

A hand in a white lab coat sleeve points upwards towards the text 'OSAS'.

OSAS

Insonnia

Disfunzione erettile

Ictus

Ipertensione arteriosa

Patologie cardiache

Disturbi dell'umore

Memoria e problemi psicologici

Introduzione all'OSAS

Oreste Marrone

Obiettivi

- Comprendere la terminologia correlata alla medicina del sonno
- Imparare i criteri per definire un paziente affetto da OSAS
- Comprendere l'eziologia e la fisiopatologia dell'OSAS
- Conoscere rischi e complicanze dell'OSAS non trattata

Definizioni

La sindrome delle apnee/ipopnee ostruttive del sonno (OSAS o OSAHS, da Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome) è caratterizzata dalla ricorrenza di disturbi respiratori durante i quali le vie aeree superiori vanno incontro a un'occlusione (apnea ostruttiva) o a una riduzione di calibro (ipopnea ostruttiva, RERA) durante il sonno, più spesso a livello dell'orofaringe.

Su una registrazione nel sonno, l'**apnea ostruttiva** viene riconosciuta per la scomparsa del segnale di flusso aereo in associazione con movimenti della parete toraco-addominale. L'assenza di movimenti respiratori quando scompare il flusso aereo contraddistingue, invece, l'**apnea centrale**. L'**ipopnea** viene definita come una riduzione di almeno il 30% dell'ampiezza del segnale del flusso aereo, seguita da una desaturazione. Per molti anni il criterio adottato per la definizione di desaturazione è stato quello di una caduta della saturazione ossiemoglobinica di almeno il 4%, mentre oggi si preferisce utilizzare una soglia minima del 3%. Qualora la registrazione consista in un esame polisonnografico completo (che comprenda, cioè, anche i segnali per la stadiazione del sonno e il riconoscimento degli *arousal*), l'ipopnea può essere riconosciuta, anche in assenza di desaturazione, se alla riduzione del flusso fa seguito un *arousal*. Un'analisi più approfondita può permettere di classificare le ipopnee in centrali e ostruttive. I **RERA** (Respiratory Effort-Related Arousals) sono stati inizialmente definiti come disturbi respiratori ostruttivi che non soddisfano i criteri per l'identificazione di un'apnea o di un'ipopnea, ma che sono caratterizzati da un aumento degli sforzi inspiratori, spesso con andamento crescente, rilevabile con la registrazione della pressione esofagea e che giungono a termine con un *arousal*. Poiché il monitoraggio di routine della pressione esofagea comporta alcune difficoltà e gli sforzi inspiratori in presenza di ostruzione solitamente si associano a limitazione del flusso inspiratorio (vedi oltre, "Fisiopatologia"), ai fini dell'identificazione dei RERA oggi si tende a sostituire all'analisi della pressione esofagea quella della morfologia del flusso aereo rilevato mediante sensore di pressione nasale: un segnale di flusso piatto in inspirazione dimostra una limitazione di flusso. Pur non essendovi una perfetta coincidenza, per numero e durata, tra RERA identificati con la pressione esofagea e con il flusso aereo, si ritiene che le differenze siano trascurabili (Ayappa *et al.* 2000). Criterio comune per il riconoscimento degli eventi respiratori è che durino almeno 10 secondi.

Si definisce "indice di apnea-ipopnea" (Apnea-Hypopnea Index, **AHI**) la frequenza media di apnee e ipopnee per ora di sonno, mentre per "indice di disturbo respiratorio" (Respiratory Disturbance Index, **RDI**) si intende la frequenza media di apnee, ipopnee e RERA per ora di sonno (Berry *et al.* 2012). Infine, si definisce "indice di desaturazione di ossigeno" (Oxygen Desaturation Index, **ODI**) il numero di desaturazioni arteriose di ossigeno per ora di sonno.

L'OSAS è definita sulla base della presenza di criteri clinici e poligrafici o polisonnografici.

Secondo la 3^a Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno (ICSD-3), affinché si possa porre la diagnosi di OSAS devono essere soddisfatti i seguenti criteri:

- ① presenza di uno o più dei seguenti sintomi:
 - ▶ sonnolenza diurna, sonno non ristoratore, spossatezza o insonnia;
 - ▶ risvegli con sensazione di soffocamento;
 - ▶ osservazione di russamento abituale e/o interruzione del respiro durante il sonno;
 - ▶ diagnosi di ipertensione, disturbo dell'umore, sindrome coronarica acuta, ictus, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale o diabete mellito di tipo 2;
- ② la polisonnografia o la poligrafia dimostra: 5 o più eventi respiratori di tipo ostruttivo (apnee ostruttive e miste, ipopnee o RERA) per ora di sonno durante polisonnografia (AHI > 5) o per ora di monitoraggio in caso di poligrafia;

oppure:

- ③ la polisonnografia o la poligrafia dimostra 15 o più eventi respiratori ostruttivi per ora di sonno durante polisonnografia (AHI > 15) o per ora di monitoraggio in caso di poligrafia.

La poligrafia ha lo svantaggio di sottostimare, in genere, il numero di eventi respiratori ostruttivi per ora, se paragonata alla polisonnografia, perché il tempo di sonno effettivo, così come determinato dall'EEG, non viene qui registrato. Il REI (Respiratory Event Index) potrebbe essere quindi utilizzato per definire la frequenza degli eventi basata sul tempo di monitoraggio, piuttosto che sul tempo totale di sonno.

Il russamento non associato a un RDI ≥ 5 né a sintomi viene anche definito “russamento primitivo” (Iber *et al.* 2007).

A causa della loro minore rilevanza e per la maggiore difficoltà di identificazione rispetto agli altri eventi respiratori nel sonno, i RERA non vengono sempre ricercati e spesso ci si limita al calcolo dell'AHI. AHI e RDI solitamente differiscono molto poco nei pazienti con disturbi respiratori del sonno (DRS) gravi, mentre possono discostarsi maggiormente nei pazienti in cui i DRS sono lievi. È proprio in questi ultimi casi che l'esatto calcolo dell'RDI è più importante, in quanto un RDI elevato con AHI basso può aiutare a comprendere l'origine di una sintomatologia che si sospetta sia dovuta a DRS, ma che appaia sproporzionata rispetto alla gravità valutata con il solo AHI. Il livello minimo di RDI che, per convenzione, viene considerato patologico nell'adulto è 5, ma in alcuni studi si prendono spesso in considerazione livelli soglia minimi di 10 o 15. Il superamento di un livello soglia di RDI tra 5 e 15, escludendo gli eventi centrali, è considerato sufficiente per l'identificazione di un'OSAS.

Epidemiologia

Sono stati pubblicati numerosi studi sulla prevalenza dei DRS, che non sempre hanno fornito risultati univoci. La difficoltà nello stimare la prevalenza dell'OSAS in maniera assoluta è dovuta, per lo più, a differenze inerenti le modalità di campionamento della popolazione e i metodi di rilevamento degli eventi respiratori, nonché i criteri e le definizioni adottate per il loro riconoscimento. In particolare, per l'identificazione delle ipopnee sono stati adottati diversi criteri e metodi di rilevamento, il che inficia la comparabilità dei risultati tra i vari studi.

Il più importante studio epidemiologico che ha indagato la prevalenza dell'OSAS è stato per molti anni il Wisconsin Sleep Cohort Study del 1993. La popolazione studiata aveva un'età compresa tra 30 e 60 anni. Criterio indispensabile per il riconoscimento delle ipopnee era la presenza di una desaturazione $\geq 4\%$. Gli Autori hanno osservato una prevalenza di AHI ≥ 5 del 25% nei maschi e del 9% nelle femmine. La prevalenza di OSAS – definita dall'associazione di almeno 5 apnee/ipopnee per ora di sonno con eccessiva sonnolenza diurna – era invece del 4% nella popolazione di sesso maschile e del 2% nella popolazione di sesso femminile (Young *et al.* 1993).

Un recente studio condotto in Svizzera (The HypnoLaus Study) (Heinzer *et al.* 2015) ha indagato la prevalenza dei DRS in una coorte di 2121 pazienti sottoposti a polisonnografia, di età compresa tra i 40 e 85 anni. Lo scoring degli eventi respiratori nel sonno è stato eseguito utilizzando gli ultimi criteri dell'American Academy of Sleep Medicine del 2012, che consentono il riconoscimento dell'ipopnea quando alla riduzione del flusso si associa una desaturazione $\geq 3\%$ o anche il solo arousal. Un AHI ≥ 5 è stato registrato nell'83,8% della popolazione maschile e nel 60,8% della popolazione femminile, mentre la diagnosi di OSAS, secondo i criteri ICSD-3 sopra riportati, poteva essere posta nel 74,7% degli uomini e nel 52,1% delle donne. I valori di prevalenza notevolmente più elevati che nello studio del Wisconsin possono essere giustificati dall'età più avanzata dei soggetti della coorte dell'HypnoLaus, ma soprattutto dai diversi criteri adottati per il riconoscimento dell'ipopnea e per la diagnosi di OSAS.

A fronte della variabilità dei dati di prevalenza, maggiore concordanza si riscontra nel riconoscimento dei fattori di rischio più importanti dell'OSAS, rappresentati dal sesso maschile, dall'obesità e dall'età avanzata.

Per quanto riguarda le differenze di genere, osservazioni su popolazioni di soggetti inviati a laboratori del sonno per sospetti DRS mostrano che l'OSAS ha una prevalenza da 4 a 10 volte maggiore negli individui di sesso maschile rispetto alle donne. Per contro, studi sulla popolazione generale hanno rilevato che la sindrome è soltanto da 2 a 3 volte più frequente negli uomini. I motivi di questa differenza possono, in parte, essere ricercati in una diversa presentazione dell'OSAS: negli uomini il russamento viene di solito riferito più chiaramente, mentre nelle donne tendono a essere maggiormente frequenti sintomi più aspecifici, come la stanchezza, la cefalea, la depressione e l'insonnia,

che sono meno prontamente ascrivibili all'OSAS (Ye *et al.* 2009). La maggiore prevalenza dell'OSAS negli uomini rispetto alle donne viene in parte attribuita al fatto che la distribuzione dell'adipe in misura prevalente nelle regioni superiori del corpo, tipica del sesso maschile, rappresenta un fattore di rischio maggiore rispetto all'obesità di per sé. Anche le caratteristiche delle vie aeree superiori possono rivestire un ruolo sfavorevole per gli uomini: in particolare, nei maschi la maggiore lunghezza della faringe comporta un aumento dell'estensione della regione delle vie aeree che può andare incontro a ostruzione e, quindi, una maggiore possibilità che si verifichino apnee (Malhotra *et al.* 2002). La pressione critica faringea, ovvero la pressione all'interno delle vie aeree alla quale esse vanno incontro a collasso, risulta generalmente più alta negli uomini che nelle donne per ogni valore di indice di massa corporea (BMI). Ciò comporta che, nell'uomo, spesso è sufficiente iniziare lo sforzo inspiratorio affinché si verifichi l'occlusione, mentre nella donna occorre uno sforzo respiratorio più intenso.

L'obesità rappresenta uno dei più importanti fattori predittivi di OSAS. Tra i soggetti con BMI > 40 kg/m², l'OSAS ha un'altissima prevalenza che potrebbe superare, secondo alcune stime, anche il 90% (Valencia-Flores *et al.* 2000). È però ancora oggetto di discussione se la circonferenza del collo e quella addominale siano in grado di indicare con maggiore accuratezza la presenza di OSAS (Riha 2010). Per quanto l'OSAS si rinvenga, non di rado, anche in soggetti normopeso, negli obesi essa, oltre a una maggiore prevalenza, tende a presentare una maggiore gravità. Le variazioni del BMI nel tempo risultano correlate a variazioni della gravità dell'OSAS (Peppard *et al.* 2000). Tuttavia, vi sono forti variazioni interindividuali negli effetti delle variazioni di peso, tanto che anche la chirurgia bariatrica non assicura la guarigione dai DRS in tutti i soggetti (Greenburg *et al.* 2009).

Negli adulti, con l'avanzare dell'età, la prevalenza dell'OSAS aumenta progressivamente e l'influenza dell'obesità sulla sua comparsa si riduce notevolmente. L'aumento della prevalenza dell'OSAS potrebbe essere un fenomeno "età-correlato", cioè dovuto a un aumento dei fattori di rischio per l'OSAS in età avanzata, senza però che essa perda le caratteristiche cliniche proprie delle età precedenti. In parte, tuttavia, l'aumentata prevalenza dell'OSAS negli anziani potrebbe essere un fenomeno "età-dipendente", cioè dovuto all'età di per sé, che favorirebbe un aumento dei DRS con caratteristiche, però, di ridotta gravità. Le osservazioni cliniche hanno dimostrato che negli anziani aumenta la proporzione di casi asintomatici, mentre la prevalenza di OSAS sintomatica non supererebbe quella della mezza età (Bixler *et al.* 1998). A ogni modo, nonostante l'indubbia tendenza a una minore gravità di presentazione dell'OSAS in età avanzata, vi sono chiare prove che anche negli anziani l'OSAS può far aumentare la sonnolenza e acuire alcuni rischi, come quello per l'ictus (Martínez-García *et al.* 2012).

La menopausa sembra essere un altro fattore di rischio. Dopo la menopausa, l'adipe assume una distribuzione tendenzialmente più "maschile", mentre la massa muscolare diminuisce a scapito di un aumento della massa grassa (Resta

et al. 2003). Ne risulta un'attenuazione della differenza di prevalenza dell'OSAS rispetto agli uomini di pari età. Un'influenza di fattori ormonali nel predisporre all'OSAS o nel conferire protezione dalla sua comparsa è stata spesso chiamata in causa, ma l'effetto degli ormoni sessuali è complesso e non ancora ben chiarito.

Infine, il fumo di sigaretta è anch'esso comunemente associato all'OSAS. Tra i meccanismi ipotizzati vi sono l'aumento della flogosi delle vie aeree superiori, la riduzione della sensibilità della mucosa delle vie aeree a stimoli che evocano un aumento dell'attività dei muscoli dilatatori e l'aumento della frequenza degli arousal che può verificarsi a causa di alcune componenti del fumo di sigaretta.

Fisiopatologia

Le vie aeree superiori, essendo sprovviste di un'impalcatura rigida ossea o cartilaginea, in particolare a livello faringeo, devono la loro pervietà all'azione di un complesso sistema di muscoli dilatatori, tra cui il genioglosso e il tensore palatino. Questi muscoli, nel loro insieme, hanno un'attività temporalmente ben coordinata con quella dei muscoli della gabbia toracica e del diaframma e rispondono in via riflessa a stimoli provenienti dalle vie aeree superiori modulando l'intensità della propria contrazione.

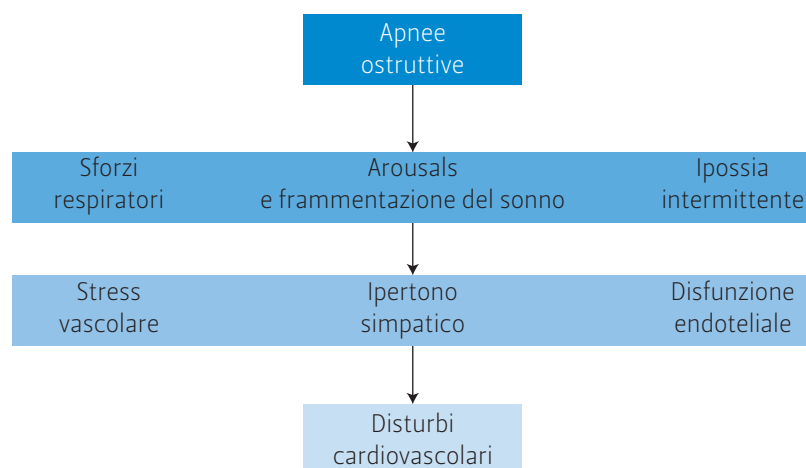
Tutto ciò avviene in modo molto efficiente durante la veglia. Nel sonno, i riflessi che influenzano la muscolatura faringea tendono a scomparire, mentre l'attività, soprattutto di tipo tonico, dei dilatatori faringei, al pari di quella di quasi tutta la muscolatura scheletrica, diminuisce (Horner 1996; Edwards e White 2011). Fisiologicamente, quindi, la faringe diventa più deformabile e riduce il proprio calibro, mentre le resistenze delle vie aeree aumentano (Schwab *et al.* 1993).

A proteggere la faringe da un'eccessiva riduzione di calibro interviene anche un'azione traente esercitata su di essa dal basso da parte dell'albero respiratorio, che agisce stirandola mano a mano che i polmoni si espandono e lasciandola rilassare durante l'espirazione (Van de Graaff 1988). Quanto maggiori sono i volumi polmonari, tanto più la faringe può mantenersi dilatata. È anche per questo che gli obesi, che hanno una capacità vitale ridotta, soprattutto in posizione supina, sono predisposti all'ostruzione delle vie aeree superiori nel sonno. Inoltre, la capacità funzionale residua può ridursi durante il sonno, rendendo il meccanismo di trazione sulla faringe meno efficiente (Badr 1996).

In soggetti predisposti, la riduzione di calibro delle vie aeree superiori che deriva dalla riduzione dell'attività muscolare nel sonno può essere esagerata e condurre a ostruzione. In caso di ostruzione parziale si assiste al fenomeno della limitazione del flusso inspiratorio. Infatti, mentre di norma durante l'inspirazione il flusso aereo mostra una velocità inizialmente crescente e poi lentamente decrescente, quando la faringe si ostruisce parzialmente esso raggiunge la massima velocità già all'inizio dell'inspirazione e la mantiene pressoché costante finché non interviene l'espiazione, indipendentemente

dall'entità degli sforzi prodotti dal diaframma e dai muscoli della gabbia toracica. La limitazione di flusso può essere lieve e influenzare in misura minima la funzione respiratoria, oppure più marcata e ridurre in misura considerevole la ventilazione: possono allora comparire eventi quali i RERA e le ipopnee ostruttive o, soprattutto nel sonno profondo, periodi di stabile ipoventilazione. Quando le vie aeree superiori si ostruiscono totalmente, il flusso scompare e ha inizio un'apnea ostruttiva. L'ostruzione parziale delle vie aeree superiori tende ad associarsi a russamento, mentre nel caso delle apnee ostruttive il russamento può comparire solo tra un'apnea e l'altra. È caratteristico che durante l'ostruzione, parziale o totale, aumentino gli sforzi inspiratori, che spesso si succedono sempre più intensi fino allo sblocco dell'ostruzione stessa. Lo sblocco dell'ostruzione tipicamente interviene in coincidenza con un arousal (brusco alleggerimento o interruzione del sonno, la cui durata minima è convenzionalmente fissata in 3 s), anche se oggi è riconosciuta la possibilità che alcuni eventi ostruttivi si risolvano senza una partecipazione corticale (Younes 2004). Allo sblocco dell'ostruzione si osserva anche un breve, ma spesso marcato, aumento dei valori della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Le apnee, specialmente nei casi di OSAS più conclamata, si succedono in sequenze più o meno lunghe, alternandosi a brevi iperventilazioni. Ne risulta che diverse attività fisiologiche, in modo sincrono, assumono un andamento ciclico: la funzione respiratoria mostra allora un'alternanza di apnee e iperventilazione, aumenti e riduzioni degli sforzi respiratori, cadute e risalite della saturazione ossiemoglobinica che danno luogo alla tipica ipossia intermittente. L'attività cardiocircolatoria mostra riduzioni e picchi di pressione arteriosa sistemica e polmonare, frequenza e portata cardiaca, mentre il sonno è caratterizzato da un continuo alternarsi di approfondimenti e alleggerimenti o arousal (“pattern alternante ciclico”) (📺 1.1).

Le vie aeree possono collassare a diversi livelli: palato molle (il più comune), base della lingua, pareti laterali della faringe o, meno frequentemente, laringe, soprattutto a livello dell'epiglottide. L'ostruzione può avvenire per un av-



📺 1.1 Meccanismi patogenetici dei disturbi cardiovascolari nell'OSAS.

vicinamento delle pareti laterali o per un restringimento concentrico delle vie aeree. L'estensione della regione ostruita è variabile nei diversi individui e, a volte, anche nello stesso individuo tra un evento ostruttivo e un altro (Faber e Grymer 2003).

Eziopatogenesi

Classicamente, nella patogenesi dell'OSAS si distinguevano fattori patogenetici di tipo anatomico e di tipo funzionale. Più recentemente, si classificano i fattori patogenetici in quattro gruppi, ciascuno dei quali identificato da una lettera dell'acronimo "PALM": **p**ressione critica, **s**oglia per l'arousal, **l**oop gain, **m**uscolatura.

La *pressione critica*, la cui definizione è stata riportata precedentemente, è una misura della collassabilità e dipende ampiamente da fattori anatomici (Gold e Schwartz 1996). Fattori patogenetici anatomici dell'ostruzione sono tutti quelli che comportano un restringimento del calibro delle vie aeree superiori. Quello più facilmente riconoscibile è l'ipertrofia delle tonsille e delle adenoidi, molto comune nell'OSAS dei bambini. Il lume delle vie aeree può anche restringersi in seguito a un'ipertrofia di altre strutture molli (lingua, palato, ugola), oppure per alterazioni craniofacciali, come la retroposizione mandibolare o la micrognatia (Dempsey *et al.* 2002). Nei soggetti obesi, cuscinetti di adiposo possono comprimere dall'esterno il lume faringeo, restringendolo. Una forma allungata in senso antero-posteriore della sezione orizzontale faringea può predisporre all'ostruzione. Infatti, le pareti laterali della faringe sono sede di importanti muscoli costrittori, mentre i muscoli dilatatori agiscono in misura prevalente in senso antero-posteriore e sono poco efficaci nel dilatare lateralmente l'organo (Leiter 1996). Mentre le dimensioni dell'area di sezione orizzontale della faringe predispongono all'ostruzione quando sono ridotte, le dimensioni verticali costituiscono un rischio per l'OSAS quando sono aumentate, in quanto l'estensione della zona che può occludersi è maggiore (Malhotra *et al.* 2002). La ritenzione idrica (edema perifaringeo) e lo spostamento dei fluidi interstiziali in senso rostrale, dalle regioni inferiori del corpo a quelle superiori, in seguito all'assunzione di una posizione declive potrebbero anch'essi costituire dei fattori predisponenti al restringimento della faringe. L'edema può essere problematico specialmente negli stati di eccesso di volume extracellulare (per es., scompenso cardiaco e insufficienza renale terminale) (White e Bradley 2012). Trattamenti con diuretici o altri metodi meccanici per ridistribuire i fluidi potrebbero, in questi casi, determinare un certo miglioramento dell'OSAS.

La *soglia per l'arousal* è l'entità dello stimolo necessario per indurre un arousal dal sonno. Una soglia bassa è tipica di molte forme di insonnia, mentre una soglia alta si rileva in molti casi di eccessiva sonnolenza. Secondo l'opinione più comune, stimoli prodotti durante l'apnea (l'ipossia, l'ipercapnia e, soprattutto, lo sforzo inspiratorio) possono essere causa di arousal. L'arousal comporta un immediato aumento dell'attività muscolare anche a livello farin-

geo, consentendo o facilitando lo sblocco dell'ostruzione, la ripresa della ventilazione e il ripristino di normali tensioni dei gas arteriosi. Da questo punto di vista, esso ha quindi un ruolo benefico. L'arousal, però, indipendentemente dal fatto che sia stato causato da uno stimolo respiratorio o che sia intervenuto spontaneamente, si associa a una breve iperventilazione che non di rado può portare le tensioni dell'O₂ e, soprattutto, della CO₂ a un livello tale da annullare l'output dei centri di controllo nervosi ai muscoli respiratori propriamente detti e a quelli delle vie aeree superiori. Gli arousal possono così promuovere o perpetuare la comparsa di apnee (Wellman *et al.* 2003, 2004). Pertanto, una bassa soglia per l'arousal favorisce l'instabilità respiratoria e le apnee (Gleeson *et al.* 1990; Dempsey *et al.* 1996). Invece, un'alta soglia per l'arousal (necessità di stimoli molto intensi per il risveglio), come si osserva nel sonno profondo, tende ad associarsi a stabilità sia del sonno sia del respiro.

Loop gain è un termine che fa riferimento all'intensità con cui il sistema che governa l'omeostasi dei gas arteriosi reagisce a perturbazioni che ne alterano i livelli, nel tentativo di riportarli alla norma. Esso è principalmente la risultante delle risposte dei centri respiratori all'ipossia e all'ipercapnia ("controller gain") e della misura in cui i gas arteriosi cambiano come effetto delle variazioni della ventilazione prodotte dal controllo respiratorio centrale ("plant gain"). Quando il loop gain è troppo elevato, il sistema tende all'instabilità e può svilupparsi un respiro di tipo periodico, nel cui contesto possono comparire apnee sia di tipo centrale sia di tipo ostruttivo. A far aumentare il loop gain possono contribuire sia il controller gain sia un aumento del plant gain. Il controller gain è spesso aumentato nell'OSAS, ma anche in alcune patologie come l'insufficienza cardiaca. Tra le cause di aumento del plant gain vi è l'obesità che, riducendo i volumi polmonari, determina una riduzione delle riserve di ossigeno nei polmoni, amplificando così l'effetto dei cambiamenti della ventilazione sulle variazioni dell'ossigeno a livello alveolare e, quindi, anche arterioso.

Infine, ai muscoli dilatatori delle vie aeree superiori è riconosciuta la capacità di aumentare la propria attività in risposta all'ipossia e all'ipercapnia. Questa risposta può preservare le vie aeree superiori dall'ostruzione o, in alcuni casi, sbloccarla anche in assenza di arousal. Tra le cause di una scarsa *responsività muscolare* possono esservi alterazioni della mucosa delle vie aeree superiori, dovute prevalentemente a meccanismi infiammatori, che riducono la sensibilità recettoriale a stimoli responsabili, in via riflessa, di un aumento dell'attività dei muscoli dilatatori faringei (Horner 1996; Petrof *et al.* 1996). La funzionalità della muscolatura faringea può anche essere direttamente compromessa a causa di malattie neuromuscolari acquisite, come la sclerosi laterale amiotrofica, o congenite, come la sindrome di Charcot-Marie-Tooth.

Altre ipotesi patogenetiche riconducono l'OSAS, anziché ad anomalie locali delle alte vie aeree, ad alterazioni sistemiche. In particolare, è stato proposto che l'obesità predisponga all'OSAS attraverso le influenze deleterie di alterazioni metaboliche e infiammatorie, presenti in corso di sindrome metabolica, sulla regolazione della respirazione (Vgontzas *et al.* 2005). A sostegno di questa teoria vi sarebbe il fatto che un aumento della circonferenza della vita è un indice di

sospetto di OSAS più importante del BMI, che varia indipendentemente dal tipo di distribuzione dell'adiposità. In seguito a dimagrimento, inoltre, una riduzione del grasso addominale sarebbe meglio correlata alla riduzione dell'AHI rispetto all'aumento delle dimensioni delle vie aeree superiori (Sutherland *et al.* 2011).

Aspetti clinici e complicanze

L'OSAS è responsabile di un'eterogenea presentazione clinica, diversa in base all'età e spesso anche al sesso del paziente. Convenzionalmente, nella clinica dell'OSAS vengono distinti sintomi notturni e diurni.

Il sintomo notturno più comune riferito dal paziente (o, meglio, dal partner o dai genitori nel caso di un paziente pediatrico) è il *russamento intenso*. Esso si può verificare in corso di ostruzione parziale delle vie aeree superiori o nell'intervallo tra un'apnea e l'altra, quando le strutture molli delle vie aeree superiori si mettono in vibrazione. La sua assenza rende improbabile la diagnosi, pur non escludendola del tutto. Alcuni pazienti riferiscono risvegli notturni associati a senso di soffocamento, che vanno distinti dal reflusso acido con laringospasmo e dalla dispnea parossistica notturna, che è più tipica dell'asma notturno e di alcuni casi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). I pazienti possono, inoltre, riferire frequenti risvegli e sonno frammentato. Altri sintomi notturni riportati dai pazienti comprendono sonno poco riposante, diaforesi notturna, nicturia o poliuria notturna (che sarebbe dovuta all'aumento del rilascio di fattore natriuretico atriale indotto dalle apnee) e congestione nasale.

Il sintomo diurno più comune è l'*eccessiva sonnolenza*, ma evidenze sempre più numerose suggeriscono che, paradossalmente, alcuni pazienti accusano principalmente insonnia. Altri sintomi diurni di OSAS comprendono cefalea mattutina, difficoltà di concentrazione, irritabilità e disturbi del tono dell'umore. Infine, l'OSAS può essere associata a calo della libido e disfunzione erettile.

La rilevanza clinica dell'OSAS risiede anche nei rischi a cui essa può esporre. In sua presenza molte malattie possono presentare manifestazioni cliniche peggiori, un decorso più grave e una minore risposta al trattamento. L'elenco delle malattie per cui l'OSAS può rappresentare un rischio si è arricchito progressivamente negli anni (■ 1.1). Per alcune malattie l'OSAS determina anche un aumento dell'incidenza. Per alcuni disturbi, come quelli cardiovascolari, il rischio appare ormai ampiamente provato, mentre per alcuni altri vi sono ancora poche segnalazioni. L'OSAS può rappresentare anche una causa di aumento della mortalità.

L'associazione tra OSAS e malattie cardiovascolari è molto frequente e in parte giustificata dalla maggiore prevalenza di entrambe nei soggetti di età avanzata, in quelli di sesso maschile e negli obesi. Numerosi studi sperimentali ed epidemiologici supportano un ruolo diretto dell'OSAS come fattore di rischio cardiovascolare.

La patogenesi dei disturbi cardiovascolari nell'OSAS è molto intricata. Si ritiene che i principali mediatori tra OSAS e disturbi cardiovascolari siano lo stress vascolare, l'ipertono simpatico e la disfunzione endoteliale, la cui pre-

1.1 Malattie per cui l'OSAS può rappresentare un fattore di rischio

Malattie cardiovascolari

Collagenopatie

Disturbi metabolici e diabete

Psoriasi

Insufficienza renale

Malattie oftalmiche

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Epilessia

Neoplasie

Demenze

senza nell'OSAS è ampiamente provata. A monte di queste alterazioni, che si manifestano lentamente come effetto cronico della ricorrenza delle apnee, vi sono alcuni effetti immediati delle apnee ostruttive, rappresentati in particolare dagli sforzi inspiratori durante l'ostruzione, dalla frammentazione del sonno dovuta alla ricorrenza di arousal e dall'ipossia intermittente (Kohler e Stradling 2010). Agli sforzi inspiratori si attribuisce soprattutto un effetto di stress sui vasi intrapleurici e sul cuore, che può condurre alla formazione di aneurismi aortici e contribuire all'insorgenza di fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca. La frammentazione del sonno, che sarebbe una delle cause più importanti dell'ipertono simpatico che caratterizza i pazienti con OSAS nelle 24 ore, può a sua volta portare a un aumento della rigidità vascolare e contribuire alla disfunzione endoteliale e alla comparsa di ipertensione arteriosa. L'ipossia intermittente, oltre ad aumentare il tono simpatico, agirebbe conducendo a una condizione di stress ossidativo e stimolando la formazione del fattore di trascrizione nucleare NF- κ B, responsabile a sua volta di un'aumentata produzione di fattori infiammatori: la conseguente disfunzione endoteliale porterebbe a un alterato equilibrio tra i fattori che modulano il tono vascolare e tra quelli che influenzano la coagulabilità del sangue, predisponendo a un incremento della pressione arteriosa, ad alterazioni aterosclerotiche delle pareti vasali e all'insorgenza di malattie cardiovascolari (Budhiraja *et al.* 2007).

L'OSAS è oggi riconosciuta come possibile causa di ipertensione arteriosa, soprattutto negli individui più giovani, per quanto di recente sia stato identificato un suo effetto significativo sulla pressione anche in soggetti anziani (Bixler *et al.* 2000; Roche *et al.* 2012). Inoltre, essa è spesso responsabile di un "non-dipping" (mancato calo) della pressione arteriosa durante il sonno ed è riconosciuta come una delle cause più frequenti di ipertensione farmaco-resistente (Kario 2009). Il trattamento dell'OSAS ripristina il normale "dipping" della pressione arteriosa durante la notte e può migliorare la risposta ai farmaci antipertensivi. Inoltre, può ridurre i livelli pressori: a questo riguardo, però, la risposta è molto variabile da un individuo all'altro. L'analisi dei dati disponibili in letteratura mostra che il trattamento a lungo termine con CPAP, in media, riduce in modo statisticamente significativo la pressione arteriosa, ma in misura quantitativamente modesta (Montesi *et al.* 2012).

Le importanti influenze dell'OSAS sull'attività del sistema nervoso autonomo favoriscono la comparsa di fibrillazione atriale e di varie aritmie, sia bradicardizzanti sia tachicardizzanti (Olmetti *et al.* 2008; Monahan *et al.* 2009). È raro, ma possibile, che le aritmie provocate dall'OSAS assumano connotazioni clinicamente minacciose (Serizawa *et al.* 2008).

L'OSAS può associarsi anche a un'umentata incidenza di coronapatia (Gottlieb *et al.* 2010). Secondo alcuni studi, essa comprometterebbe le capacità di recupero del ventricolo sinistro dopo infarto del miocardio (Nakashima *et al.* 2006). In base ad altre ricerche, invece, l'estensione dell'area infartuata nei pazienti con OSAS sarebbe minore, forse perché l'esposizione cronica a una moderata ipossia intermittente può far aumentare l'estensione dei circoli coronarici collaterali (Shah *et al.* 2012).

L'OSAS viene osservata nella maggior parte dei pazienti con ictus, potendo rappresentare sia un fattore di rischio per disturbi cerebrovascolari e precederne l'insorgenza, sia un loro effetto, aggravandosi o presentandosi nei giorni immediatamente successivi alla comparsa dell'ictus (Neau *et al.* 2002). Nei pazienti colpiti da ictus la presenza di OSAS peggiora le capacità di ripresa e diminuisce l'aspettativa di vita, mentre il suo trattamento riduce la mortalità (Martinez-Garcia *et al.* 2009).

Le apnee ostruttive, nel tempo, riducono la funzionalità ventricolare sistolica e diastolica sia sinistra sia destra e, in individui predisposti, favoriscono la comparsa di insufficienza cardiaca (Romero-Corral *et al.* 2007). Questa, a sua volta, può far peggiorare i DRS associandosi a un incremento dei liquidi corporei che può essere responsabile di edemi con conseguente riduzione del calibro della faringe. Nell'insufficienza cardiaca le apnee ostruttive spesso coesistono con le apnee centrali. Con l'aggravamento dell'insufficienza cardiaca tende a verificarsi una trasformazione delle apnee ostruttive in centrali, mentre un suo miglioramento può avere l'effetto opposto (Ryan *et al.* 2010). Il trattamento cronico delle apnee ostruttive riduce il tono simpatico e migliora la funzione ventricolare (Egea *et al.* 2008).

L'associazione tra OSAS e malattie respiratorie croniche è stata definita come "overlap syndrome", ma nell'accezione più comune per *overlap syndrome* si intende l'associazione tra OSAS e BPCO. Nei pazienti con BPCO le conseguenze dell'OSAS possono essere molto gravi, in quanto non solo i DRS possono mostrare caratteristiche di particolare gravità, ma l'evoluzione della malattia può essere più rapida, con precoce insorgenza di insufficienza respiratoria ipossiémico-ipercapnica e ipertensione polmonare e minore aspettativa di vita (Weitzenblum *et al.* 2008).

Un'insufficienza respiratoria ipossiémico-ipercapnica caratterizza anche i pazienti con *sindrome obesità-ipoventilazione* (Obesity-Hypoventilation Syndrome, OHS), definita come una condizione caratterizzata da obesità e ipercapnia in veglia, in assenza di alterazioni neuromuscolari, meccaniche o metaboliche che spieghino l'ipoventilazione. Nella grande maggioranza dei casi di OHS è presente un'OSAS che, se trattata, può spesso portare alla remis-

sione dell'insufficienza respiratoria. Il mancato trattamento della OHS comporta, invece, una mortalità molto elevata (Mokhlesi *et al.* 2008).

I disturbi metabolici di cui si ritiene possano essere a rischio i pazienti con OSAS sono gli stessi che si ritrovano nei soggetti obesi, particolarmente se con obesità di tipo viscerale. Visti gli stretti rapporti che legano l'OSAS all'obesità, una responsabilità diretta dell'OSAS come fattore di rischio per alterazioni metaboliche è stata spesso messa in dubbio, ancor più che per i disturbi cardiovascolari. Oggi, sia la comprensione dei possibili meccanismi patogenetici, sia osservazioni sperimentali e alcune osservazioni cliniche suggeriscono che l'OSAS possa rappresentare un fattore di rischio metabolico anche indipendente dall'obesità. Come per i disturbi cardiovascolari, la frammentazione del sonno e, soprattutto, l'ipossia intermittente sono i fattori principali a cui si attribuisce la responsabilità dei disturbi metabolici. Si ritiene che la frammentazione del sonno comporti un aumento del tono simpatico e che si associ ad alterazioni dei meccanismi di smaltimento del glucosio sia insulino-dipendenti sia non insulino-dipendenti (Stamatakis *et al.* 2010). L'ipossia intermittente potrebbe contribuire a un aumento dell'attività simpatica, promuovrebbe, attraverso l'aumento della formazione del NF- κ B, la produzione di fattori infiammatori e favorirebbe così un aumento dell'insulino-resistenza e la comparsa di una dislipidemia di tipo aterogenico (Lévy *et al.* 2008). L'OSAS sembra essere una causa indipendente di insulino-resistenza e si associa frequentemente a sindrome metabolica e a diabete mellito di tipo 2 (Pamididi e Tasali 2012). Osservazioni longitudinali, per quanto in parte discordi, nel loro insieme suggerirebbero che l'incidenza del diabete mellito di tipo 2 sia aumentata almeno nei soggetti con OSAS di entità moderata o grave (Wang *et al.* 2013). Secondo alcune osservazioni, nei pazienti con OSAS i livelli plasmatici di trigliceridi e colesterolo totale sarebbero più elevati, mentre i livelli di colesterolo HDL risulterebbero ridotti (Bonsignore *et al.* 2012). È stato proposto che l'attivazione infiammatoria e la dislipidemia, in parte conseguente a un alterato funzionamento delle vie del metabolismo lipidico a livello epatico, possano contribuire alla progressione di una steatosi epatica non alcolica (Aron-Wisnewsky *et al.* 2012). Rimane controversa la possibilità di ridurre le alterazioni metaboliche nell'OSAS trattando le apnee.

Nei pazienti con OSAS è stato osservato, rispetto alla popolazione generale, un maggior tasso di mortalità a parità di età. La mortalità è maggiore nei soggetti con DRS più gravi e diventa particolarmente significativa quando l'AHI è superiore a 30, riducendosi con il trattamento delle apnee (Young *et al.* 2008). I pazienti con OSAS presentano un'aumentata mortalità per malattie cardiovascolari (Marin *et al.* 2005) e, secondo studi più recenti, anche neoplastiche (Nieto *et al.* 2012). Il rischio per l'aumento di mortalità si riduce progressivamente con l'aumentare dell'età a cui è stata posta la diagnosi di OSAS (Lavie 2007). Tuttavia, nei soggetti con malattie cardiovascolari l'OSAS determina un aumento della mortalità anche in tarda età. È possibile che dopo i 50 anni l'OSAS agisca sulla mortalità solo aggravando il decorso di malattie coesistenti, senza aumentare l'incidenza di nuovi disturbi (Marrone *et al.* 2013).

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

ARON-WISNEWSKY J, MINVILLE C, TORDJMAN J, ET AL. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol.* 2012;56:225-233.

AYAPPA I, NORMAN RG, KRIEGER AC, ROSEN A, O'MALLEY RL, RAPOPORT DM. Non-invasive detection of respiratory effort-related arousals (REERAs) by a nasal cannula/pressure transducer system. *Sleep.* 2000;23:763-777.

BADR MS. Effect of ventilatory drive on upper airway patency in humans during NREM sleep. *Respir Physiol.* 1996;103:1-10.

BERRY RB, BROOKS R, GAMALDO CE, HARDING SM, MARCUS CL, VAUGHN BV (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, Version 2.0. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2012.

BIXLER EO, VGONTZAS AN, LIN HM, ET AL. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 2000;160:2289-2295.

BIXLER EO, VGONTZAS AN, TEN HAVE T, TYSON K, KALES A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:144-148.

BONSIGNORE MR, MCNICHOLAS WT, MONTSERRAT JM, ECKEL J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012;39:746-767.

BUDHIRAJA R, PARTHASARATHY S, QUAN SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:409-415.

DEMPSEY JA, SKATRUD JB, JACQUES AJ, ET AL. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest.* 2002;122:840-851.

DEMPSEY JA, SMITH CA, HARMS CA, CHOW CM, SAUPE KW. Sleep-induced breathing instability. *Sleep.* 1996;19:236-247.

EDWARDS BA, WHITE DP. Control of the pharyngeal musculature during wakefulness and sleep: implications in normal controls and sleep apnea. *Head Neck.* 2011;33 Suppl 1:S37-S45.

EGEA CJ, AIZPURU F, PINTO JA, ET AL. (SPANISH GROUP OF SLEEP BREATHING DISORDERS). Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med.* 2008;9:660-666.

FABER CE, GRYSER L. Available techniques for objective assessment of upper airway narrowing in snoring and sleep apnea. *Sleep Breath.* 2003;7:77-86.

GLEESON K, ZWILLICH CW, WHITE DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:295-300.

GOLD AR, SCHWARTZ AR. The pharyngeal critical pressure. The whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest.* 1996;110:1077-1088.

GOTTLIEB D, YENOKYAN G, NEWMAN A, ET AL., Shahar. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2010;122:352-360.

GREENBURG DL, LETTIERI C, ELIASSON A. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:535-542.

HEINZER R, VAT S, MARQUES-VIDAL P, ET AL. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3(4):310-318.

HORNER RL. Motor control of the pharyngeal musculature and implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1996;19:827-853.

IBER C, ANCOLI-ISRAEL S, CHESSONN A, QUAN SF. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

KARIO K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res.* 2009;32:428-432.

KOHLER M, STRADLING JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:677-685.

LAVIE P. Mortality in sleep apnoea syndrome: a review of the evidence. *Eur Respir Rev.* 2007;16:203-210.

LEITER JC. Upper airway shape: Is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:894-898.

LÉVY P, PÉPIN JL, ARNAUD C, ET AL. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J.* 2008;32:1082-1095.

MALHOTRA A, HUANG Y, FOGEL RB, ET AL. The male predisposition to pharyngeal collapse. importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1388-1395.

MARIN JM, CARRIZO SJ, VICENTE E, AGUSTI AG. 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.

MARRONE O, LO BUE A, SALVAGGIO A, DARDANONI G, INSALACO G. Comorbidities and survival in obstructive sleep apnoea beyond the age of 50. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:27-33.

MARTÍNEZ-GARCÍA MA, CAMPOS-RODRÍGUEZ F, CATALÁN-SERRA P, ET AL. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:909-916.

MARTÍNEZ-GARCÍA MA, SOLER-CATALUÑA JJ, EJARQUE-MARTÍNEZ L, ET AL. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea. A 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:36-41.

MOKHLESI B, KRYGER MH, GRUNSTEIN RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:218-225.

MONAHAN K, STORFER-ISSER A, MEHRA R, ET AL. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1797-1804.

MONTESI SB, EDWARDS BA, MALHOTRA A, BAKKER JP. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blo-

od Pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:587-596.

NAKASHIMA H, KATAYAMA T, TAKAGI C, ET AL. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006;27:2317-2322.

NEAU JP, PAQUEREAU J, MEURICE JC, CHAVAGNAT JJ, GIL R. Stroke and sleep apnoea: cause or consequence? *Sleep Med Rev.* 2002;6:457-469.

NIETO FJ, PEPPARD PE, YOUNG T, FINN L, HLA KM, FARRE R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality. Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:190-194.

OLMETTI F, LA ROVERE MT, ROBBI E, TAURINO AE, FANFULLA F. Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2008;9:475-480.

PAMIDI S, TASALI E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol.* 2012;3:126.

PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000 20;284(23):3015-3021.

PETROF BJ, HENDRICKS JC, PACK AI. Does upper airway muscle injury trigger a vicious cycle in obstructive sleep apnea? A hypothesis. *Sleep.* 1996;19:465-471.

RESTA O, CARATOZZOLO G, PANNACCIULLI N, ET AL. Gender, age and menopause effects on the prevalence and the characteristics of obstructive sleep apnea in obesity. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:1084-1089.

RIHA RL. Regional fat distribution and sleep apnea: sex makes a difference. *Sleep.* 2010;33:419-420.

ROCHE F, PÉPIN JL, ACHOUR-CRAWFORD E, TAMISIER R, ET AL. (PROOF STUDY GROUP). At 68 years, unrecognised sleep apnoea is associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Respir J.* 2012;40:649-656.

ROMERO-CORRAL A, SOMERS VK, PELLIKKA PA, ET AL. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2007;132:1863-1870.

RYAN CM, FLORAS JS, LOGAN AG, ET AL. Shift in sleep apnoea type in heart failure patients in the CANPAP trial. *Eur Respir J.* 2010;35:592-597.

SCHWAB RJ, GEFTER WB, HOFFMAN EA, GUPTA KB, PACK AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1385-1400.

SCHWAB RJ, PASIRSTEIN M, PIERSON R, ET AL. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:522-530.

SERIZAWA N, YUMINO D, KAJIMOTO K, ET AL. Impact of sleep-disordered breathing on life-threatening ventricular ar-

rhythmia in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol.* 2008;102:1064-1068.

SHAH N, REDLINE S, YAGGI HK, ET AL. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath.* 2013 May;17(2):819-826. doi: 10.1007/s11325-012-0770-7.

STAMATAKIS KA, PUNJABI NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest.* 2010;137:95-101.

SUTHERLAND K, LEE RWW, PHILLIPS CL, ET AL. Effect of weight loss on upper airway size and facial fat in men with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2011;66:797-803.

VALENCIA-FLORES M, OREA A, CASTAÑO VA, ET AL. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res.* 2000;8:262-269.

VAN DE GRAAFF WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol.* 1988;65:2124-2131.

VGONTZAS AN, BIXLER EO, CHROUSOS GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005;9:211-224.

WANG X, BI Y, ZHANG Q, PAN F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology.* 2013;18:140-146.

WEITZENBLUM E, CHAOUAT A, KESSLER R, CANUET M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:237-241.

WELLMAN A, JORDAN AS, MALHOTRA A, ET AL. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1225-1232.

WELLMAN A, MALHOTRA A, FOGEL RB, EDWARDS JK, SCHORY K, WHITE DP. Respiratory system loop gain in normal men and women measured with proportional-assist ventilation. *J Appl Physiol.* 2003;94:205-212.

WHITE LH, BRADLEY TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol.* 2013 Mar;591(5):1179-1193. doi: 10.1113/jphysiol.2012.245159.

YE L, PIEN GW, WEAVER TE. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2009;10:1075-84.

YOUNES M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:623-633.

YOUNG T, FINN L, PEPPARD PE, ET AL. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep.* 2008;31:1071-1078.

YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J, WEBER S, BADR S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328: 1230-1235.