

## INTRODUZIONE

I disturbi respiratori del sonno sono riferibili ad alterazioni della meccanica ventilatoria e/o della respirazione di origine complessa e spesso multidisciplinare che determinano un'alterazione del sonno fisiologico. La causa più comune di tali disturbi è la Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), condizione caratterizzata da ripetute ostruzioni delle vie aeree, parziali o complete, durante il sonno, che generalmente si verificano a livello dell'ipofaringe. Esse possono causare episodi di apnea o ipopnea con conseguente intermittente desaturazione arteriosa d'ossigeno e frammentazione del sonno. Secondo le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (1), l'indice di apnea-ipopnea (AHI) permette di classificare la gravità dell'OSAS. Il gold standard per il trattamento dell'OSAS è la ventilazione a pressione positiva continua (CPAP), eventualmente in associazione all'ossigenoterapia, utile per la correzione degli episodi ostruttivi a carico delle alte vie aeree e dell'ipossiemia conseguente durante il sonno. I frequenti microrisvegli causano generalmente cefalea mattutina, deficit della memoria, irritabilità e sonnolenza diurna. A livello cardiovascolare si può osservare un incremento della pressione arteriosa sistemica e polmonare, del post-carico del ventricolo sinistro e della frequenza cardiaca, con possibile comparsa di aritmie (fibrillazione atriale, bradiaritmie, aritmie ventricolari e sopraventricolari). L'OSAS è considerata un fattore di rischio indipendente di malattia coronarica ed eventi cerebrovascolari. Alcuni studi hanno dimostrato che l'incidenza di complicanze cardiovascolari aumenta in soggetti con OSAS non trattata e si riduce dopo trattamento con cPAP. Numerosi lavori in letteratura hanno dimostrato un alterato profilo emoreologico ed un alterato status infiammatorio e ossido-riduttivo in soggetti con OSAS. I frequenti episodi di ipossia e riossigenazione sono considerati determinanti nella patogenesi di queste alterazioni.

## LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (o obstructive sleep apnea syndrome - OSAS) è il più comune fra i disturbi respiratori nel sonno, riconducibili ad alterazioni della respirazione o della ventilazione a genesi complessa che si ripercuotono sulla fisiologia del sonno. L'OSAS si caratterizza per il ripetersi, durante il sonno, di eventi ostruttivi a carico delle alte vie aeree, in genere a livello dell'orofaringe o dell'ipofaringe, che determinano episodi di apnea o ipopnea con desaturazione dell'ossiemoglobina e successivi microrisvegli, che causano una frammentazione del sonno. Gli eventi ostruttivi si verificano quando la pressione subatmosferica generatasi durante l'inspirazione non viene efficacemente contrastata dalla forza contrattile dei muscoli abducenti e dilatatori del faringe che dovrebbero mantenere la pervietà delle alte vie aeree. Gli episodi di apnea o ipopnea si possono ripetere fino a 400-500 volte durante la notte, determinando un severo disturbo del sonno (1).

L'incidenza dell'OSAS è pari al 2-4% della popolazione generale, anche se si ritiene che sia sottostimata per una non accurata conoscenza della patologia (2).

Fattori favorevoli allo sviluppo dell'OSAS sono i dismorfismi craniofacciali, la macroglossia, l'ipertrofia adenoidea (responsabile di OSAS in età pediatrica) e soprattutto l'obesità. L'accumulo di tessuto adiposo nel sottocute del collo e nei tessuti molli del faringe favorisce l'ostruzione delle vie aeree. Una circonferenza collo superiore a 41 cm nella donna ed a 43 cm nell'uomo dovrebbe sempre indirizzare verso l'iter diagnostico dell'OSAS. Tra i fattori scatenanti vi sono il consumo di alcol e l'assunzione di farmaci che deprimono il drive respiratorio ed il tono muscolare, quali le benzodiazepine.

Il segno clinico caratteristico dell'OSAS è il russamento, sebbene non tutti i soggetti russatori siano affetti da OSAS. La frammentazione del sonno e gli episodi di desaturazione notturna causano frequentemente cefalea mattutina, eccessiva sonnolenza diurna con facilità all'addormentamento, dapprima in condizioni di passività (in posizione seduta dopo pranzo,

passaggero in automobile, ecc..) e successivamente anche durante le normali attività quotidiane. L'OSAS è causa di incidenti stradali ed incidenti sul lavoro con elevati costi sociali (1).

Il gold standard per la diagnosi di OSAS è costituito dall'esame polisonnografico, che può essere validamente sostituito dal monitoraggio cardio-respiratorio notturno completo (1,3). E' infatti necessario che vengano registrati il rumore respiratorio, il flusso oro-nasale, i movimenti toraco-addominali, la saturazione ossiemoglobinica e la frequenza cardiaca. L'esecuzione dell'esame è indicata nei pazienti con russamento, con episodi di apnea nel sonno e microrisvegli riferiti dal partner o con sensazione soggettiva di soffocamento notturno, nei soggetti in eccedenza ponderale con sonnolenza diurna, nei soggetti con circonferenza collo superiore a 43 cm nell'uomo o 41 cm nella donna e nei soggetti con dismorfismi cranio-facciali o anomalie faringee.

Il monitoraggio cardiorespiratorio notturno complesso, così come la polisonnografia, permette di identificare la presenza durante il sonno di alterazioni respiratorie correlate alla subostruzione o alla franca ostruzione delle alte vie aeree, quali:

- il russamento: rumore inspiratorio dovuto alla vibrazione dei tessuti molli delle prime vie aeree, non associato ad alterazioni della saturazione arteriosa dell'ossimeoglobina
- le apnee ostruttive: arresto del flusso aereo (riduzione di almeno il 90% rispetto alla condizione di flusso normale) con persistenza dei movimenti toracici ed addominali, di durata maggiore o uguale a 10 secondi
- le ipopnee ostruttive: riduzione del flusso aereo di almeno il 30% rispetto al flusso normale con desaturazione di ossigeno ( $O_2$ ) di almeno il 4% oppure riduzione del flusso aereo di almeno il 50% rispetto al flusso normale con desaturazione di  $O_2$  di almeno il 3% con persistenza dei movimenti toracici ed addominali di durata maggiore o uguale a 10 secondi.

Dall'analisi del monitoraggio cardiorespiratorio notturno è possibile determinare gli indici respiratori sulla base dei quali viene stabilita la severità dell'OSAS:

- indice di apnea-ipopnea (o apnea-hypopnea index - AHI): numero di apnee ed ipopnee per ora di sonno
- indice di eventi di desaturazione (o oxygen desaturation index - ODI): numero di eventi di desaturazione per ora di sonno.

Secondo i criteri dell'American Academy of Sleep Medicine (1), l'OSAS viene infatti definita lieve in presenza di AHI = 5-15, moderata se AHI =15-30 o severa se AHI >30. La desaturazione dell'ossiemoglobina è invece definita di lieve entità se  $SO_2 \geq 90\%$ , di moderata entità se  $SO_2 = 85-90\%$  e di severa entità se  $SO_2 < 85\%$ .

Il principale trattamento dell'OSAS è la ventilazione polmonare a pressione positiva con cPAP (continuous positive airways pressure) notturna con maschera nasale, eventualmente in associazione all'ossigenoterapia, per la correzione degli eventi ostruttivi a carico delle alte vie aeree e della conseguente ipossiemia. Secondo le linee guida AASM (1), la cPAP risulta indicata nei soggetti con AHI > 20 o con AHI > 5 con sintomi diurni invalidanti o associate patologie cardiovascolari. Nei soggetti obesi che non rispondono a questi criteri sono indicati trattamenti conservativi, quali la riduzione del peso corporeo, la sospensione dell'assunzione di alcolici o farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale, l'igiene del sonno e la cessazione del fumo di sigaretta. I soggetti con dismorfismi cranio-facciali o altre cause anatomiche di OSAS vengono indirizzati in ambiente chirurgico.

## OSAS E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Le più frequenti e severe complicanze dell'OSAS sono le malattie cardiovascolari, gravate da un elevato tasso di mortalità (4,5): i soggetti con OSAS di severa entità presentano infatti un rischio del 67% maggiore di mortalità per tutte le casue e del 265% di mortalità per cause

cardiovascolari (6). Secondo una recente metanalisi, i soggetti con OSAS di entità moderato-severa presentano un rischio 2,5 volte maggiore di sviluppare eventi cardiovascolari e 2 volte maggiore di avere un ictus rispetto alla popolazione generale (5). Sia l'AHI che il tempo di sonno trascorso in condizione di desaturazione ( $SO_2 < 90\%$ ) sono forti predittori di eventi cardiovascolari correlati all'OSAS (7).

L'OSAS è considerata un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ipertensione arteriosa, che generalmente esordisce con un aumento isolato della pressione diastolica ed un pattern non-dipper notturno e spesso evolve in ipertensione arteriosa resistente (8). Vari fattori intervengono nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa nell'OSAS, primo fra tutti un disequilibrio del sistema nervoso autonomico con un ipertono parasimpatico durante gli eventi apneici ed un marcato ipertono simpatico successivamente (9). L'incremento delle catecolamine circolanti persiste nell'OSAS anche durante il giorno e può contribuire allo sviluppo di ipertensione arteriosa (8). Gli episodi di desaturazione notturna inducono inoltre un'aumentata produzione di citokine proinfiammatorie e specie reattive dell'ossigeno (ROS) che sono responsabili di disfunzione endoteliale (10). L'acidosi respiratoria, lo sforzo ventilatorio e la deprivazione di sonno sono altri meccanismi di certo coinvolti nell'aumento della pressione arteriosa sistemica (8). L'aumento della pressione negativa intratoracica che si verifica durante gli episodi di apnea determina un aumento della pressione trans-murale del ventricolo sinistro, della tensione di parete dell'atrio sinistro e del ritorno venoso al ventricolo destro e riduce anche il riempimento del ventricolo sinistro (11). Le apnee ostruttive nel sonno sono quindi responsabili dell'incremento della pressione arteriosa polmonare, del post-carico del ventricolo sinistro e della frequenza cardiaca, con possibile comparsa di aritmie (fibrillazione atriale, bradiaritmie, aritmie ventricolari e sopraventricolari). Secondo la Sleep Heart Health Study, i soggetti affetti da OSAS presentano infatti un rischio 4 volte maggiore di fibrillazione atriale (12). Le alterazioni

emodinamiche sono responsabili di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro che porta a fibrosi e remodelling dell'atrio sinistro, anche a livello dell'ostio della vena polmonare, zona ricca di innervazione vagale e adrenergica, che può innescare la fibrillazione atriale. E' stato dimostrato che il trattamento con cPAP è in grado di ridurre il remodelling atriale.

Lo sviluppo di aterosclerosi in soggetti con OSAS è comune e diversi studi hanno dimostrato che l'elevata mortalità nell'OSAS è correlata alla severità dell'aterosclerosi. Lo spessore intima-media carotideo è significativamente aumentato nei soggetti con OSAS rispetto ai soggetti sani (13,14) ed è maggiore nei soggetti con OSAS severa (15,16). L'indice AHI si potrebbe quindi considerare un predittore indipendente dello spessore medio-intimale (15). Una recente ricerca ha inoltre evidenziato una correlazione tra l'aterosclerosi coronarica subclinica e la severità dell'OSAS (17). L'angina notturna è spesso scatenata dall'OSAS (18), così come il sottoslivellamento notturno del tratto ST (18). E' stata riscontrata una prevalenza dell'OSAS del 37% in soggetti con angina stabile e coronaropatia angiograficamente confermata (19) e del 30% in soggetti con sindrome coronarica acuta (20). La presenza di OSAS è un indice prognostico negativo nei soggetti con cardiopatia ischemica ed è stata riscontrata una correlazione tra frequenza delle desaturazioni notturne ed estensione delle lesioni aterosclerotiche coronariche (21). La prevalenza dei disturbi respiratori nel sonno varia invece dal 44% al 72% nei soggetti con stroke acuto e si è osservato che un indice  $AHI > 20$  conferisce un rischio di stroke nel breve-medio periodo quattro volte maggiore (21). Due recenti meta-analisi hanno infatti messo in evidenza che l'OSAS si associa ad un aumentato rischio di stroke fatale e non fatale (5,22).

La patogenesi degli eventi cardiovascolari nell'OSAS è complessa e multifattoriale. La frammentazione del sonno è la prima conseguenza dell'OSAS e sembra avere un ruolo nello sviluppo di malattie cardiovascolari intervenendo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone ed incrementando i valori della pressione arteriosa (23). Il trattamento con cPAP infatti

migliora la qualità del sonno, normalizza l'attività reninica plasmatica ed i livelli di aldosterone e riduce la pressione arteriosa (23). La deprivazione di sonno determina inoltre un'aumentata produzione di citochine proinfiammatorie che concorrono alla disfunzione endoteliale (23). Come accennato in precedenza, le apnee notturne incidono anche sul tono simpatico: l'ipossia intermittente causa un incremento della sensibilità dei chemorecettori periferici ed agisce anche sulle sedi centrali di regolazione del sistema simpatico (23). Uno studio su soggetti sani ha mostrato come l'ipossia intermittente aumenti significativamente l'attività simpatica e la pressione arteriosa dopo una singola notte di esposizione (24).

La sopracitata disfunzione endoteliale è legata, nell'OSAS, ad uno stato proinfiammatorio (25) e pro-ossidante ampiamente documentato (26, 27, 28), all'alterazione del profilo emoreologico (29, 30) e coagulativo (31, 32), ed all'aumentata espressione di alcune metalloproteasi (33,34).

#### - OSAS E STRESS OSSIDATIVO

Come è noto, il principale radicale libero dell'ossigeno è l'anione superossido ( $O_2^-$ ), prodotto in massima parte dalla NADPH ossidasi. In condizioni fisiologiche la produzione di NO supera quella di  $O_2^-$  e questo viene rapidamente neutralizzato dagli enzimi antiossidanti. In caso di disfunzione endoteliale la produzione di  $O_2^-$  è maggiore, motivo per il quale esso reagisce con l'NO per produrre perossinitrito, che induce la cascata di produzione di ROS e l'ossidazione di glucidi, proteine e lipidi. I prodotti della perossidazione lipidica sono la malonildialdeide (MDA), il 4-idrossi-2-nonenale (HNE) e il 4-ossi-2-nonenale (ONE), come risultati dell'ossidazione di acidi grassi polinsaturi, componenti anche delle LDL. Gli AOPP (prodotti di ossidazione avanzata delle proteine) sono proteine plasmatiche ossidate (soprattutto albumine) prive di capacità ossidante, ma markers di danno nitrosativo. Le modificazioni proteiche ROS-indotte possono essere reversibili (S-nitrosilazione, met-

sulfossidazione) o irreversibili come la carbonilazione. Vi sono diverse vie di ossidazione attraverso le quali si ottiene l'introduzione di gruppi carbonilici nelle proteine: i ROS possono determinare un'ossidazione diretta dei residui di lisina, arginina, prolina e treonina o possono reagire con glucidi e lipidi generando specie reattive carboniliche (RCS), quali ketoamine, ketoaldeidi, MDA, HNE e ONE, che successivamente interagiscono con le proteine (35). HNE e ONE possono legarsi a proteine nucleofile con reazioni di Michael e di Schiff producendo addotti che successivamente vanno incontro a reazioni di tautomerizzazione, ossidazione, deidratazione e talora condensazione con una seconda molecola di aldeide, generando gli stabili prodotti terminali di lipossidazione avanzata (ALE) (35, 36, 37).

Fisiologicamente le cellule presentano dei meccanismi di difesa nei confronti dello SO, messi in atto dai sistemi antiossidanti enzimatici (superossido dismutasi, catalasi, glutazione perossidasi) e non enzimatici (beta-carotene, alpha-tocoferolo). Quando la produzione di ROS aumenta in modo considerevole questi sistemi divengono insufficienti e l'equilibrio tra fattori ossidanti ed antiossidanti si sposta in modo progressivo a favore dei primi.

Esaminando lo status ossidativo/antiossidante di soggetti con OSAS, è evidente un incremento della perossidazione lipidica (38, 39, 40, 41) e dello stress carbonilico (38, 42) con una parallela riduzione dei metaboliti dell'ossido nitrico, nitriti e nitrati, (43, 44, 45, 28, 46), e delle difese antiossidanti (38,41,47,48, 46, 49).

### *La perossidazione lipidica*

I livelli plasmatici di TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*), markers di ossidazione lipidica, sono elevati nei soggetti con OSAS e si riducono dopo solo un mese di trattamento con cPAP notturna (38). I livelli di TBARS sono positivamente correlati alla severità dell'OSAS, espressa come AHI e ODI, e negativamente con la saturazione media di ossigeno durante le ore notturne (41, 50, 51, 52). Tuttavia, uno studio (53) non ha trovato

differenze nei valori di TBARS tra controlli sani e soggetti con OSAS. Alcuni autori hanno riscontrato che anche la concentrazione plasmatica di MDA è elevata nei soggetti con OSAS rispetto ai soggetti sani, soprattutto nelle ore mattutine (26), mentre altri non hanno osservato significative differenze (54,55). Vatansever et al hanno dimostrato un aumento dell'MDA plasmatica in soggetti con OSAS severa, ma non in quelli con OSAS lieve, ed una correlazione positiva tra concentrazione di MDA e severità dell'OSAS (51). Il trattamento con cPAP sembra ridurre questo parametro di perossidazione lipidica (56). Anche i livelli plasmatici di 8-isoprostano sono aumentati in soggetti con OSAS, in assenza di patologie polmonari o cardiache, e migliorano dopo 3 mesi di terapia con cPAP (57).

#### *L'ossidazione proteica*

In soggetti con OSAS è stato rilevato un incremento della concentrazione plasmatica di AOPP (38, 58), sebbene non correlato con la severità della patologia (27). Tuttavia, il contenuto plasmatico di proteine carbonilate è aumentato nell'OSAS e si correla ai valori di AHI (51). In campioni di mucosa e tonaca muscolare delle alte vie respiratorie di soggetti con OSAS severa è stato riscontrato un incremento della carbonilazione proteica (42). I prodotti di glicazione avanzata (AGEs) e la fruttosamina, anch'essi markers di stress carbonilico, presentano concentrazioni elevate nei soggetti con OSAS ed è stato dimostrato che la loro produzione può essere condizionata dal trattamento con cPAP (38).

#### *I metaboliti dell'ossido nitrico (NOx)*

I metaboliti dell'NO (NOx) sono ridotti nei soggetti con OSAS e la produzione di NO è inversamente correlata alla gravità dell'OSAS (44,40). Lavie et al hanno dimostrato una riduzione dei livelli di NO plasmatico durante la notte, che può essere contrastata dall'applicazione della cPAP (43). Gli episodi di ipossia-riossigenazione che si verificano nei soggetti con OSAS sembrano influenzare la produzione di NO da parte dell'NO sintasi (NOS). Poiché l'ossigeno è un substrato della NOS, la frequente desaturazione nei soggetti

con OSAS potrebbe ridurre la sua attività enzimatica; inoltre, l'ipossia è responsabile di alterazioni della regolazione genica e pertanto potrebbe sopprimere la trascrizione del gene della NOS endoteliale (44). Zhao et al hanno valutato l'effetto dell'ipossia intermittente su cellule endoteliali di vena ombelicale umana in coltura ed hanno osservato una significativa riduzione dei valori di NO, dell'attività della NOS e dell'espressione di NOS mRNA (59). Altri autori, in cellule di endotelio venoso di soggetti con OSAS neodiagnosticata, hanno riscontrato una ridotta espressione di eNOS e bassi livelli di eNOS fosforilata (forma attivata), ed un parallelo incremento dell'iNOS (NOS inducibile) (60). Il trattamento con cPAP per quattro settimane aumenta i livelli di eNOS fosforilata e riduce l'espressione dell'iNOS, migliorando inoltre la FMD (flow-mediated dilation). In modelli sperimentali l'ipossia cronica intermittente riduce l'espressione di eNOS attraverso l'attivazione dell'NF- $\kappa$ B e la conseguente produzione di citochine proinfiammatorie (come il TNF- $\alpha$ ), in grado di inibire l'espressione genica della sintasi (61). Inoltre, l'aumentata produzione di ROS potrebbe causare un disaccoppiamento dell'eNOS, riducendone l'attività enzimatica (62). La ridotta disponibilità di NO, principale vasodilatatore rilasciato dall'endotelio, potrebbe quindi essere coinvolta nella patogenesi dell'ipertensione e degli eventi cardiovascolari. Recentemente Ciccone et al hanno dimostrato infatti in soggetti con OSAS non trattata una riduzione dell'FMD, che migliora dopo tre mesi di trattamento con cPAP (63).

#### *Lo stato antiossidante totale*

Nella pratica clinica è possibile valutare lo stato antiossidante come capacità antiossidante totale (TAC), attività antiossidante totale (TAA), stato antiossidante totale (TAS), *ferric reducing ability of plasma* (FRAP), o *total radical-trapping antioxidant parameter* (TRAP).

Il TAS è significativamente ridotto nei soggetti con OSAS a qualsiasi grado di severità e soprattutto nei pazienti obesi (41,49). Lloret et al hanno evidenziato una riduzione dei livelli di glutatione ridotto ed un concomitante incremento del glutatione ossidato durante la fase di

desaturazione dell'apnea notturna in soggetti con OSAS sottoposti a polisonnografia (64). I valori di TAS determinati nelle ore mattutine, al risveglio, sono ridotti maggiormente rispetto a quelli rilevati durante le ore di sonno. Questo comportamento del TAS è più marcato nell'OSAS moderata che nell'OSAS severa (46). Dopo una singola applicazione di cPAP notturna alcuni autori non hanno osservato alcuna variazione del TAS (46); diversamente, un trattamento con cPAP a lungo termine migliora i livelli di TAS, riportandoli ai valori normali (65). Singh et al hanno dimostrato che la somministrazione orale di antiossidanti, quali vitamina A e C, permette ai pazienti con OSAS di dormire meglio con una riduzione degli episodi di apnea (47). Si ritiene comunque che i bassi livelli di TAS siano una conseguenza, e non la causa, dello stress ossidativo. Valutando la capacità antiossidante totale (TAC), si osservano una correlazione negativa tra TAC e severità dell'OSAS ed un miglioramento della TAC dopo un mese di terapia con cPAP (48).

#### - OSAS ED ALTERAZIONI EMOREOLOGICHE

La viscosità ematica è definita come la resistenza del sangue al flusso ed è una proprietà altamente dinamica. Il sangue, essendo un fluido non newtoniano, presenta una viscosità variabile al variare della velocità di scorrimento e delle caratteristiche del distretto circolatorio. La viscosità ematica è determinata principalmente dalla viscosità plasmatica, dall'ematocrito e dalle caratteristiche dell'eritrocita, ovvero dalla sua deformabilità e dalla sua aggregabilità. I fattori responsabili della deformabilità eritrocitaria sono il rapporto superficie/volume, la visco-elasticità di membrana e la viscosità interna. Il rapporto superficie/volume è principalmente correlato a variazioni del sorbitolo eritrocitario ed al colesterolo di membrana, la viscosità interna è correlata a metabolismo eritrocitario, struttura dell'emoglobina e calcio citosolico, mentre le proprietà dinamiche di membrana sono influenzate da proteine di membrana, rapporto colesterolo/fosfolipidi e rapporto acidi grassi

saturi/acidi grassi insaturi. L'aggregabilità eritrocitaria dipende dall'interazione tra globuli rossi e proteine plasmatiche, quindi dalle cariche di superficie eritrocitaria, dal coefficiente dielettrico plasmatico, dalle proprietà meccaniche di membrana e da concentrazione, dimensione e densità delle proteine plasmatiche (66).

Un'elevata viscosità ematica è associata ad un incremento del rischio cardio- e cerebrovascolare (67); essa sembra correlata a numerosi fattori di rischio cardiovascolare ed è stato suggerito che intervenga nel meccanismo fisiopatologico attraverso il quale tali fattori promuovono l'aterosclerosi (68). Diversi lavori hanno esaminato gli effetti dell'OSAS sulle determinanti emoreologiche. Chin et al hanno dimostrato un aumento della fibrinogenemia e dell'ematocrito nelle ore mattutine in un piccolo gruppo di soggetti con OSAS, suggerendo di conseguenza un incremento della viscosità ematica (69). Nobili et al hanno confermato l'aumento della fibrinogenemia e della viscosità ematica nei soggetti con OSAS (30) ed è stata riscontrata una correlazione positiva tra fibrinogeno e minima saturazione di ossigeno notturna (70). Tazbirek et al hanno osservato un aumento della viscosità ematica e dell'aggregabilità eritrocitaria in soggetti con OSAS obesi (71). Dikmenoglu et al in soggetti con OSAS severa hanno riscontrato elevati valori di viscosità plasmatica nelle ore mattutine rispetto alle ore pomeridiane, inversamente correlati con la saturazione media di O<sub>2</sub>. Analizzando la deformabilità eritrocitaria con tecniche di filtrazione gli stessi autori hanno riscontrato valori lievemente più bassi rispetto ai controlli, sebbene non significativi (72). In pazienti con OSAS di grado severo è stata riscontrata una maggiore aggregabilità eritrocitaria, correlata ad un incremento dei livelli di PCR (32). In soggetti con OSAS in sovrappeso anche Sinnapah et al hanno riscontrato un incremento dell'aggregabilità eritrocitaria, positivamente correlata con AHI e BMI, sebbene tali autori abbiano sottolineato come il BMI possieda un maggiore valore predittivo riguardo a questo parametro reologico rispetto alla severità dell'OSAS (73). I leucociti polimorfonucleati nei soggetti con OSAS

risultano spontaneamente attivati e sintetizzano elevate quantità di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), molecole di adesione (selectine) e citokine, danneggiando le cellule endoteliali (74). L'apoptosi leucocitaria viene marcatamente ridotta nell'OSAS e gli eventi apneici si potrebbero quasi considerare predittori della percentuale di PMN apoptotici (74). Anche le piastrine dei soggetti con OSAS presentano un'aumentata attivazione, specialmente durante le ore notturne, ed un'iperaggregabilità in vitro (74); quest'ultima sembra da correlarsi all'ipertono simpatico ed alle elevate concentrazioni notturne di catecolammine (29). Gli effetti della cPAP sembrano influire anche sul profilo emoreologico in quanto è stata dimostrata una riduzione del fibrinogeno (69) e della viscosità ematica e plasmatica (71) in soggetti con OSAS sottoposti a tale trattamento. Reinhart et al hanno osservato una riduzione della viscosità plasmatica e dell'attività piastrinica dopo 6 mesi di terapia con cPAP (75), mentre altri (31) dopo soli 30 giorni di trattamento hanno dimostrato una riduzione dell'ematocrito, della viscosità ematica e dell'aggregazione piastrinica.

## SCOPO DELLO STUDIO

Sulla base delle precedenti considerazioni, ci siamo proposti di studiare, in soggetti affetti da OSAS, la deformabilità eritrocitaria, espressa come elongation index (EI), la perossidazione lipidica, misurata come concentrazione di TBARS, la carbonilazione delle proteine, i metaboliti dell'ossido nitrico (NOx) e lo stato antiossidante totale (TAS). Inoltre, abbiamo ricercato eventuali interrelazioni tra i sopracitati parametri e possibili correlazioni con la severità dell'OSAS.

## - SOGGETTI

Sono stati arruolati consecutivamente 48 soggetti (36 uomini e 12 donne, età media  $50.3 \pm 14.68$  anni), reclutati nell'ambito dei soggetti afferiti al nostro ambulatorio con il sospetto di OSAS. Di ciascun soggetto si è redatta l'anamnesi ed è stato effettuato un esame obiettivo generale; inoltre ogni soggetto ha compilato il questionario per la valutazione della sonnolenza diurna sulla base dell'Epworth Sleepiness Scale (ESS), in cui viene riportato, in diverse situazioni che si verificano nella vita quotidiana, il grado di facilità all'addormentamento o all'addormentamento con un punteggio da 0 a 3. Il soggetto presenta normale sonnolenza diurna se  $ESS < 12$ , ipersonnolenza diurna (probabile OSAS lieve) se  $ESS = 12-14$ , importante ipersonnolenza diurna (probabile OSAS severa) se  $ESS > 14$ . L'OSAS è stata diagnosticata con una notte di monitoraggio cardiorespiratorio notturno completo (saturazione ossiemoglobinica, flusso oro-nasale, movimenti toraco-addominali, posizione corporea) effettuato dal soggetto al proprio domicilio con dispositivo portatile Alice PDx. Come definito dall'American Academy for Sleep Medicine, sono state considerate come apnee ostruttive tutti gli episodi di arresto del flusso aereo (riduzione di almeno il 90% rispetto alla condizione di flusso normale) con persistenza dei movimenti toracici ed addominali, di durata maggiore o uguale a 10 secondi, e come ipopnee ostruttive gli episodi di riduzione del flusso aereo di almeno il 30% rispetto al flusso normale con desaturazione di ossigeno ( $O_2$ ) di almeno il 4% oppure di riduzione del flusso aereo di almeno il 50% rispetto al flusso normale con desaturazione di  $O_2$  di almeno il 3% con persistenza dei movimenti toracici ed addominali di durata maggiore o uguale a 10 secondi. Si sono quindi determinati l'indice AHI (apnea/hypopnea index) e l'indice di desaturazione (ODI). Successivamente i soggetti sono stati suddivisi in due gruppi in relazione alla severità dell'OSAS: un gruppo con OSAS lieve-moderata ( $AHI < 30$ ) ed un gruppo con OSAS severa ( $AHI > 30$ ). Le caratteristiche antropometriche, l'età, l'ESS ed i parametri polisunnografici dei soggetti arruolati sono riportati in tabella 1.

TABELLA 1

Medie e d.s. delle caratteristiche antropometriche e dei parametri polisonnografici dei soggetti con OSAS e dei due sottogruppi suddivisi in relazione alla severità dell'OSAS

	OSAS totali	AHI < 30	AHI > 30		<i>F</i>
Età (anni)		49,7 ± 14,6	45,3 ± 14,4	52,8 ± 14,2	1,549
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		35,37 ± 7,31	35,72 ± 8,49	35,10 ± 6,47	0,037
Circonferenza addome (cm)		118,8 ± 16,1	114,2 ± 14,5	122,5 ± 16,6	1,341
Circonferenza collo (cm)		44,41 ± 4,53	41,50 ± 3,25	46,62 ± 4,15*	6,80 <sup>a</sup>
ESS		11,07 ± 5,12	9,18 ± 3,69	12,42 ± 5,62	2,07
AHI		38,47 ± 25,66	15,13 ± 8,15¶	56,63 ± 18,90§**	22,7 <sup>b</sup>
mSO <sub>2</sub> (%)		91,1 ± 3,68	93,4 ± 2,68	89,5 ± 3,45*	6,82 <sup>a</sup>
ODI		39,34 ± 29,03	14,28 ± 9,39§	55,38 ± 25,75#**	12,8 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,01$  <sup>b</sup>  $p < 0,001$  (ANOVA); #  $p < 0,05$  §  $p < 0,01$  ¶  $p < 0,001$  vs OSAS totali (Bonferroni); \*  $p < 0,01$  \*\*  $p < 0,001$  vs OSAS lieve-moderata (Bonferroni)

#### - METODI

Previa acquisizione del consenso informato, tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un prelievo di sangue venoso al mattino a digiuno. Sui campioni ottenuti sono stati esaminati:

- la deformabilità eritrocitaria, ottenuta con diffrattometro Rheodyn SSD ed espressa come elongation index (EI) rispettivamente agli shear stress di 6, 12, 30 e a 60 mPa;
- i metaboliti dell'ossido nitrico (NO) nitrato e nitrito – NO<sub>x</sub> con un complesso processo comprendente la conversione del nitrato in nitrito mediante la nitrato-reduttasi e successivamente la conversione del nitrito in un azocomposto di colore rosso porpora misurabile fotometricamente;
- la perossidazione lipidica, valutata mediante la misurazione della concentrazione plasmatica delle sostanze reattive all'acido tiobarbiturico (TBARS) mediante

fluorometria, utilizzando una curva standard ottenuta idrolizzando 8.2 µl di 1,1,3,3-tetrametossipropano con Hcl;

- la carbonilazione proteica, espressa come gruppi carbonilici (PC) e valutata con metodica ELISA: BioCell PC test kit (Enzo Life Sciences AG, Switzerland) che utilizza il classico reagente 2,4-dinitrofenil-idrazina (DNP), il quale reagisce con i PC formando un prodotto idrazone stabile;
- la capacità antiossidante totale (TAS) ottenuta con un metodo basato sulla capacità degli antiossidanti plasmatici di inibire l'ossidazione dell'acido 2,2-azinobis(3-etilbenzotialin-sulfonico) nel radicale corrispondente tramite una perossidasi.

Riguardo alla valutazione dei parametri di stress ossidativo e dei metaboliti stabili dell'NO, il gruppo controllo consisteva di 59 soggetti sani (16 donne e 43 uomini, età media 36,24±8,25 anni), mentre riguardo alla determinazione della deformabilità eritrocitaria il gruppo controllo era costituito da 29 soggetti sani (13 donne e 16 uomini, range di età 35-52 anni).

#### - ANALISI STATISTICA

I dati ottenuti sono stati espressi come medie ± d.s.. Le differenze tra soggetti normali e soggetti con OSAS sono state valutate con il test *t* di Student per dati non appaiati. Le differenze statistiche tra i soggetti sani e i due sottogruppi di soggetti con OSAS, suddivisi in relazione al grado di severità della malattia (indice AHI), sono state studiate utilizzando l'analisi della varianza ad una via (ANOVA), integrata dal test di Bonferroni. Le correlazioni sono state effettuate con il test di regressione lineare. L'ipotesi nulla è stata rifiutata per valori di  $p < 0,05$ .

#### - RISULTATI

Analizzando le caratteristiche antropometriche e polisonnografiche dei soggetti con OSAS abbiamo osservato che i soggetti presentavano un elevato BMI ( $> 30$ ), risultando pertanto sovappeso o francamente obesi.

Suddividendo i pazienti con OSAS nei due sottogruppi è emerso che i soggetti con AHI  $> 30$ , oltre a presentare elevati valori di AHI e ODI e bassi valori di saturazione media di  $O_2$ , mostravano valori di circonferenza collo statisticamente più alti rispetto ai soggetti con AHI  $< 30$ .

Nell'intero gruppo dei soggetti con OSAS sono state riscontrate una correlazione negativa tra AHI e  $SO_2$  media notturna ( $r = -0,56, p < 0,001$ ), una correlazione positiva tra AHI e circonferenza collo ( $r = 0,60, p < 0,001$ ) ed una correlazione negativa tra circonferenza collo e  $SO_2$  media nelle ore notturne ( $r = -0,47, p < 0,01$ ).

In relazione ai parametri di laboratorio presi in esame, abbiamo osservato quanto segue.

- *Deformabilità eritrocitaria (EI)*

Nell'intero gruppo di soggetti con OSAS è presente una ridotta deformabilità eritrocitaria a tutti i valori di shear stress rispetto ai controlli (tabella 2, figura 1); suddividendo i soggetti con OSAS in relazione alla sua severità i valori di EI risultano ridotti in entrambi i sottogruppi rispetto ai normali (tabella 3).

TABELLA 2  
Medie e d.s. dei valori di elongation index (EI) nei soggetti con OSAS e nei controlli

	Controlli (n=29)	OSAS totali
EI 6 mPa	28,8 ± 6,9	21,8 ± 4,8***
EI 12 mPa	36,4 ± 6,7	29,9 ± 4,7***
EI 30 mPa	43,7 ± 6,1	39,2 ± 4,3***
EI 60 mPa	46,9 ± 5,4	43,2 ± 3,6**

\*\*  $p < 0,01$  \*\*\*  $p < 0,001$  vs Controlli (Student's t test)

TABELLA 3

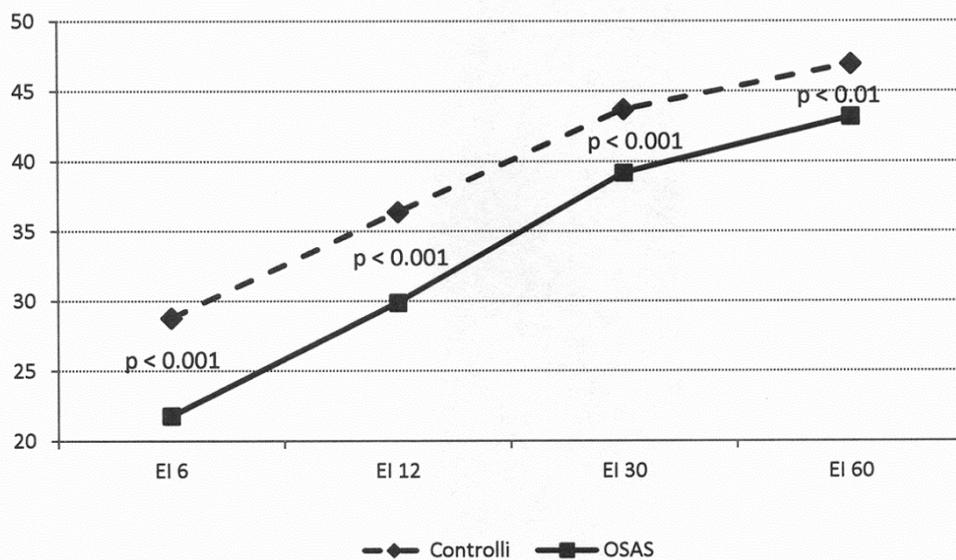
Medie e d.s. dei valori di elongation index (EI) nei controlli e nei soggetti con OSAS suddivisi in relazione al valore di AHI

Control li (n=29)	OSAS AHI 5- 30	OSAS AHI > 30	F	
EI 6 mPa	28,8 ± 6,9	21,8 ± 5,8¶	21,8 ± 4,1 §	11,11 <sup>a</sup>
EI 12 mPa	36,4 ± 6,7	29,9 ± 5,9¶	29,9 ± 3,8 §	10,12 <sup>a</sup>
EI 30 mPa	43,7 ± 6,1	38,4 ± 5,2¶	39,6 ± 3,7#	6,502 <sup>b</sup>
EI 60 mPa	46,9 ± 5,4	42,5 ± 4,4#	43,5 ± 3,0#	6,044 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  <sup>b</sup>  $p < 0,01$  (ANOVA) #  $p < 0,05$  ¶  $p < 0,01$  §  $p < 0,001$  vs controlli (Bonferroni)

FIGURA 1

Confronto dei valori di elongation index (EI) tra soggetti con OSAS e controlli



Non è stata riscontrata alcuna correlazione significativa tra EI ai vari shear stress ed AHI, nè tra EI e saturazione media di O<sub>2</sub> nelle ore notturne, nè tra EI e valori di circonferenza collo (figure 2-5).

## FIGURA 2

Correlazione tra EI allo shear stress di 6 Pa e parametri polisonnografici nell'intero gruppo di soggetti con OSAS

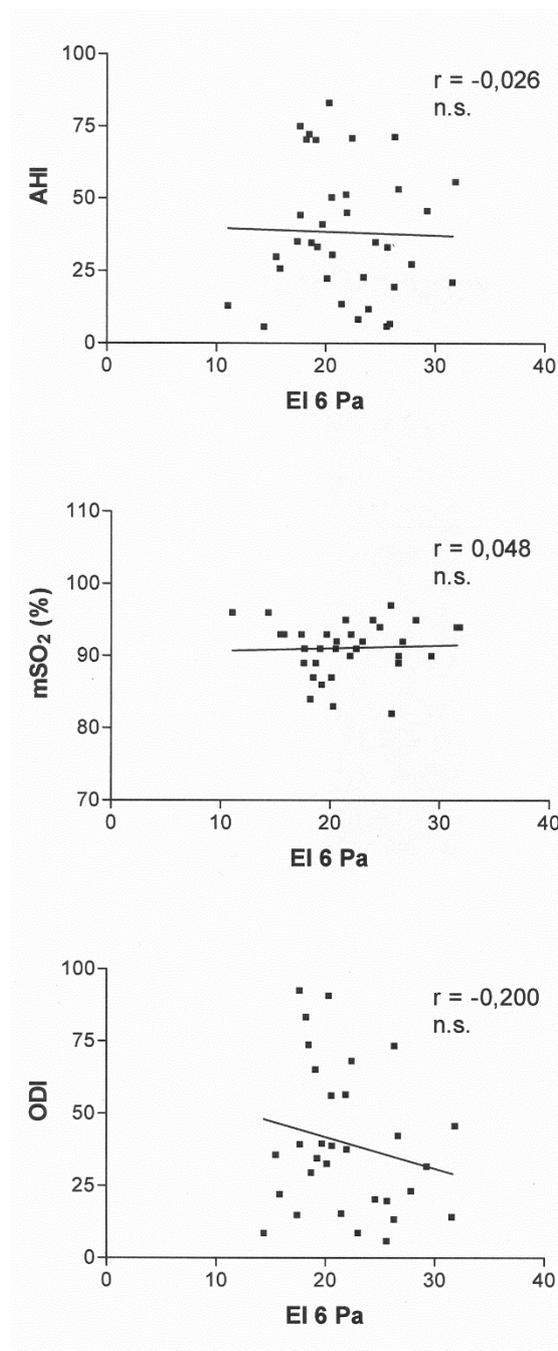


FIGURA 3

Correlazione tra EI allo shear stress di 12 Pa e parametri polisonnografici nell'intero gruppo di soggetti con OSAS

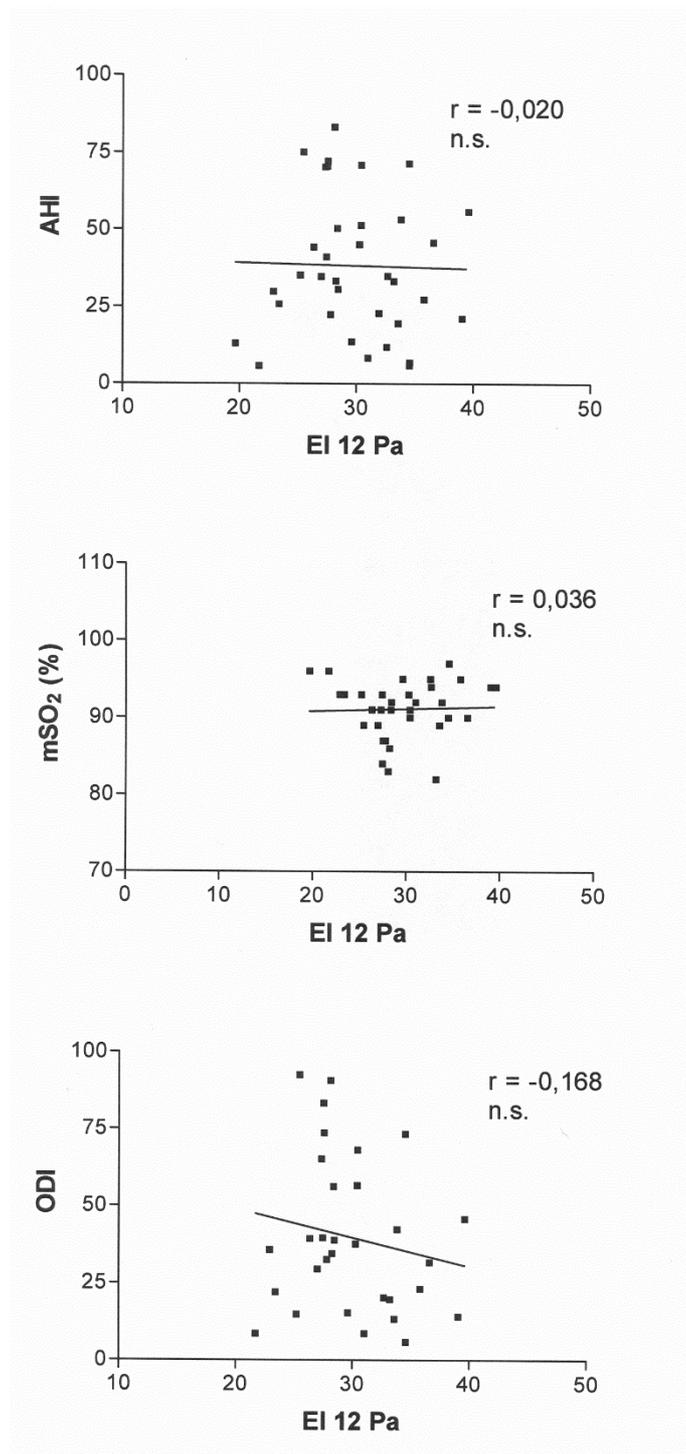


FIGURA 4

Correlazione tra EI allo shear stress di 30 Pa e parametri polisonnografici nell'intero gruppo di soggetti con OSAS

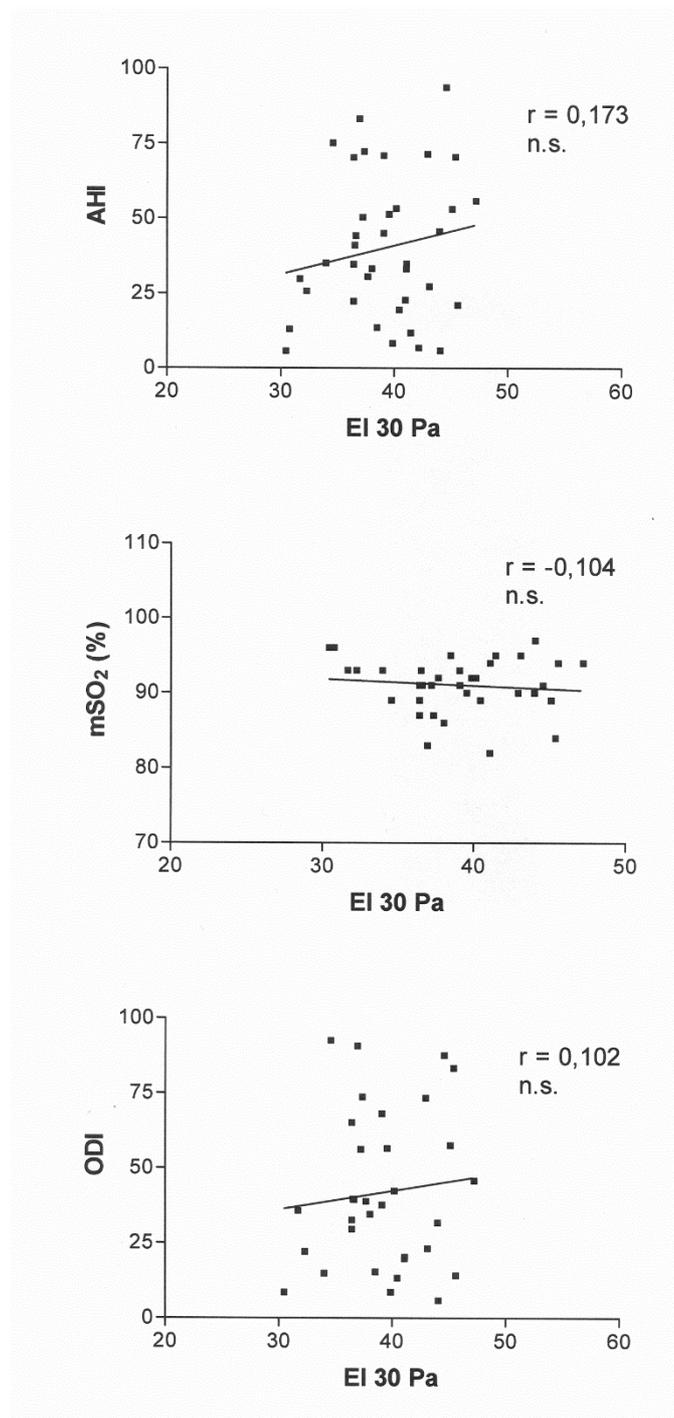
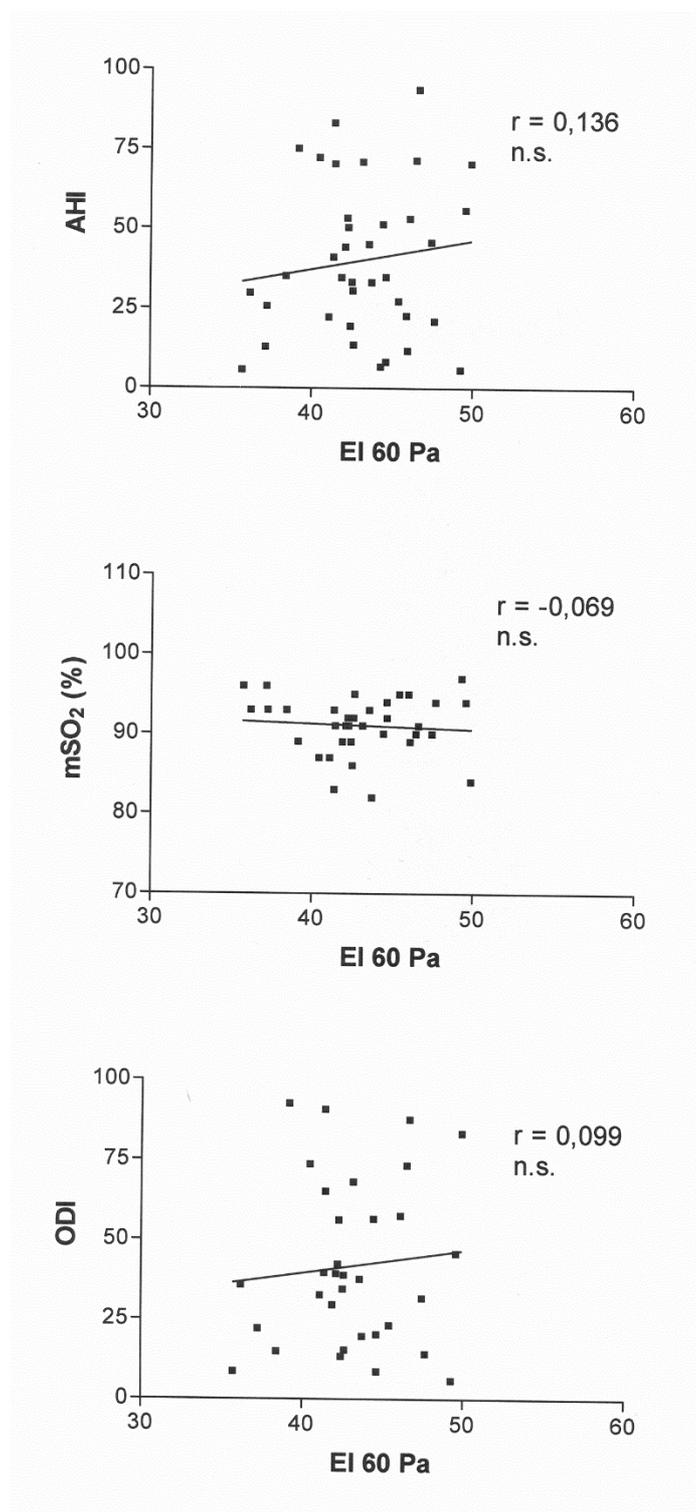


FIGURA 5

Correlazione tra EI allo shear stress di 60 Pa e parametri polisonnografici nell'intero gruppo di soggetti con OSAS



- *Metaboliti dell'NO (NOx)*

Non vi è alcuna differenza significativa nei valori di NOx tra il gruppo di soggetti con OSAS ed i normali (tabella 4); tuttavia, suddividendo i soggetti nei due sottogruppi in relazione alla

severità dell'OSAS, si osservano ridotti valori di NOx nel sottogruppo di soggetti con OSAS severa rispetto al sottogruppo di soggetti con OSAS lieve-moderata, ma non rispetto ai controlli (tabella 5). Nell'intero gruppo dei soggetti con OSAS si è osservata una correlazione positiva tra NOx ed AHI ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,001$ ) e tra NOx e saturazione media di O<sub>2</sub> nelle ore notturne ( $r = 0,418$ ,  $p < 0,01$ ) (figura 6).

TABELLA 4

Medie e d.s. dei metaboliti stabili dell'NO e dei parametri di stress ossidativo nei soggetti con OSAS e nei controlli

	Controlli (n=59)	OSAS totali
NOx ( $\mu\text{mol/l}$ )	27,21 $\pm$ 18,02	27,49 $\pm$ 10,25
TAS (mM)	1,18 $\pm$ 0,218	1,295 $\pm$ 0,150
TBARS (nmol/ml)	5,71 $\pm$ 1,42	6,43 $\pm$ 1,63 *
PC (nmol/mg prot)	0,347 $\pm$ 0,094	0,316 $\pm$ 0,120

\*  $p < 0,05$  vs Controlli (Student's t test)

TABELLA 5

Medie e d.s. dei metaboliti stabili dell'NO e dei parametri di stress ossidativo nei controlli e nei soggetti con OSAS suddivisi in relazione al valore di AHI

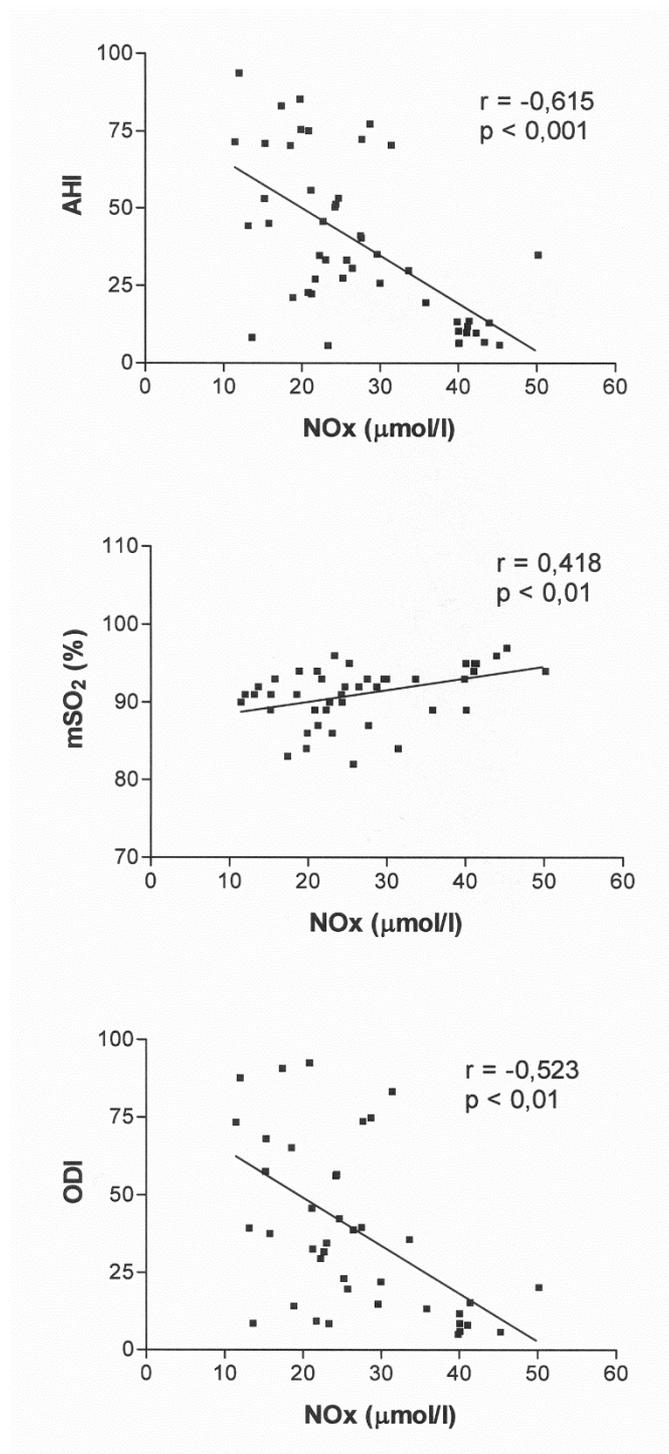
	Control li (n=59)	OSAS AHI 5- 30	OSAS AHI > 30	F	
NOx ( $\mu\text{mol/l}$ )		27,21 $\pm$ 18,02	33,47 $\pm$ 10,05	22,84 $\pm$ 7,79 *	3,27 <sup>c</sup>
TAS (mM)		1,218 $\pm$ 0,218	1,370 $\pm$ 0,162 ¶	1,237 $\pm$ 0,112 *	5,37 <sup>b</sup>
TBARS (nmol/ml)		5,71 $\pm$ 1,42	5,25 $\pm$ 0,47	7,35 $\pm$ 1,63 § ***	18,0 <sup>a</sup>
PC (nmol/mg prot)		0,347 $\pm$ 0,094	0,230 $\pm$ 0,088 §	0,382 $\pm$ 0,099 ***	16,6 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  <sup>b</sup>  $p < 0,01$  <sup>c</sup>  $p < 0,05$  (ANOVA) ¶  $p < 0,01$  §  $p < 0,001$  vs controlli (Bonferroni)

\*  $p < 0,05$  \*\*\*  $p < 0,001$  vs OSAS AHI 5-30

FIGURA 6

Correlazioni tra metaboliti stabili dell'NO (NOx) e parametri polisonnografici nell'intero gruppo di soggetti con OSAS



- *Perossidazione lipidica (TBARS)*

Nell'intero gruppo di soggetti con OSAS si osservano elevati valori plasmatici di TBARS rispetto ai controlli sani (tabella 4); suddividendo i soggetti con OSAS in relazione alla severità di malattia, si riscontrano valori significativamente più alti nel sottogruppo con

OSAS severa rispetto al sottogruppo con OSAS lieve-moderata ed ai normali (tabella 5). Analizzando le correlazioni tra parametri polisonnografici e TBARS si rilevano una correlazione statisticamente significativa tra TBARS ed AHI ( $r= 0,885$ ,  $p<0,001$ ) e tra TBARS ed ODI ( $r= 0,881$ ,  $p<0,001$ ) ed una correlazione negativa tra TBARS e  $SO_2$  media notturna ( $r= -0.524$ ,  $p<0.001$ ) (figura 7).

- *Carbonilazione proteica (PC)*

Esaminando i valori di PC, non si osserva alcuna variazione significativa tra gruppo di soggetti con OSAS e controlli sani (tabella 4). Tuttavia, suddividendo il gruppo con OSAS in relazione ai valori di AHI, si riscontrano valori di PC significativamente più elevati nel sottogruppo con OSAS severa rispetto al sottogruppo con OSAS lieve-moderata, il quale presenta valori notevolmente inferiori rispetto al gruppo controllo (tabella 5). Analogamente a quanto osservato relativamente alla perossidazione lipidica, i valori di PC risultano positivamente correlati con AHI ( $r= 0,684$ ,  $p<0,001$ ) ed ODI ( $r= 0,631$ ,  $p<0,001$ ) e negativamente correlati con la  $SO_2$  media notturna ( $r= -0,462$ ,  $p<0,01$ ) (figura 8).

FIGURA 7

Correlazioni tra TBARS e parametri polisonnografici  
nell'intero gruppo di soggetti con OSAS

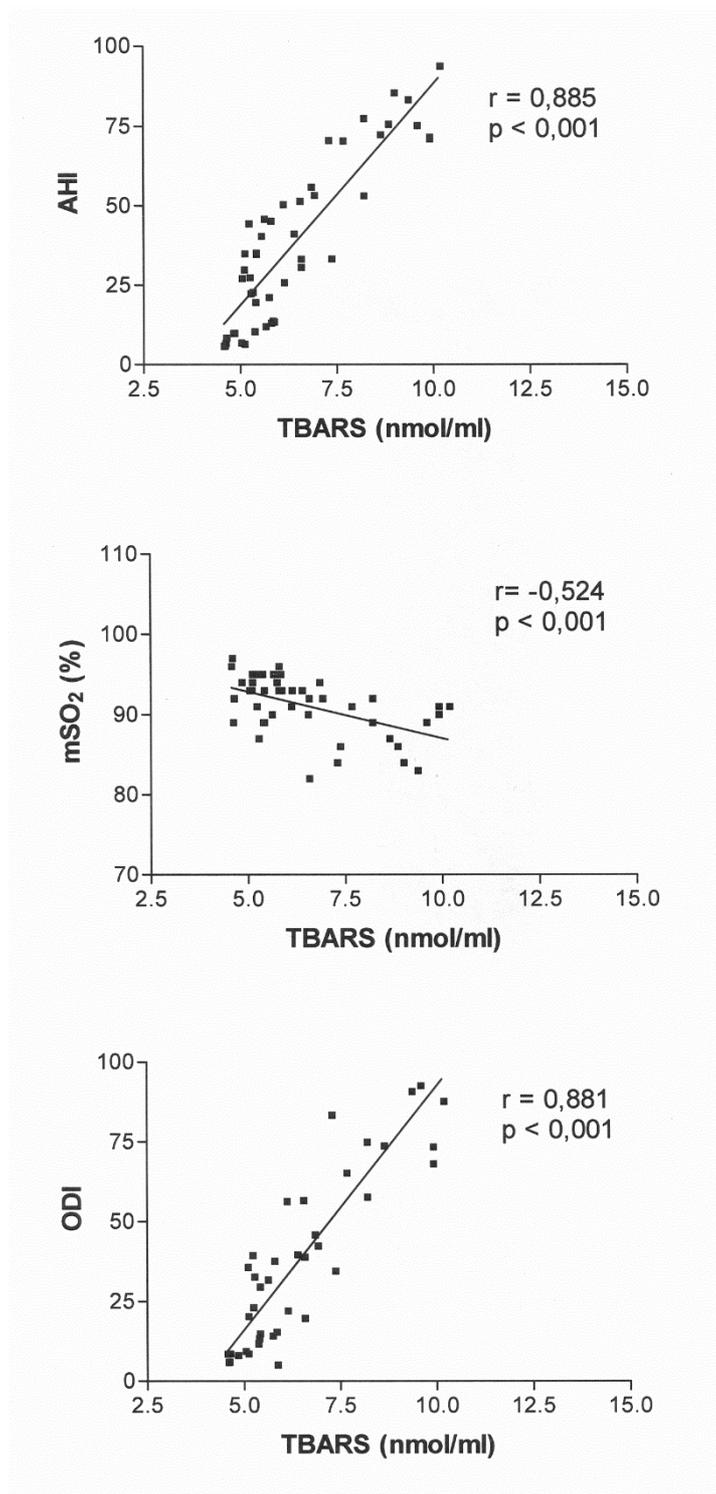
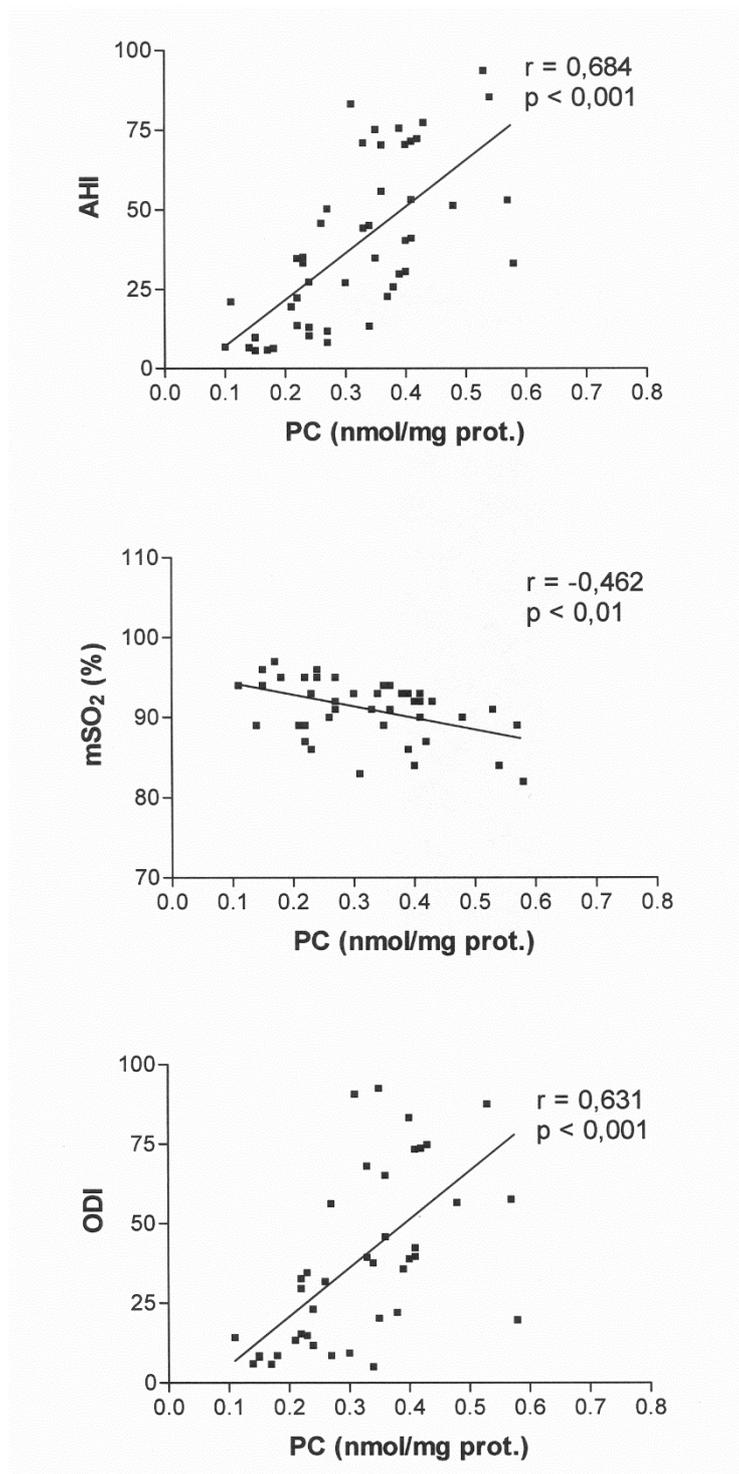


FIGURA 8

Correlazioni tra PC e parametri polisonnografici nell'intero gruppo di soggetti con OSAS



- *Stato antiossidante totale (TAS)*

La valutazione del TAS non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i controlli sani e l'intero gruppo di soggetti con OSAS (tabella 4). Suddividendo i soggetti nei due sottogruppi si può invece osservare una riduzione dei valori di TAS nei soggetti con OSAS

severa rispetto ai soggetti con OSAS lieve-moderata, ma non rispetto ai controlli (tabella 5). Lo studio delle correlazioni con i parametri polisonnografici evidenzia una correlazione negativa tra TAS ed AHI ( $r = -0,544$ ,  $p < 0,001$ ) e tra TAS ed ODI ( $r = -0,472$ ,  $p < 0,01$ ) ed una correlazione positiva tra TAS e SO<sub>2</sub> media notturna ( $r = 0,423$ ,  $p < 0,01$ ) (figura 9).

Analizzando le interrelazioni tra le variabili prese in considerazione, nell'intero gruppo dei soggetti con OSAS non si è osservata alcuna correlazione significativa tra EI, ai vari shear stress, e NO<sub>x</sub>, mentre risultano evidenti una correlazione positiva tra PC e TBARS ( $r = 0,614$ ,  $p < 0,001$ ) ed una correlazione negativa tra TBARS e TAS ( $r = -0,511$ ,  $p < 0,001$ ) (figura 10).

#### FIGURA 9

Correlazioni tra TAS e parametri polisonnografici  
nell'intero gruppo di soggetti con OSAS

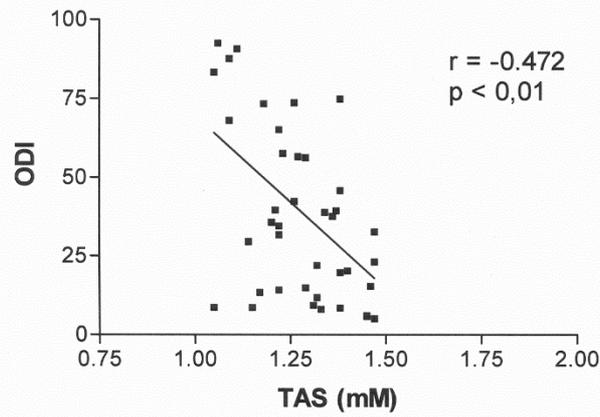
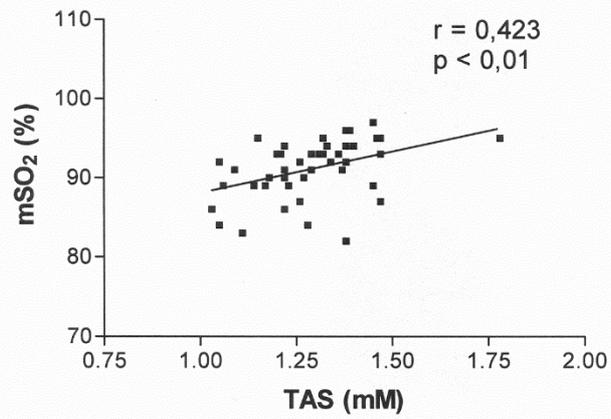
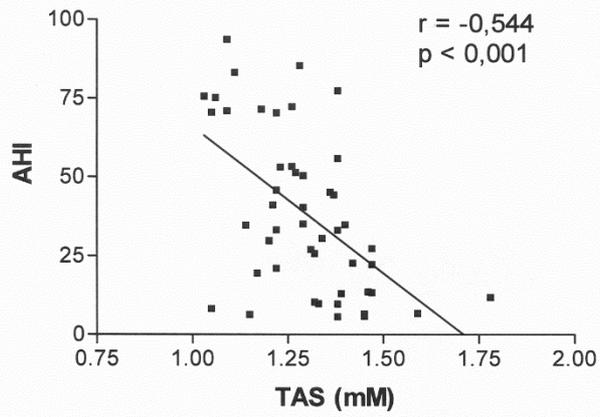
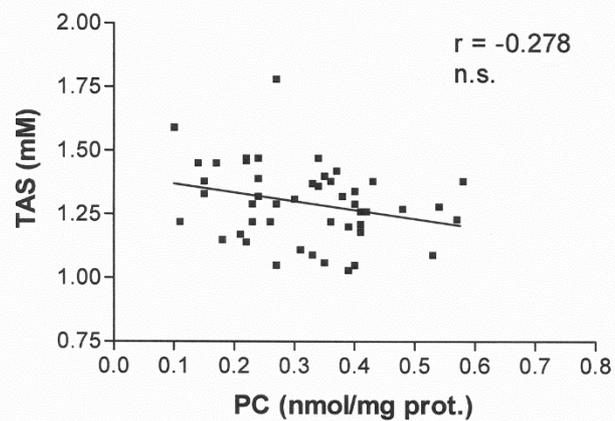
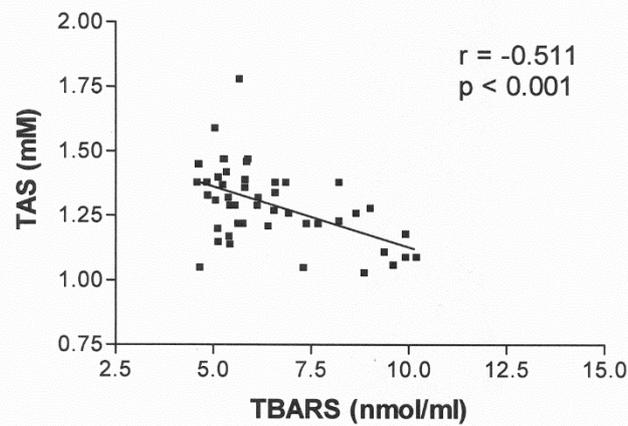
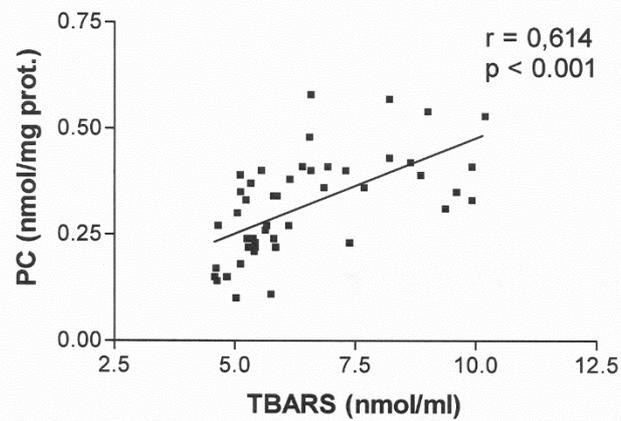


FIGURA 10

Correlazioni tra i parametri dello stress ossidativo nell'intero gruppo di soggetti con OSAS



## - DISCUSSIONE

Considerato che la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno si associa ad un elevato rischio cardiovascolare, lo scopo del nostro studio è stato ricercare alterazioni della reologia eritrocitaria e dello stress ossidativo quali possibili cause di disfunzione endoteliale ed

aterotrombosi. Dall'analisi dei dati ottenuti è emerso che i soggetti con OSAS presentano effettivamente una riduzione della deformabilità eritrocitaria ed un pattern pro-ossidante, che si evidenziano maggiormente nei soggetti con OSAS più severa.

La deformabilità eritrocitaria, espressa come elongation index (EI), appare ridotta a tutti i valori di shear stress (6, 12, 30 e 60 mPa) sia nell'intero gruppo che nei due sottogruppi rispetto ai controlli sani. Questo dato differisce da quanto precedentemente riscontrato da altri autori (71,72), i quali avevano però valutato la deformabilità eritrocitaria con tecniche differenti. Infatti, mentre gli eritrociti dei nostri soggetti sono stati studiati con il diffrattometro Rheodyn SSD di Myrenne, Dikmenoglu et al (72) hanno utilizzato una tecnica di filtrazione e Tazbirek et al (71) un *laser optical rotational cell analyzer* (LORCA). Non sono presenti in letteratura altri dati riguardanti la deformabilità eritrocitaria nell'OSAS, sebbene siano state dimostrate un'iperviscosità ematica ed un'aumentata aggregabilità eritrocitaria (71). Nel gruppo dei soggetti con OSAS non si è riscontrata una correlazione tra EI e parametri polisonnografici, quindi la deformabilità eritrocitaria non sembra direttamente influenzata dalla severità della sindrome, sebbene altri parametri reologici (fibrinogeno e viscosità plasmatica) risultino positivamente correlati con l'AHI (70); inoltre non si è osservata alcuna correlazione tra EI e NOx, sebbene teoricamente questi due parametri siano correlati in quanto, come è noto, l'inibizione della NOS riduce la deformabilità eritrocitaria e, viceversa, l'ossido nitrico la incrementa (76,77). I frequenti episodi di ipossia e riossigenazione quindi, alterando l'attività della NOS, potrebbero influenzare la reologia eritrocitaria.

Differentemente da quanto rilevato da altri autori (44, 45, 78), nell'intero gruppo dei soggetti con OSAS non abbiamo osservato variazioni significative nei valori di NOx rispetto ai controlli, in accordo con i risultati di altri autori (79). Suddividendo i soggetti in relazione alla severità dell'OSAS abbiamo invece ottenuto valori significativamente inferiori di NOx

nel sottogruppo con OSAS severa. A sostegno di questo dato va quindi rimarcata la correlazione positiva tra NOx e SO<sub>2</sub> media notturna così come la correlazione negativa tra NOx ed AHI, così come riscontrato da altri autori (80,81). Questi risultati suggeriscono quindi che il comportamento dei NOx sia influenzato dalla severità dell'OSAS e dalla frequenza di desaturazioni intermittenti che si verificano durante le ore notturne. Come detto in precedenza, poichè l'ossigeno è un substrato della NOS, gli episodi di ipossia intermittente possono ridurre la sua attività; inoltre, la condizione ipossica influenza l'espressione genica, determinando la soppressione della trascrizione del gene per la NOS endoteliale (44), e riduce i livelli di eNOS fosforilata (60). La ridotta biodisponibilità di NO, indice di disfunzione endoteliale, potrebbe quindi svolgere un ruolo di rilievo nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa, principale complicanza dell'OSAS, e delle malattie cardiovascolari. Il trattamento con cPAP è in grado di migliorare la funzione endoteliale (16) agendo anche sui livelli di NO in quanto favorisce l'espressione genica della eNOS e la sua attivazione (61).

Per quanto riguarda lo stato redox, parametro da noi già valutato in altre condizioni cliniche, quali le componenti della sindrome metabolica (82-89), che tra l'altro presenta elementi clinici in comune con l'OSAS, l'equilibrio risulta visibilmente a favore della componente pro-ossidante in questo gruppo di soggetti con OSAS.

La perossidazione lipidica, espressa come TBARS, risulta aumentata nell'intero gruppo di soggetti con OSAS rispetto ai controlli e maggiormente nel gruppo con OSAS severa in accordo con quanto dimostrato da altri autori (38), sebbene in altri studi non si sia osservata alcuna significativa variazione (53). Anche questo parametro quindi risulta influenzato dalla severità della sindrome e questo dato è confermato dalla significativa correlazione tra i valori di TBARS e gli indici di severità dell'OSAS, quali l'AHI e l'ODI, così come osservato da altri autori (41, 50-52). Inoltre, i TBARS presentano una correlazione negativa con la SO<sub>2</sub>

media notturna e ciò sembra suggerire che i frequenti episodi di apnea ed ipopnea influenzino la produzione di ROS e la perossidazione delle strutture lipidiche. Il trattamento con cPAP agisce efficacemente sulla perossidazione lipidica, in quanto si è osservata una significativa riduzione dei livelli di TBARS (38,56) e di 8-isoprostano (57).

Il comportamento della carbonilazione proteica in questo gruppo di soggetti con OSAS risulta differente rispetto a quello dell'ossidazione lipidica. Infatti esaminando le differenze nelle concentrazioni plasmatiche di PC tra soggetti sani e soggetti con OSAS non si riscontra alcuna variazione significativa, mentre suddividendo gli OSAS in relazione al valore di AHI si osservano livelli plasmatici di PC elevati nel sottogruppo con OSAS severa rispetto sia ai soggetti con OSAS lieve-moderata che ai soggetti normali. Analogamente al TBARS, anche i PC risultano correlati con AHI ed ODI e negativamente correlati con la  $SO_2$  media notturna. In letteratura sono presenti pochi dati riguardanti la valutazione plasmatica della carbonilazione proteica nell'OSAS; i nostri dati confermano quanto riportato da Vatansever et al (51), sebbene siano contrastanti con i risultati ottenuti da Mancuso et al (27). Analizzando le correlazioni tra PC e parametri antropometrici abbiamo riscontrato una correlazione positiva tra PC e circonferenza collo ( $r= 0,61$ ,  $p< 0,0001$ ) e tra PC e circonferenza addome ( $r= 0,35$ ,  $p< 0,02$ ), senza tuttavia osservare un'analogia correlazione con il BMI, come riportato da altri autori (50,51). Anche questi dati sembrano quindi avvalorare l'influenza della severità dell'OSAS sullo stress ossidativo, che comporta un danno delle strutture proteiche. Come è noto, le modificazioni ossidative della struttura proteica possono avere conseguenze diverse, quali l'inibizione di attività enzimatiche e di legame, l'aumentata suscettibilità all'aggregazione e alla proteolisi, l'aumentato o il ridotto uptake cellulare e l'alterata immunogenicità (35). Ogni proteina possiede una soggettiva suscettibilità allo stress ossidativo, legata alla variabile proporzione di gruppi sulfidrilici, gruppi prostetici e gruppi heme ridotti. Il principale destino delle proteine ossidate è il

catabolismo da parte dei proteasomi e dei lisosomi, ma alcune proteine funzionalmente inattive sembrano essere poco degradate, formando aggregati proteici che si accumulano all'interno delle cellule o nello spazio extracellulare, così come avviene durante l'invecchiamento, nel danno da ischemia/riperfusion, nell'infiammazione cronica ed in altre malattie età-correlate (35,90). La formazione di proteine carbonilate è il marker di ossidazione proteica severa più utilizzato negli studi sia in vitro che in vivo (35) e, come da noi evidenziato, risulta elevata anche nell'OSAS suggerendo uno stato francamente pro-ossidativo. Perossidazione lipidica ed ossidazione proteica risultano tra l'altro significativamente correlate nel nostro gruppo di soggetti, così come è presente una correlazione francamente negativa tra TBARS e TAS.

Lo stato antiossidante totale presenta un comportamento peculiare in questo gruppo di soggetti con OSAS. Dal confronto tra soggetti sani e soggetti con OSAS non emerge alcuna variazione significativa del TAS; suddividendo i soggetti con OSAS in relazione alla severità si osserva invece una riduzione significativa del TAS nel sottogruppo con AHI > 30 rispetto al sottogruppo con AHI < 30, i cui valori rimangono comunque elevati rispetto ai normali. Questi risultati differiscono da quanto osservato da altri autori, che hanno mostrato una riduzione del TAS nei soggetti con OSAS (41,49,91). In particolare, lo studio di Baysal et al ha dimostrato un aumento della perossidazione lipidica e dello stato ossidante totale (TOS) ed una parallela riduzione del TAS con conseguente riduzione dell'*oxidative stress index* (OSI), espresso come rapporto tra TOS e TAS (92). Il riscontro di valori di TAS elevati nell'intero gruppo e nel sottogruppo di soggetti con OSAS lieve-moderata rispetto ai soggetti controllo potrebbe essere spiegato dall'evidenza in soggetti con OSAS di elevati valori plasmatici di acido urico, il quale come è noto possiede precipue capacità antiossidanti (93). Hira et al hanno dimostrato infatti come l'ipossia tissutale dovuta ai ripetuti episodi di apnea porti ad una maggiore produzione di urato, i cui livelli risultano elevati nei soggetti con

OSAS e significativamente correlati con la percentuale del tempo trascorso con una  $SO_2$  media inferiore al 95% durante le ore di sonno (93). Altri autori hanno valutato i valori di uricemia in bambini ed adolescenti sovrappeso o obesi con disturbi respiratori nel sonno dimostrando un significativo incremento dell'acido urico, correlato agli indici di severità della sindrome ed indipendente dall'adiposità addominale (94). Interessante risulta l'analisi delle correlazioni tra TAS ed indici polisonnografici, in quanto sono risultati evidenti una correlazione negativa tra TAS ed AHI e tra TAS ed ODI ed una correlazione positiva tra TAS e  $SO_2$  media notturna nell'intero gruppo di soggetti con OSAS. Precedentemente anche altri autori avevano riscontrato una correlazione negativa tra difese antiossidanti e severità dell'OSAS (48), che sembra quindi una delle principali determinanti delle alterazioni dello stato redox. A conferma di questo dato, diversi lavori hanno dimostrato come il trattamento con cPAP sia in grado di ripristinare nel tempo i livelli di TAS (65) e TAC (48).

I dati fin qui esposti mostrano quindi come i soggetti con OSAS presentino un'alterazione del profilo emoreologico e dello status ossidativo e soprattutto come quest'ultimo sia marcatamente influenzato dalla severità dell'OSAS. Uno studio recente (95) ha dimostrato che l'indice AHI risulta correlato con pressione arteriosa sistolica, BMI, diametro aortico e stiffness arteriosa. La severità dell'OSAS risulta correlata con i marker di necrosi miocardica in soggetti non cardiopatici, indicando una maggiore frequenza di danno miocardico subclinico nei soggetti con apnee ostruttive notturne (96). Due diverse analisi osservazionali hanno dimostrato che la severità dell'OSAS è indipendentemente associata ad un maggiore rischio di mortalità per tutte le cause (97,98) ed inoltre ad una maggiore incidenza di stroke e neoplasie (97). Tutti questi dati sottolineano quindi come la severità dell'OSAS sia un fattore determinante per lo sviluppo di eventi cardiovascolari e non. La precoce diagnosi di OSAS ed il pronto trattamento con cPAP o, in casi selezionati, chirurgico potrebbero ridurre quindi l'incidenza di eventi cardiovascolari e migliorare la qualità di vita di questi soggetti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Epstein LJ, et al; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-276.
2. Simpson L, et al. High prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnoea in the general population and methods for screening for representative controls. *Sleep Breath* 2013; 17: 967-273.

3. Qaseem A, et al; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013, in press.
4. Robichaud-Hallé L, et al. Obstructive sleep apnea and multimorbidity. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 60.
5. Dong JY, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* 2013; 229: 489-495.
6. Ge X, et al. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PlosOne* 2013; 8: e69432.
7. Kendzerska T, et al. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade long-historical cohort study. *PlosOne* 2014; 11: e10001599.
8. Konecny T, et al. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 2014; 63: 203-209.
9. Kufoy E, et al. Changes in the heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and its response to acute cPAP treatment. *PLoS One* 2012; 7: e33769.
10. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
11. Floras JS, et al. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol* 2014; 63: 3-8.
12. Mehra R, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-916.
13. Nadeem R, et al. Patients with Obstructive Sleep Apnea Display Increased Carotid Intima Media: A Meta-Analysis. *Int J Vasc Med* 2013; 2013: 839582.
14. Fox N, et al. Carotid intima media thickness in patients with obstructive sleep apnea: comparison with a community-based cohort. *Lung* 2014; 192: 297-303.

15. Ozdemir C, et al. Correlation between the intima-media thickness and Framingham risk score in patients with sleep apnea syndrome. *J Thorac Dis* 2013; 5: 751-757.
16. Ciccone MM, et al. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea. *Molecules* 2014; 19: 1651-1662.
17. Weinreich G, et al; Heinz Nixdorf Recall (HNR) study group. Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 231:191-197.
18. De Torres-Alba F, et al. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease: from pathophysiology to clinical implications. *Pulm Med* 2013; 2013: ID 768064.
19. Moore T, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659-663.
20. Peker Y, et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Resp J* 1999; 14: 179-184.
21. McNicholas WT, et al. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities, *Eur Resp J* 2007; 29: 156-178.
22. Li M, et al. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol* 2014, 172: 466-469.
23. Zamarron C, et al. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Pulm Med* 2013; 2013: ID 521087.
24. Tamisier R, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Resp J* 2011; 37: 119-128.
25. Baessler A, et al. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis. *J Inflamm* 2013; 10: 13.

26. Selmi C, et al. Inflammation and oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome. *Exp Biol Med* 2007, 232: 1409-1413.
27. Mancuso M, et al. Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2012; 13: 632-636.
28. Suzuki YJ, et al. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Rad Biol Med* 2006, 40: 1683–1692.
29. Tazbirek M, et al. The rheological properties of blood and the risk of cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Fol Histochem Cytobiol* 2011; 49: 206–210.
30. Nobili L, et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22: 21–27.
31. Zhang W, et al. The effect of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome on acute myocardial infarction. *Bratislaske Lekarske Listy* 2012; 11: 565-568.
32. Peled N, et al. Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Res* 2008, 121: 631-6.
33. Tamaki S, et al. Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2009, 48: 1255-1262.
34. Ye J, et al. Increased serum levels of C-reactive protein and matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2007, 120: 1482-1486.
35. Dalle Donne I, et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction and disease progression. *J Cell Mol Med* 2006; 2: 389-406.
36. Sayre LM, et al. Protein adducts generated from products of lipid oxidation: focus on HNE and ONE. *Drug Metab Rev* 2006; 38: 651-675.
37. Aldini G, et al. Intervention strategies to inhibit protein carbonylation by lipoxidation-derived reactive carbonyls. *Med Res Rev* 2007, 27: 817-868.

38. Celec P, et al. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2012; 16: 393-398.
39. Barcelò A, et al. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Resp J* 2000, 16: 644-647.
40. Murri M, et al. Oxidative stress and metabolic changes after continuous positive airway pressure treatment according to previous metabolic disorders in sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Translational Res* 2009, 154: 111-121.
41. Cofta S, et al. Oxidative stress markers in the blood of persons with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol* 2008, 59: 183-190.
42. Kimoff RJ, et al. Increased upper airway cytokines and oxidative stress in severe obstructive sleep apnoea. *Eur Resp J* 2010, 38: 89-97.
43. Noda A, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2007, 30: 669-676.
44. Ciftci TU, et al. Consequences of hypoxia-reoxygenation phenomena in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Saudi Med* 2011, 31: 14-18.
45. Alonso-Fernandez A, et al. Effects of cPAP upon oxidative stress and nitrate deficiency in sleep apnoea. A randomized trial. *Thorax* 2009, 64: 581-586.
46. Katsoulis K, et al. Total antioxidant status in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities: the role of the severity of the disease. *Sleep Breath* 2011; 15: 861-866.
47. Singh TD, et al. Oxidative stress and obstructive sleep apnoea syndrome. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2009, 51: 217-224.

48. Murri M, et al. Assessment of cellular and plasma oxidative stress in SAHS patients before and after continuous positive airway pressure treatment. *Clin Lab* 2010, 56: 397-406.
49. Wysocka E, et al. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients. *J Physiol Pharmacol* 2008, 59: 761-769.
50. Papandreou C. Levels of TBARS are inversely associated with lowest oxygen saturation in obese patients with OSAS. *Sleep Breath* 2013; 17(4):1319-1322.
51. Vatansever E, et al. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath* 2011; 15(3): 275-282.
52. Chen PC, et al. Blood traces minerals concentrations and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea. *J Nutr Health Aging* 2013; 17(8): 639-644.
53. Ntalapascha M, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2013; 17(2): 549-555.
54. Kang IG, et al. The effect of obstructive sleep apnea on DNA damage and oxidative stress. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2013; 6(2): 68-72.
55. Oztürk L, et al. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep-apnea patients. *Clin Chim Acta* 2003; 332(1-2): 83-88.
56. Yagihara F, et al. Oxidative stress and quality of life in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome: are there differences after six months of Continuous Positive Airway Pressure treatment? *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(6): 565-572.
57. Karamanlı H, et al. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep Breath* 2014; 18: 251-256.

58. Yang XH, et al. Correlation between the serum level of advanced oxidation protein products and the cognitive function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013; 36(4): 274-279.
59. Zhao HY, et al. Effects of obstructive sleep apnea style intermittent hypoxia on endothelin-1, nitric oxide, and nitric oxide synthase in endothelium: experiment with human umbilical vein endothelial cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007; 87: 2189-2192.
60. Jelic S, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270-2278.
61. Wang B, et al. Chronic intermittent hypoxia down-regulates endothelial nitric oxide synthase expression by an NF- $\kappa$ B-dependent mechanism. *Sleep Med* 2013; 14:165-171.
62. Weiss JW, et al. Nitric oxide and obstructive sleep apnea, *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 184: 192-196.
63. Ciccone MM, et al. Reversibility of the endothelial dysfunction after CPAP therapy in OSAS patients. *Int J Cardiol* 2012; 158: 383-386.
64. Lloret A, et al. Obstructive sleep apnea: arterial oxygen desaturation coincides with increases in systemic oxidative stress markers measured with continuous monitoring. *Free Rad Biol Med* 2007; 42: 893-894.
65. Barcelò A, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Resp J* 2006, 27: 756-760.
66. Caimi G. Emoreologia clinica e sindromi da iperviscosità. Workshop La reologia del sangue: una scienza multidisciplinare. *Rapporti ISTISAN* 03/13: 2-8.
67. Toraldo DM, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: blood viscosity, blood coagulation abnormalities, and early atherosclerosis. *Lung* 2013; 191(1):1-7.

68. Cowen AQ, et al. Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherothrombosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26: 339-348.
69. Chin K, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972-1976.
70. Steiner S, et al. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. *Cardiology* 2005; 104: 92-96.
71. Tazbirek M, et al. Short-term continuous positive airway pressure therapy reverses the pathological influence of obstructive sleep apnea on blood rheology parameters. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 41: 241-249.
72. Dikmenoglu N, et al. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2006; 7: 255–261.
73. Sinnapah S, et al. Overweight explains the increased red blood cell aggregation in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012, in press.
74. Lavie L, et al. Biology of peripheral blood cells in obstructive sleep apnea – the tip of the iceberg. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 244-254.
75. Reinhart WH, et al. Blood viscosity and platelet function in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 27: 201-207.
76. Bor-Kucukatay M, et al. Modulation of density-fractionated RBC deformability by nitric oxide. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 33: 363–367.
77. Bor-Kucukatay M, et al. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1577–H1584.
78. Schulz R, et al. Decrease plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to cPAP therapy, *Thorax* 55 (2000), 1046-1051.

79. Del Ben M, et al. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 36.
80. Franco CM, et al. Obstructive sleep apnea severity correlates with cellular and plasma oxidative stress parameters and affective symptoms. *J Mol Neurosc* 2012; 47: 300-310.
81. Jiang G, et al. Changes and clinical implications of the level of serum NO and VEGF and HIF-2alpha in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2012; 26: 807-810.
82. Caimi G, et al. Nitric oxide metabolites and oxidative stress in mild essential hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 46: 321-325.
83. Hopps E, et al. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 72-77.
84. Caimi G, et al. Protein oxidation in mild essential hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012; 50: 193-195.
85. Caimi G, et al. Evaluation of nitric oxide metabolites in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2012; 6: 132-135.
86. Hopps E, et al. Protein oxidation in metabolic syndrome. *Clin Invest Med* 2013, 36: E1.
87. Hopps E, et al. Oxidative status in nondiabetic middle-aged subjects with metabolic syndrome: Preliminary data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23: e17-18.
88. Caimi G, et al. Protein oxidation in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2013; 7(1): 38-41.
89. Hopps E, et al. Behaviour of the total antioxidant status in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2014; 8: 166-169.

90. Giustarini D, et al. S-Glutathionylation: from redox regulation of protein functions to human diseases. *J Cell Mol Med* 2004; 8: 201-212.
91. Simiakakis M, et al. Lack of effect of sleep apnea on oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS One* 2012; 7: e39172.
92. Baysal E, et al. Serum paroxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 770-774.
93. Hira HS, et al. Serum uric acid and lactate levels among patients with obstructive sleep apnea: which is a better marker of hypoxiemia? *Ann Saudi Med* 2012; 32: 37-42.
94. Verhulst SL, et al. Sleep-disordered breathing and uric acid in overweight and obese children and adolescents. *Chest* 2007; 132: 76-80.
95. Cortuk M, et al. Aortic stiffness increases in proportion to the severity of apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Respir J* 2014, in press.
96. Querejeta Roca G, et al. Sleep apnea is associated with subclinical myocardial injury in the community. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1460-1465.
97. Marshall NS, et al. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause-mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study Cohort. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 355-362.
98. Lee JE, et al. Mortality of patients with obstructive sleep apnea in Korea. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 997-1002.

## INDICE

INTRODUZIONE.....	2
LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO (OSAS).....	3
OSAS E MALATTIE CARDIOVASCOLARI.....	6
OSAS E STRESS OSSIDATIVO.....	8
OSAS ED ALTERAZIONI EMOREOLOGICHE.....	12
SCOPO DELLO STUDIO.....	15
SOGGETTI.....	15
METODI.....	17
ANALISI STATISTICA.....	18
RISULTATI.....	18
DISCUSSIONE.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	39