

LE APNEE NOTTURNE IN ENDOCRINOLOGIA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

INTRODUZIONE

Le apnee ostruttive in sonno (OSA) rappresentano un disturbo caratterizzato da **ricorrenti episodi di ipopnea o apnea, dovuti** rispettivamente **al collasso** parziale o totale **delle alte vie aeree durante il sonno** [1]. Questi eventi respiratori patologici si associano a desaturazione ossi-emoglobinica, ipercapnia e frequenti microrisvegli, con frammentazione del sonno notturno e conseguente sonnolenza diurna.

Le alterazioni negli scambi gassosi e le modificazioni della struttura del sonno sono alla base delle **complicanze cardio-cerebrovascolari, metaboliche e cognitive dell'OSA**.

Negli Stati Uniti nel 1993 il 4% degli uomini e il 2% delle donne di mezza età erano affetti da OSA. Questi valori sono in crescita, in relazione all'aumento della prevalenza dell'obesità e a una maggiore conoscenza e riconoscimento del disturbo respiratorio.

Alcune **patologie endocrinologiche e metaboliche** (acromegalia, ipotiroidismo, obesità) sono associate a un'alta frequenza di OSA e il trattamento di tali disturbi può migliorare e risolvere l'OSA. L'OSA può rappresentare anche un fattore di rischio per alcuni disturbi endocrinologici, come uno stato di insulino-resistenza con sviluppo successivo di diabete mellito di tipo 2 (DMT2). La presenza di OSA può avere un ruolo favorente lo sviluppo delle complicanze del DM.

FISIOPATOLOGIA

Il collasso delle pareti faringee deriva dalla perdita dell'equilibrio tra due forze contrapposte e può essere favorito dall'aumento delle pressioni positive extra-luminari o di quelle negative endo-luminari.

Le pressioni extra-luminari possono essere alterate per un aumento volumetrico di alcune strutture tissutali (ipertrofia adeno-tonsillare o macroglossia), per l'alterazione dei rapporti anatomici tra le varie strutture (retroposizione della lingua in pazienti con retrognazia) o per la presenza di tessuto anormale o patologico (depositi di grasso, tumori, infiltrazioni).

Dall'altra parte, una riduzione dei volumi polmonari può determinare diminuzione della tensione longitudinale delle alte vie aeree e, quindi, favorire il collasso delle pareti faringee.

Un altro fattore determinante è dato dall'alterata attività dei muscoli dilatatori del faringe, tra i quali il più importante è rappresentato dal muscolo genioglosso. Durante la veglia, un aumento dell'attività di queste forze muscolari contrasta un'eventuale riduzione del lume delle alte vie aeree data dai fattori sopra elencati. Questo compenso neuromuscolare può essere perso durante il sonno in pazienti che presentano una riduzione dell'attività muscolare più marcata rispetto al normale calo fisiologico in sonno. Miopatie, neuropatie o traumi locali possono alterare il funzionamento di tale muscolo e predisporre all'OSA.

CLINICA

I principali disturbi che lamentano i pazienti con OSA o i loro familiari consistono in: **russamento, risvegli con sensazione di soffocamento, pause respiratorie** solitamente riferite dal *partner* di letto e **sonnolenza diurna**. Altri comuni disturbi comprendono sensazione di sonno non riposante, insonnia (difficoltà nell'iniziare o nel mantenere il sonno), fatica o stanchezza durante il giorno, nicturia, eccessiva sudorazione in sonno, cefalea al risveglio, sensazione di gola secca al risveglio.

DIAGNOSI

Il *gold standard* per la diagnosi di OSA consiste nella **polisonnografia notturna** eseguita in un laboratorio del sonno. Tale tecnica risulta particolarmente costosa e spesso gravata da lunghi tempi di attesa.



Di recente studi randomizzati controllati hanno dimostrato che la diagnosi e il trattamento di questo disturbo in pazienti non complicati (senza patologie polmonari, cardiache o neuromuscolari) può essere eseguito al domicilio con risultati analoghi a quelli ottenuti in laboratorio. La **registrazione domiciliare** tramite monitoraggio cardio-respiratorio (che registra il flusso oro-nasale, lo sforzo toraco-addominale, l'attività ECGgrafica e la saturazione ossi-emoglobinica) è la tecnica diagnostica più comunemente usata nella pratica clinica e raccomandata dalle più recenti linee guida.

La severità dell'OSA viene valutata in base all'**indice di apnea-ipopnea (AHI)**, cioè il numero di apnee/ipopnee per ora di sonno. **Un indice compreso tra 5-15, tra 15-30 o > 30 definisce, rispettivamente, l'OSA di grado medio, moderato e severo.** Questa classificazione è arbitraria, è stato, infatti, dimostrato come l'AHI **non sempre correli con la gravità dei sintomi e con la severità della sonnolenza diurna.** Inoltre, la sua correlazione con il rischio di complicanze cerebro e cardio-vascolari appare ancora molto controversa.

TRATTAMENTO

Le linee guida recentemente pubblicate dall'*American College of Physician (ACP)* [2] raccomandano come trattamento di prima scelta nei pazienti con OSA l'utilizzo della **ventilazione meccanica a pressione positiva (CPAP)**, che permette di mantenere una pressione faringea trans-murale positiva, impedendo il collasso delle alte vie aeree; sembra che la CPAP aumenti i volumi polmonari di fine espirazione, stabilizzando le alte vie aeree tramite un meccanismo di trazione caudale. Gli effetti avversi del trattamento con CPAP sono molto limitati e spesso transitori (secchezza delle fauci, congestione nasale, irritazione cutanea, epistassi, congiuntivite, aerofagia).

Il principale problema legato all'utilizzo della CPAP riguarda l'**aderenza al trattamento.** Le linee guida dell'ACP sottolineano come i pazienti con forme di OSA più severe e con maggiore sonnolenza mostrino una migliore *compliance* al trattamento ventilatorio ed evidenziano come in realtà siano ancora inconsistenti gli studi che analizzano l'efficacia di eventuali metodiche per incrementare l'utilizzo del dispositivo (programmi educazionali, *telemonitoring*, modelli di assistenza infermieristica).

Terapie alternative all'utilizzo della CPAP comprendono dispositivi di avanzamento mandibolari (MAD), chirurgia delle alte vie aeree, terapia posizionale e altre misure conservative.

I **MAD** agiscono tramite diversi meccanismi, ma il loro principale scopo consiste nell'avanzare l'osso mandibolare, prevenendo il collasso dello spazio retro-linguale. **Le linee guide dell'ACP raccomandano l'utilizzo dei MAD nei pazienti che non tollerano l'utilizzo di CPAP.** In generale, sembra che i pazienti con OSA di grado lieve-moderato siano i soggetti che maggiormente potrebbero beneficiare dell'utilizzo dei MAD.

Gli **interventi otorinolaringoiatrici** proposti per il trattamento dell'OSA sono diversi e comprendono sia metodiche mini-invasive (es. uvolto-palato-faringo-plastica laser-assistita) che procedure più aggressive (es. interventi di avanzamento maxillo-mandibolare). Dall'analisi eseguita dall'ACP, si evince come **a tutt'oggi non esistano studi che dimostrino la reale efficacia di tali tecniche nel trattamento dell'OSA.**

Allo stesso modo non esistono lavori che analizzino l'efficacia della **terapia posizionale**; tuttavia, è indubbio che esistano diversi casi di OSA di carattere posizionale e che in tali pazienti una prima valida opzione terapeutica possa essere evitare di dormire in posizione supina.

Infine, nell'ambito delle misure conservative, sicuramente **la perdita di peso** rappresenta la raccomandazione di prima linea nel trattamento e prevenzione dell'OSA, dato che il sovrappeso e l'obesità risultano essere il principale fattore di rischio per tale patologia.

COMPLICANZE DELL'OSA

Uno dei principali sintomi dell'OSA è rappresentato dalla **sonnolenza diurna.** Questa può avere implicazioni anche gravi sulla qualità di vita del paziente, poiché ne riduce la capacità di attenzione e di concentrazione lavorativa, ma soprattutto aumenta notevolmente il rischio di incidenti stradali (fino a sette volte superiore rispetto alla popolazione generale).

L'OSA rappresenta un importante fattore di rischio per l'**ipertensione arteriosa.** Questa patologia è particolarmente prevalente nei pazienti con ipertensione farmaco-resistente.

È stata dimostrata un'associazione tra OSA e **patologie cardio-cerebrovascolari** (ischemie cardiache, aritmie, scompenso cardiaco e *ictus* ischemico cerebrale). Recentemente, si stanno conducendo diversi studi finalizzati a indagare i possibili effetti positivi del trattamento ventilatorio con CPAP nel prevenire patologie gravi, quali infarto del miocardio, insufficienza cardiaca e *ictus* ischemico.

RAPPORTI FRA OSA E PATOLOGIE ENDOCRINO-METABOLICHE

OSA e diabete: una relazione bidirezionale?

Esiste un'associazione tra OSA e alterato metabolismo glucidico [3]. Studi di popolazione stimano una prevalenza di DM tra il 20 e il 40% in pazienti OSA, mentre un disturbo respiratorio in sonno è stato riscontrato nel 23% dei casi in una popolazione di pazienti diabetici. Queste osservazioni suggeriscono che l'OSA rappresenti un fattore di rischio per il DMT2 e, viceversa, che una condizione di iperglicemia cronica possa favorire lo sviluppo di un disturbo respiratorio in sonno.

L'ipossia e la frammentazione del sonno sono i meccanismi patogenetici alla base di tale relazione. Gli eventi apnoici in sonno si associano quasi sempre a cadute dei valori di saturazione ossi-emoglobinica, configurando una condizione di ipossia intermittente. **L'ipossia causa un significativo incremento dei livelli di adrenalina** che, attraverso il conseguente aumento della gluconeogenesi epatica e la ridotta captazione del glucosio da parte della muscolatura scheletrica, inducono una condizione di iperglicemia. Inoltre, l'ipossia può alterare il metabolismo glucidico attraverso un incremento dei marcatori di stress ossidativo e dei mediatori dell'infiammazione.

In conclusione, la **frammentazione del sonno può predisporre a ridotta sensibilità insulinica** e alterato metabolismo glucidico tramite un aumento dell'attività nervosa ortosimpatica.

Anche lo stesso **DMT2 può favorire lo sviluppo di OSA** attraverso un'alterazione del sistema nervoso autonomo. La neuropatia diabetica disautonomica potrebbe indurre un disturbo respiratorio in sonno, attraverso una ridotta variabilità della frequenza cardiaca e un alterato controllo centrale dell'attività respiratoria.

È stato valutato l'impatto del trattamento dell'OSA con CPAP sul metabolismo glucidico, ma i risultati appaiono molto contrastanti [3]: alcuni studi mostrano un effetto positivo sulla sensibilità insulinica, altri non hanno confermato questo dato. Nonostante la mancanza di evidenze ancora certe, nei pazienti diabetici dovrebbe essere raccomandata la valutazione della possibile presenza di un disturbo respiratorio in sonno, dal momento che tale associazione potrebbe favorire lo sviluppo di complicanze micro e macro-vascolari del DMT2.

Acromegalia

La **prevalenza** di OSA nei pazienti acromegalici varia tra il 19 e l'81%. Un recente studio condotto tramite polisonnografia ha mostrato la presenza di OSA (definita come AHI > 5) nel 97% della popolazione acromegalica studiata [4].

Uno dei principali fattori chiamati in causa per spiegare una così stretta associazione è rappresentato dalle **alterazioni morfologiche cranio-facciali**. Comunque le modificazioni morfologiche non sembrerebbero sufficienti a spiegare tale relazione [5]; un altro meccanismo patogenetico fondamentale potrebbe, infatti, essere rappresentato dall'**ispessimento dei tessuti molli**, in particolare a livello del palato molle, fenomeno molto frequente nei pazienti acromegalici per accumulo di glicosaminoglicani, aumento della produzione di collagene da parte del tessuto connettivo, aumento dell'edema tissutale. Va ricordata anche l'elevata prevalenza di sovrappeso in questi pazienti.

Il trattamento specifico dell'acromegalia può avere un'efficacia molto variabile nell'OSA, anche per la frequente presenza di ipotiroidismo e alterato controllo neuromuscolare. Un trattamento efficace dell'acromegalia, sia chirurgico che medico, può determinare un miglioramento della gravità dell'OSA in un buon numero di pazienti. Tuttavia, **il disturbo respiratorio in sonno persiste in più del 40% dei pazienti acromegalici, nonostante il trattamento della patologia endocrinologica**. Dopo aver impostato un'efficace terapia per l'acromegalia, tutti i pazienti apnoici devono essere rivalutati per verificare l'eventuale necessità di impostare un trattamento del disturbo respiratorio in sonno.

Ipotiroidismo

Negli anni '80-'90 è stata valutata la possibile associazione tra disturbi respiratori in sonno e ipotiroidismo, con una **prevalenza di OSA del 25-35%**.

I **meccanismi patogenetici** sono [6] la riduzione del lume faringeo per infiltrato sotto-mucoso, la disregolazione dei muscoli dilatatori del faringe, l'aumentato rischio di obesità nei pazienti ipotiroidei per una riduzione del metabolismo basale e l'inibizione dei centri deputati al controllo del respiro.

I dati relativi al **trattamento** sono contrastanti: alcuni studi mostrano un netto e rapido miglioramento del quadro respiratorio in sonno in seguito a terapia sostitutiva, non confermato da altri, evidenziando la necessità di un trattamento ventilatorio in sonno anche nei pazienti ipotiroidei in cui la terapia sostitutiva ha determinato una completa remissione del quadro clinico.

Recentemente è stato valutato se l'OSA potesse indurre una disregolazione della funzionalità tiroidea, ma la maggior parte degli studi non sembra mostrare un'aumentata prevalenza di OSA nei pazienti con ipotiroidismo rispetto alla popolazione generale [7]. Per questo motivo, rimane dibattuta l'indicazione a una valutazione della funzionalità tiroidea nei pazienti con disturbo respiratorio in sonno, anche se alcuni autori raccomandano comunque questo approfondimento diagnostico per non incorrere in una diagnosi errata.

Ormoni sessuali

Nella popolazione generale, bassi livelli di testosterone sembrano essere associati ad aumentato rischio di OSA negli uomini sopra i 65 anni. Tuttavia, non si sa quanto tale associazione sia in realtà influenzata dalla presenza di obesità.

È stata osservata un'associazione tra **ipogonadismo** e OSA [8]: in una popolazione maschile è stato osservato un miglioramento dell'ipogonadismo con il trattamento ventilatorio, mentre in una popolazione femminile è stata rilevata una relazione inversa tra AHI e livelli di estradiolo e progesterone, dimostrando come l'OSA possa alterare la funzionalità ovarica.

Viceversa, alcuni studi prospettici hanno dimostrato come il **trattamento con androgeni possa peggiorare o scatenare un disturbo respiratorio in sonno**. Occorre tenere presente questa possibile relazione ogni qual volta venga iniziata una terapia con tali ormoni.

BIBLIOGRAFIA

1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet [2014, 383: 736-47](#).
2. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [2014, 161: 210-20](#).
3. Nannapaneni S, Ramar K, Surani S. Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: a comprehensive literature review. World J Diabetes [2013, 4: 238-44](#).
4. Hernández-Gordillo D, Ortega-Gómez M del R, Galicia-Polo L, et al. Sleep apnea in patients with acromegaly. Frequency, characterization and positive pressure titration. Open Respir Med J [2012, 6: 28-33](#).
5. van Haute FR, Taboada GF, Corrêa LL, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. Eur J Endocrinol [2008, 158: 459-65](#).
6. Bahammam SA, Sharif MM, Jammah AA, Bahammam AS. Prevalence of thyroid disease in patients with obstructive sleep apnea. Respir Med [2011, 105: 1755-60](#).
7. Mete T, Yalcin Y, Berker D, et al. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome and thyroid diseases. Endocrine [2013, 44: 723-8](#).
8. Yee B, Liu P, Phillips C, Grunstein R. Neuroendocrine changes in sleep apnea. Curr Opin Pulm Med [2004, 10: 475-81](#).