totale/HDL rappresenta un rischio di aterosclerosi che è un indicatore prognostico importante per le malattie cardiovascolari a qualsiasi livello di

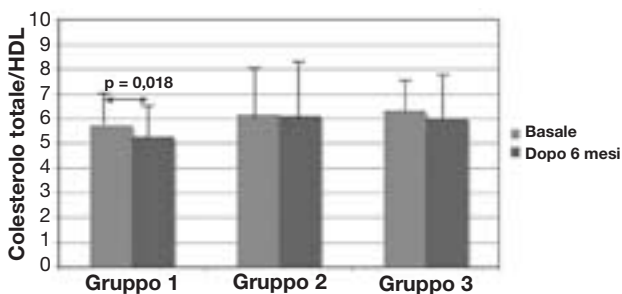


FIGURA 4. Cambiamenti del rapporto colesterolo totale/HDL in base all'adesione al trattamento con CPAP.

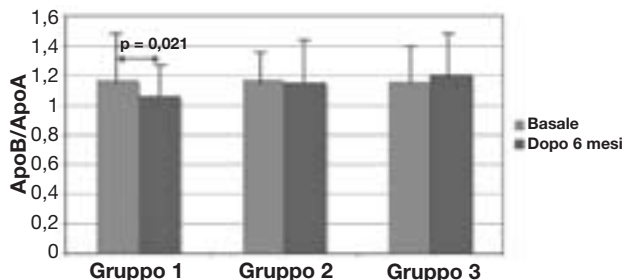


FIGURA 5. Cambiamenti del rapporto ApoB/ApoA in base all'adesione al trattamento con CPAP.

colesterolo totale.³⁴ Il rapporto ApoB/ApoA-I è un predittore più preciso di rischio coronarico rispetto al profilo lipidico da solo³⁵ ed è un indice migliore di adeguatezza della terapia con statine³⁶ Il nostro studio è il primo a valutare questi indicatori di rischio cardiovascolare dopo trattamento con CPAP nei pazienti con OSAHS. Il rapporto colesterolo totale/HDL e quello ApoB/ApoA-I si sono ridotti significativamente nel gruppo con buona adesione alla terapia. Questa riduzione non è stata osservata nel gruppo che usava poco la CPAP o non la usava affatto.

Il livello degli altri indicatori di rischio cardiovascolare non si modificava. Questo suggerisce che l'incremento di questi indicatori è dovuto a fattori associati quali l'obesità piuttosto che l'OSAHS in se. Il nostro studio non ha dimostrato un effetto del trattamento per 6 mesi con CPAP sui livelli di HDL, come dimostrato da Borgel e coll.,³⁷ e nemmeno sui trigliceridi, come dimostrato da Ip e coll.⁴ Il primo studio³⁷ associava l'AHI con l'HDL, indipendentemente da altri fattori e dimostrava che il trattamento per 6 mesi con CPAP o bi-level induceva un aumento dell'HDL. Questa discrepanza probabilmente può essere dovuta alle diversità nei gruppi di pazienti studiati. Il gruppo esaminato da Borgel e coll.³⁷ includeva pazienti con storia di malattia cardiovascolare, diabete mellito e ipertensione arteriosa. Inoltre, il 29% dei pazienti erano fumatori.

Una possibile limitazione del nostro studio è che non era randomizzato e controllato. Però questo protocollo sarebbe difficile da effettuare perché è poco etico lasciare pazienti non trattati. Un certo numero di nostri pazienti rifiutava il trattamento con CPAP, nonostante venissero loro spiegati i benefici del trattamento, e questi pazienti servivano da controllo. Inoltre, non c'erano differenze di base tra i gruppi, e l'esclusione del fumo e delle co-morbilità, così come la stabilità del peso corporeo durante il periodo di studio, permetteva l'esclusione di fattori confondenti.

In conclusione, questo studio dimostra che l'adesione al trattamento con CPAP migliora i livelli dei

fattori sierici di rischio cardiovascolare, indicando un effetto benefico sul rischio cardiovascolare in generale. Queste osservazioni possono contribuire a spiegare gli effetti benefici della CPAP sulla morbilità e mortalità cardiovascolare e a sottolineare l'importanza dell'adesione alla terapia.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano Anastasia Chasiotou, infermiera della Sleep Unit of "George Papanikolaou", General Hospital, Thessaloniki, Greece, per l'assistenza.

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 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
- 3 Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290:1906–1914
- 4 Ip MS, Lam KS, Ho C, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:580–586
- 5 Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105:2462–2464
- 6 Can M, Acikgoz S, Mungan G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006; 129:233–237
- 7 Malhotra A, Ayas NT, Epstein LJ. The art and science of continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:490–495
- 8 Patel SR, White DP, Malhotra A, et al. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163:565–571
- 9 D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure—a prospective study. *Chest* 1999; 115:123–129
- 10 Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:159–165
- 11 Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25:728–734
- 12 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365:1046–1053
- 13 American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005
- 14 Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, et al. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol* 1997; 26(suppl):S118–S127
- 15 Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183–1197
- 16 Tsara V, Serasli E, Amfilochiou A, et al. Greek version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2004; 8:91–95
- 17 Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: National Institute of Health, 1968
- 18 Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481–2485
- 19 Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363–369
- 20 Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103:2531–2534
- 21 Nakajima T, Schulte S, Warrington KJ, et al. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105:570–575
- 22 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
- 23 Barcelo A, Barbe F, Llompart E, et al. Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Med* 2004; 117:118–121
- 24 Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, et al. Effects of long-term nasal continuous positive airway pressure on C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2005; 44:899–900
- 25 Ryan S, Nolan G, Hannigan E, et al. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax* 2007; 62:509–514
- 26 Jordan W, Berger C, Cohrs S, et al. CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2004; 111:683–689
- 27 Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277:1775–1781
- 28 Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea: association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001; 120:900–908
- 29 Svatikova A, Wolk R, Magera MJ, et al. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2004; 25:1325–1329
- 30 Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59:777–782
- 31 Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154:50–59
- 32 Li J, Thorne LN, Punjabi NM, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 2005; 97:698–706
- 33 Li J, Grigoryev DN, Ye SQ, et al. Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice. *J Appl Physiol* 2005; 99:1643–1648
- 34 Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, et al. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325:373–381

- 35 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937–952
- 36 Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, et al. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:1355–1363
- 37 Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006; 27:121–127