

Atti del convegno

Incidentalità stradale, lavoro e salute

dal progetto SLeEP@SA al progetto OSH-RO@D

17 maggio 2023
Aula degli Organi Collegiali
Sapienza Università di Roma



ISBN 979-12-5963-221-0

Impaginazione/Plan.ed
www.plan-ed.it

Finito di stampare nel mese di febbraio 2024 presso Plan.ed – Roma

Publicazione realizzata nell'ambito del Bando BRIC 2018 finanziato dall'Inail ID 04 SLeP@SA - Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea: un'epidemia silenziosa, coordinato dal Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali di Sapienza Università di Roma.

ATTI DEL CONVEGNO

Incidentalità stradale, lavoro e salute: dal progetto SLeP@SA al progetto OSH-RO@D

17 MAGGIO 2023

Aula degli Organi Collegiali

Rettorato Sapienza Università di Roma

Piazzale Aldo Moro, 5 Roma

Convegno

**Incidentalità stradale, lavoro e salute:
dal progetto SLeP@SA al progetto OSH-RO@D**

A cura di

Agnese Martini, Emma Pietrafesa, Valeria Luzzi, Antonella Polimeni

Contributi di

Federica Altieri, Roberta Andreoli, Silvia Antonini, Paola Bellaviti Buttoni, Maria Grazia Berlangieri, Pia Baiocchi, Enrico Bleve, Matteo Bonzini, Marco Brunori, Olimpia Calò, Maria Elisabetta Cardini, Fiammetta Cipriani, Pierluigi Cocco, Anna Comotti, Luisa Cotticelli, Francesca De Filippis, Sara De Matteis, Mario De Stefani, Gabriele Di Carlo, Carlo Di Paolo, Lucio Gnessi, Mariana Guaragna, Michele Lai, Rosamaria Lecca, Valentina Leo, Danilo Lo Cane, Valeria Luzzi, Chiara Maccari, Giuseppe Magliulo, Beatrice Marasca, Stefania Mariani, Agnese Martini, Marta Mazur, Federico Meloni, Michele Miragoli, Giulio Montefusco, Susanna Morano, Ambra Nicolai, Federica Olmati, Annalisa Pace, Paolo Palange, Federico Pasqualotto, Daniela Pellegrino, Giuseppe Placanica, Emma Pietrafesa, Gabriele Piperno, Valentina Pirro, Antonella Polimeni, Monica Puligheddu, Simone Russo, Silvia Sabato, Rosario Statello, Alessia Steffanina, Corina Tomsa.

Cura editoriale

Donatella Vasselli

Dipartimento medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, Inail

Maria Grazia Berlangieri

Sapienza Università di Roma

SOMMARIO

- 11 **Premessa**
Antonella Polimeni

SESSIONE I

Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea: un'epidemia silenziosa I risultati del progetto SLEeP@SA

- 15 **La sicurezza stradale nella tutela della salute e sicurezza sul lavoro**
Agnese Martini
- 24 **Il progetto SLEeP@SA all'interno della collaborazione Inail-Sapienza**
Valeria Luzzi, Antonella Polimeni
- 32 **Metodologie e strumenti innovativi per la comunicazione
e la formazione sul rischio di incidentalità stradale, lavoro e OSAS**
Emma Pietrafesa, Agnese Martini
- 46 **OSAS e lavoro: focus sui conducenti professionali**
*Monica Puligheddu, Rosamaria Lecca, Paola Bellaviti Buttoni, Michele Lai,
Federico Meloni, Matteo Bonzini, Sara De Matteis, Pierluigi Cocco*
- 53 **Prevalenza di fattori di rischio OSA in conducenti
professionisti e loro confronto con sonnolenza diurna
e aumento dei tempi di reazione**
*Paola Bellaviti Buttoni, Mario De Stefani, Anna Comotti, Monica Puligheddu,
Pierluigi Cocco, Matteo Bonzini*
- 56 **OSAS: stress ossidativo e infiammazione e comorbidità cardiovascolare**
Roberta Andreoli, Michele Miragoli

SESSIONE II

Incidentalità stradale, lavoro e salute: cause antropiche e apnee ostruttive del sonno

- 67 La diagnosi multidisciplinare del paziente con apnee ostruttive del sonno: il ruolo dell'otorinolaringoiatra
Giuseppe Magliulo, Annalisa Pace
- 71 Obesità e apnee ostruttive del sonno: significato clinico della perdita di peso e impatto sulla salute pubblica
Stefania Mariani, Fiammetta Cipriani, Lucio Gnessi
- 78 Apnee ostruttive del sonno e rischio cardiovascolare
Silvia Antonini, Giulio Montefusco, Giuseppe Placanica
- 87 Sindrome da apnee ostruttive del sonno e diabete
Enrico Bleve, Susanna Morano
- 91 Diagnosi e terapia delle Sindromi apnoiche
Paolo Palange, Alessia Steffanina, Daniela Pellegrino, Pia Baiocchi, Ambra Nicolai, Olmati Federica, Silvia Sabato, Francesca De Filippis, Maria Elisabetta Cardini, Valentina Leo, Corina Tomsa, Olimpia Calò, Federico Pasqualotto, Danilo Lo Cane
- 99 Sperimentazione di uno strumento clinico-anamnestico per l'emersione del fenomeno OSAS
Carlo Di Paolo, Marco Brunori
- 106 Utilizzo di algoritmi predittivi per lo studio dell'OSAS
Simone Russo, Agnese Martini
- 116 Digital Health Communication: tecnologie digitali e storytelling nella creazione di percorsi informativi in medicina
Maria Grazia Berlangieri, Emma Pietrafesa

SESSIONE III

Sessione Poster. I risultati della ricerca scientifica nello studio osservazionale Sleep@SA

- 127 Interazione tra abitudine al fumo e OSAS
Gabriele Piperno, Luisa Cotticelli
- 135 Modulazione vagale e variabilità della frequenza cardiaca: potenziale strumento predittivo in pazienti con OSAS
Rosario Statello, Michele Miragoli

- 143 **OSAS, obesità e stress ossidativo: quale correlazione?**
Chiara Maccari, Roberta Andreoli
- 153 **Posizione della lingua di Friedman e parametri antropometrici in pazienti adulti con apnea ostruttiva del sonno: uno studio osservazionale**
Federica Altieri, Valentina Pirro
- 161 **Gravità dell'OSAS e parametri occlusali: uno studio prospettico tra soggetti adulti con comorbilità**
Mariana Guaragna, Beatrice Marasca
- 167 **Correlazioni dell'OSAS e della sonnolenza diurna con il rischio di incidenti automobilistici nella popolazione lavorativa adulta**
Marta Mazur, Gabriele Di Carlo

Premessa

Antonella Polimeni

Rettrice Università Sapienza

La Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) o OSAS è una patologia cronica con gravi implicazioni economiche e sociali, ad elevata prevalenza, spesso sotto-diagnosticata (i casi non diagnosticati nella popolazione generale risultano 40-70%) e quindi non trattata. In Italia non esistono dati di prevalenza basati sugli attuali criteri diagnostici-clinico-strumentali: stime non recenti parlano di circa 6 milioni di persone affette da OSAS (2 milioni con quadro conclamato), i casi non diagnosticati sarebbero pari a circa il 40-60%. Sebbene l'obesità sia il maggior fattore di rischio, l'OSAS è significativamente presente anche nei soggetti normopeso (1/3 circa dei casi). La patologia è inoltre una delle cause più frequenti di eccessiva sonnolenza diurna (EDS), fattore di rischio indipendente di incidenti stradali (22% degli incidenti annui) e sul lavoro e causa di ridotta performance lavorativa. Nelle fasi più conclamate della Sindrome si realizza una condizione di ipossipnea notturna che determina alterazioni cardiocircolatorie che possono condurre all'insorgenza di: ipertensione arteriosa, spesso farmaco resistente, aritmie cardiache sopraventricolari e ventricolari, cardiopatia ischemica cronica, ictus cerebri e alterazioni metaboliche (es. diabete mellito, dislipidemia e sindrome metabolica).

Sulla base di tali evidenze nasce il documento La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel sonno, approvato in conferenza Stato Regioni il 12 maggio 2016, al fine di proporre, attraverso un approccio multidisciplinare, una strategia finalizzata alla prevenzione ottimale dell'OSAS e al controllo delle sue comorbidità, suggerendo la necessità di promuovere azioni preventive in grado di ridurre i fattori di rischio associati (prevenzione primaria) e di realizzare una diagnosi precoce per consentire un tempestivo intervento terapeutico (pre-

venzione secondaria/terziaria) attraverso “sentinelle epidemiologiche” quali la figura dell’odontoiatra e del medico del lavoro.

Il Progetto BRIC Inail 2018 ID 04/2018 Sleep@SA

Il Progetto Bando di Ricerca in Collaborazione (BRIC) 2018 ID 04/2018, finanziato da Inail, dal titolo *Sleep@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea: un’epidemia silenziosa* nasce con l’obiettivo di migliorare il livello di conoscenza e di consapevolezza relativamente al possibile impatto delle apnee ostruttive del sonno sulla salute, sulla sicurezza e sul lavoro e di implementare e ottimizzare le politiche di tutela della salute e del benessere, con ricadute immediate sulla gestione della salute e sicurezza dei lavoratori in particolare in settori lavorativi a maggior rischio di incidentalità stradale e infortunistica lavorativa.

Obiettivi

- migliorare le conoscenze del fenomeno OSAS in particolare in lavoratori del settore dei trasporti;
- valutare e approfondire la relazione esistente tra l’OSAS e gli infortuni/errori/incidenti lavorativi in attività lavorative a maggior rischio;
- investigare il rapporto tra OSA e stress ossidativo e tra OSAS e comorbilità;
- sensibilizzare al problema OSA, alle sue complicanze e conseguenze, anche attraverso metodologie innovative di apprendimento.

In questo contesto si iscrive il rationale del Convegno che propone la condivisione dei risultati del progetto BRIC Inail 2018, di quanto emerso recentemente in questo settore nell’ambito di una discussione interattiva, multidisciplinare e strategica, delle prospettive di ricerca future finalizzate alla prevenzione ottimale dell’OSAS e delle sue comorbilità e del rischio di incidentalità stradale anche lavoro-correlata, con un focus specifico sui fattori antropici.

SESSIONE I

**Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive
Sleep Apnea: un'epidemia silenziosa
I risultati del progetto SLeEP@SA**

La sicurezza stradale nella tutela della salute e sicurezza sul lavoro

Agnese Martini

Dipartimento di medicina, epidemiologia,
igiene del lavoro e ambientale (Dimeila), Inail, Roma

ABSTRACT

L'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile riconosce che la sicurezza stradale è un prerequisito per garantire una vita sana, promuovere il benessere e rendere le città inclusive, sicure, resilienti e sostenibili. L'incidentalità stradale rappresenta infatti un importante problema di salute pubblica e di salute e sicurezza sul lavoro. I dati di letteratura mostrano che gli incidenti sul lavoro non sono nella quasi totalità fondamentalmente diversi nella loro struttura causale da qualsiasi altro tipo di incidente stradale. I fattori di rischio che hanno un'influenza particolare sulla sicurezza stradale lavoro-correlata sono: rete stradale, qualità della sicurezza, qualità della sicurezza del parco veicoli, eccesso di velocità, consumo di alcol e droghe illegali e uso di farmaci, stanchezza, pressione del tempo e distrazione. Le statistiche indicano genericamente come prima causa di incidente stradale la "distrazione", spesso frutto della stanchezza e della sonnolenza del guidatore. Infatti, tra le condizioni aggravanti il rischio di incidentalità stradale, i disturbi del sonno, quantitativi o qualitativi, quali ad esempio le apnee ostruttive del sonno, costituiscono un importante e sovente sottostimato fattore. In generale, il principale fattore di rischio dell'incidentalità è quindi il fattore umano, ed è fondamentale in questo senso l'apporto di varie discipline nelle aree della prevenzione a vari livelli per tendere alla Vision Zero: zero vittime e zero feriti anche sul lavoro.

KEYWORDS: *Incidentalità stradale; Infortunistica stradale; Salute e sicurezza sul lavoro; Sonno; Apnee ostruttive del sonno; Guida; Mobilità.*

1. I dati mondiali, europei e nazionali

1.1 Nel mondo

L'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile riconosce che la sicurezza stradale è un prerequisito per garantire una vita sana, promuovere il benessere e rendere le città inclusive, sicure, resilienti e sostenibili.

L'ultimo rapporto dell'OMS (Global status report on road safety 2018) riporta che nel 2016 i morti per incidente stradale sono stati oltre 1 milione e 300 mila. Gli infortuni stradali rappresentano l'otta-

va causa di morte per la popolazione e la prima causa di morte nella fascia di età 5-29 anni. Il maggior numero di vittime si riscontra nei pedoni, ciclisti e motociclisti, e l'incidentalità stradale è tre volte maggiore nei paesi a basso reddito rispetto a quelli ad alto reddito.

Il tasso di mortalità, definito come il numero di morti per 100.000 abitanti, risulta nel Report piuttosto stabile negli ultimi 15 anni, tra le 18 e le 19 vittime ogni 100.000 abitanti. Sebbene ciò suggerisca che il problema non stia peggiorando, il mondo è ben lungi dal raggiungere gli obiettivi previsti dall'Agenda 2030. Il dato suggerisce che, considerando il contesto globale, in cui assistiamo ad una crescita della popolazione mondiale e ad un rapido incremento della motorizzazione, gli sforzi profusi per migliorare la sicurezza delle strade hanno quanto meno mitigato questa situazione. Tuttavia, è evidente come si sia ben lontani dal raggiungere l'obiettivo, stabilito nel 2015 dall'ONU, di dimezzare il numero dei morti e feriti per incidenti stradali entro il 2020.

1.2 In Europa e in Italia

I dati europei e nazionali hanno mostrato come l'emergenza pandemica e le misure per contenerla hanno influenzato l'andamento dell'incidentalità stradale e della mobilità. Dagli ultimi dati sull'incidentalità stradale forniti dall'Istat-ACI in Italia, rispetto al 2020, gli incidenti e gli infortunati stradali nel 2021 sono diminuiti nei mesi di gennaio e febbraio e aumentati in misura consistente nel periodo marzo-giugno, per tornare a livelli molto vicini al periodo pre-pandemico nella seconda parte dell'anno. I dati ACI-ISTAT mostrano inoltre che in Italia la distribuzione degli incidenti stradali nell'arco della giornata conferma una struttura del fenomeno ormai ampiamente consolidata e strettamente correlata ai tempi di lavoro delle persone coinvolte, evidenziando come la componente lavorativa abbia un peso non indifferente nella incidentalità stradale.

In generale, la classifica generale dei tassi di mortalità dei Paesi non è cambiata in modo significativo rispetto al periodo pre-pandemico. La pandemia ha mostrato come il sistema sia vulnerabile a cambi improvvisi della mobilità. Infatti, se da un lato il periodo di lockdown ha contribuito a ridurre il numero degli incidenti sulle strade, dall'altro ha avuto come effetto collaterale quello di aumentare la velocità media su strada, di fatto incrementando il rischio di mortalità.

1.3 La mobilità nazionale

L'Osservatorio "Audimob" su stili e comportamenti di mobilità degli italiani, realizzato da Isfort, si basa su un'indagine campionaria annuale sulla mobilità della popolazione italiana tra 14 e 85 anni, attraverso interviste telefoniche (circa il 70% del totale, con metodo CATI) e via computer (circa il 30% del totale, con metodo CAWI); l'indagine è attualmente alimentata da 23 annualità, dal 2000 al 2021 (il 2022 è in corso di completamento). L'analisi dei dati sulla domanda di mobilità dei cittadini mostra che, in particolare nel primo semestre del 2022, la ripresa della domanda ha poi sperimentato una significativa accelerazione: quasi 100 milioni di spostamenti giornalieri (solo giorni feriali), un volume molto vicino alla soglia pre-pandemica. I dati mostrano che circa uno spostamento su tre è correlato al lavoro.

1.4 Dati di incidentalità stradale lavoro-correlata

Il Consiglio Europeo per la Sicurezza dei Trasporti (ETSC) afferma che l'uso delle strade è una parte necessaria e importante della nostra vita lavorativa. Ma si tratta di un'attività ordinaria che porta a un livello incredibilmente alto di lesioni e morte. Gli ultimi dati dell'ETSC stimano che in Europa 6 incidenti sul lavoro su 10 con esito mortale siano incidenti stradali, comprendendo sia gli incidenti durante la guida per lavoro sia gli incidenti in itinere.

Ottenere un quadro completo e dettagliato degli incidenti stradali correlati al lavoro nell'UE è molto impegnativo a causa di definizioni diverse di «infortunio stradale», varietà di fonti di dati, mancanza di collegamenti tra le varie fonti di dati e sottostima del fenomeno. Francia, Svizzera, Spagna, Italia, Irlanda e Germania hanno ottenuto i risultati migliori nella raccolta dei dati e nella segnalazione dei decessi correlati al lavoro rispetto agli altri Paesi Europei.

L'Inail ha partecipato allo studio promosso dal Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti sugli infortuni sul lavoro con mezzo di trasporto coinvolto. Nel 2021 le denunce di infortunio stradale risultano in calo del 20% rispetto al triennio 2017-2019. Nel 2021 gli infortuni sul lavoro avvenuti con il coinvolgimento di un mezzo di trasporto sono stati 74.940, in calo del 20% rispetto al triennio 2017-2019 e in sensibile aumento rispetto al 2020 (+25,6%), fortemente condizionato dall'effetto Covid-19. I dati provvisori relativi ai primi otto mesi del 2022, caratterizzati da dinamiche economiche positive rispetto all'anno precedente, registrano tre quarti degli infortuni stradali come avvenuti in itinere, nel tragitto di andata e ritorno

tra la casa e il luogo di lavoro e, rispetto allo stesso periodo del 2021, l'aumento delle denunce, che resta comunque inferiore a quanto rilevato nel periodo ante-pandemia.

2. Eziologia degli infortuni e incidenti stradali

I dati di letteratura mostrano che gli incidenti sul lavoro (esclusi gli incidenti stradali di emergenza) in massima parte non sono fondamentalmente diversi, nella loro struttura causale, da qualsiasi altro tipo di incidente stradale. Tuttavia, i seguenti fattori di rischio hanno un'influenza particolare sulla sicurezza stradale correlata al lavoro: rete stradale, qualità della sicurezza, qualità della sicurezza del parco veicoli, eccesso di velocità, consumo di alcol e droghe illegali e uso di farmaci, stanchezza, pressione del tempo e distrazione.

Come indicato infatti dal Piano Nazionale Prevenzione 2020-2025, gli incidenti stradali sono favoriti da alcuni determinanti legati alla persona, quali l'età, le condizioni di salute, l'assunzione di farmaci compromettenti l'attenzione, l'uso di sostanze, l'equilibrio e i riflessi. Nello specifico, alcuni fattori di rischio sono riconducibili a stili di vita che comportano consumo rischioso e dannoso di alcol e consumo di sostanze psicotrope. Inoltre, bisogna considerare anche alcuni comportamenti alla guida errati (es. mancato rispetto della precedenza, la velocità troppo elevata, utilizzo dei cellulari ecc.) e altri determinanti attribuibili alla sicurezza delle strade e alla sicurezza dei veicoli.

Uno studio del 2016 della National Highway Transportation Safety Administration (NHTSA) ha rilevato che l'errore umano rappresenta tra il 94% e il 96% di tutti gli incidenti automobilistici. Diversi altri studi hanno prodotto risultati simili e ogni studio di cui siamo a conoscenza mostra che la percentuale di incidenti automobilistici causati da errori umani è almeno del 90%.

3. Sonno, guida, salute e sicurezza

La sonnolenza alla guida è ancora sottostimata come fattore determinante degli incidenti stradali. Le statistiche indicano genericamente come prima causa di incidente stradale la "distrazione", spesso frutto proprio della stanchezza e della sonnolenza del guidatore.

Quest'ultima quasi mai viene presa in esame di per sé come “causa”, messa in ombra da fattori più evidenti e misurabili (velocità eccessiva, situazione meteo, condizioni del veicolo, etc.).

Il problema della sonnolenza diurna interessa oggi diffusamente una grande parte della popolazione, indipendentemente da età e strato sociale; le motivazioni di ciò vanno dalle abitudini di vita che tendono, da qualche tempo, ad incrementare per alcuni lo svolgimento di attività ludiche (movida) e, di conseguenza, per altri, attività lavorative nelle ore notturne.

A quanto detto si aggiungono le diverse patologie del sonno che lo rendono insufficiente per qualità e durata e che creano quindi i presupposti per una cattiva qualità della veglia diurna. La sonnolenza è considerata uno dei fattori più importanti che contribuiscono agli incidenti stradali. Infatti, nell'ultimo decennio, è stato riferito che circa la metà dei conducenti adulti afferma di aver guidato mentre era assonnato ed è stato stimato che circa il 9-20% di tutti gli incidenti automobilistici è correlato alla sonnolenza e stanchezza.

La sonnolenza è solitamente causata da una qualità e/o quantità di sonno insufficiente e inadeguata. Rappresenta un'esperienza comune quella in cui si avverte che dopo una notte di sonno frammentato, la sensazione di sonnolenza e la voglia di andare a dormire il giorno successivo aumentano. Guidare dopo un periodo di privazione totale del sonno non solo induce un aumento della sonnolenza e dell'affaticamento, ma compromette anche le prestazioni di guida. Questi effetti sembrano essere presenti anche dopo una sola notte di privazione parziale o totale di sonno.

La sonnolenza dipende anche da fattori circadiani. In effetti, la sonnolenza e la vigilanza variano nel corso delle 24 ore, mostrando un calo critico e un marcato aumento della tendenza ad addormentarsi tra le 13:00 e le 16:00 e tra le 04:00 e le 06:00. È interessante notare che queste finestre temporali si sovrappongono ai due picchi di frequenza relativi agli incidenti automobilistici (ovvero il rapporto tra il numero di incidenti e il volume del traffico).

4. La Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno

Tra le condizioni aggravanti il rischio infortunistico, i disturbi del sonno, quantitativi o qualitativi, costituiscono un importante e sovente sottostimato fattore. Tra questi ultimi la Sindrome delle Apnee Ostrut-

tive (OSAS) è per diffusione e potenziali conseguenze, la più rilevante e la causa medica più frequente (Costa et al., 2017). OSAS si presenta in circa il 9% dei conducenti di mezzi terrestri e risulta sicuramente sottostimata e sottotrattata (Cristaudo et al., 2014). Essa è infatti associata a sonnolenza diurna, ritardo nei riflessi, rischio infortunistico generico e a conseguenze a lungo termine anche gravi, quali disturbi cardiovascolari, metabolici e neurologici. Evidenti risultano anche gli effetti che l'OSAS produce sulla performance lavorativa: riduzione delle abilità lavorative, ridotta produttività al lavoro, maggior assenteismo, cambi permanenti di mansione lavorativa, inabilità al lavoro, pensionamento precoce, difficoltà nei rapporti interpersonali.

Vi è una scarsità di dati pubblicati sulla prevalenza globale dell'apnea ostruttiva del sonno, gli studi di prevalenza stimano che quasi 1 miliardo di adulti di età compresa tra 30 e 69 anni in tutto il mondo potrebbe soffrire di apnea ostruttiva del sonno e il numero di persone con apnea ostruttiva del sonno da moderata a grave, per le quali il trattamento è generalmente raccomandato, è stimato a quasi 425 milioni.

L'OSAS è quindi una patologia frequente nella popolazione generale, gli uomini sono più colpiti delle donne perché l'obesità degli uomini è più concentrata nella regione dell'addome al contrario di quanto avviene nelle donne. Gli uomini sono più predisposti allo sviluppo di apnee del sonno: l'obesità spinge in posizione supina il diaframma verso il capo, riduce lo spazio all'interno del torace schiacciando i polmoni e riduce ancora la trazione sulle vie aeree superiori, cosa che invece avviene in posizione eretta (ha un effetto di stabilizzazione e irrigidimento delle vie aeree).

5. Fondamenti di sicurezza stradale e cambiamenti della mobilità: impatto sul lavoro

Il Piano Nazionale Sicurezza Stradale (PNSS), in accordo con la legge 144 del 17 maggio 1999, consiste in un sistema articolato di indirizzi, misure e strumenti tesi a migliorare i livelli di sicurezza della mobilità da parte di enti proprietari e gestori, di interventi infrastrutturali, di misure di prevenzione e controllo, di dispositivi normativi e organizzativi, finalizzati al miglioramento della sicurezza secondo gli obiettivi comunitari. La strategia e le azioni descritte nel Piano illustrano in dettaglio come, per realizzare tale approccio, sia necessario avere una visione olistica del problema della sicurezza stradale, guardan-

do simultaneamente agli aspetti connessi alla qualità dei mezzi di trasporto, alla qualità delle infrastrutture, alla qualità dei comportamenti degli attori istituzionali e degli utenti del sistema stradale, e tenendo presente anche le problematiche che inducono questi ultimi, specialmente i conducenti dei mezzi di trasporto, a sottostimare i rischi e, talvolta, ad adottare stili di guida molto insicuri per sé e per gli altri.

L'approccio al Piano è quello suggerito a livello internazionale, basato sul cosiddetto Safe System. Il Safe System rappresenta un cambiamento importante rispetto all'approccio seguito nel passato, in quanto ribalta la visione fatalistica secondo cui gli incidenti stradali sono il prezzo da pagare per garantire la mobilità e si prefigge l'obiettivo di eliminare le vittime di incidenti stradali e lesioni gravi a lungo termine, con obiettivi intermedi da definire negli anni. La sicurezza stradale deve essere considerata una scienza, da affrontare con metodologie e strumenti di tipo scientifico, in cui, senza trascurare l'importanza dell'ambito tecnico, la pianificazione degli interventi viene fatta con metodo evidence-based. Il principale fattore di rischio nell'incidentalità è proprio il fattore umano, ed è fondamentale in questo senso l'apporto che le varie discipline potranno fornire nelle ampie aree della prevenzione ai vari livelli: l'errore umano contribuisce al 90% degli incidenti stradali. Il Safe System funge da quadro unificante per le politiche e i piani di sicurezza stradale che ogni Stato membro delle Nazioni Unite è chiamato a predisporre e si basa su quattro principi guida: a) i guidatori commettono errori che possono portare a incidenti; b) il corpo umano ha una capacità fisica limitata per tollerare le azioni di impatto senza subire danni; c) esiste una responsabilità condivisa tra coloro che progettano, costruiscono, gestiscono e utilizzano il sistema stradale nelle sue componenti (uomo, infrastruttura, veicolo) nel prevenire incidenti che provocano lesioni gravi o morte; d) tutte le parti del sistema devono essere rafforzate per moltiplicare i loro effetti in una visione olistica, in modo tale che, se una parte si guasta o fallisce, gli utenti della strada siano comunque protetti. Tali principi sono essenziali per pianificare azioni di sicurezza stradale anche in ambito lavorativo, in particolare a seguito del rafforzamento della figura del Mobility manager aziendale inserita tra le figure della prevenzione nei luoghi di lavoro insieme agli altri attori impegnati nella tutela della salute e sicurezza dei lavoratori. La mobilità è cambiata e ci sono nuove sfide che devono essere affrontate anche nella mobilità aziendale (share mobility, micromobilità, e-commerce e smart working). Solo azioni integrate tra le varie figure della prevenzione, dal datore di lavoro al lavoratore

attraverso l'apporto di figure specializzate e competenti quali quelle del mobility manager e del medico competente renderanno possibile il binomio sicurezza e sostenibilità per la mobilità del futuro anche sul lavoro.

Conclusioni

I dati fanno dunque prevedere per il futuro una crescita del trasporto merci su strada, con particolare riferimento alla distribuzione delle merci in ambito urbano. Questo richiederà sia un'attenta azione di pianificazione e gestione generale della mobilità, per far sì che quote sempre maggiori di traffico vengano spostate dalla strada a modi più sicuri, sia una forte attenzione ai fattori di rischio stradale per le categorie di veicoli coinvolte. La strada rappresenta il “luogo di lavoro” oggi maggiormente a rischio. L'attuale momento storico-legislativo appare particolarmente favorevole per sfruttare le professionalità disponibili, quale quella del medico competente e nuovi canali di informazione, sensibilizzazione e qualificazione, per gestire il tema della sicurezza stradale quale tema inerente alla sicurezza sul lavoro, in particolare in considerazione della diffusione crescente del lavoro a forte mobilità sul territorio.

Bibliografia

- ACI-Istat “Incidenti stradali Anno 2022”. Disponibile:
EU Road Safety Policy Framework 2021-2030 – Next steps towards “Vision Zero”. Disponibile: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d7ee4b58-4bc5-11ea-8aa5-01aa75ed71a1>
- European Road Safety Observatory, Facts and Figures – Seniors, 2020. https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/default/files/facts_figures_seniors_final_20210323.pdf
- European Road Safety Observatory. (2019). European Commission. Work-related Road Safety, Summary. Disponibile: https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/ersosynthesis2018-workrelatedroadsafety-summary.pdf
- European Automobile Manufacturers Association. Road safety: safe vehicles, safe drivers, safe roads. 2019. Disponibile: https://www.roadsafetyfacts.eu/themes/ACEA-Road-Safety-Facts/img/ACEA_Road_Safety.pdf

- Eurostat. 2013. European Commission. European Statistics on Accidents at Work (ESAW). Luxembourg: Publications Office of the European Union. Disponibile: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926181/KS-RA-12-102-EN.PDF.pdf/56cd35ba-1e8a-4af3-9f9a-b3c47611f-f1c?t=1414782641000>
- Eurostat. 2021. Glossary: Accident at work. Disponibile: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Glossary:Accident_at_work
- ISFORT, “19° Rapporto sulla mobilità degli italiani”, 2022. <https://www.isfort.it/2023/11/21/presentazione-del-20-rapporto-audimob/>
- Istat. 2021. Incidenti Stradali. Stima preliminare. Gennaio-settembre 2020. Disponibile: https://www.istat.it/it/files//2020/12/REPORT_STIMA-PRE-LIMINARE-INCIDENTI-STRADALI_2020.pdf
- Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (Inail), Consulenza Statistico Attuariale. 2020. Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti (MIT). Statistiche sulla incidentalità nei trasporti stradali, anche con riferimento alla tipologia di strada. Infortuni sul lavoro con mezzo di trasporto coinvolto denunciati all'Inail. Disponibile: <https://www.mit.gov.it/node/14702>
- Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. Disponibile: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf
- Organizzazione Nazioni Unite. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. Disponibile: <https://sustainabledevelopment.un.org/content/documents/21252030%20Agenda%20for%20Sustainable%20Development%20web.pdf>
- Piano Nazionale Sicurezza Stradale 2030, Ministero delle Infrastrutture e della Mobilità Sostenibili. Disponibile: <https://www.mit.gov.it/node/15908>
- Sustainable and Smart Mobility Strategy – putting European transport on track for the future. Disponibile: <https://ec.europa.eu/transport/sites/default/files/legislation/com20200789.pdf>
- World Health Organization (WHO). 2008. Global Burden of Disease, Update 2004. Geneve. Available https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
- World Health Organization (WHO). 2008. World Health Statistics. Geneve. 2008. Disponibile: <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>
- World Health Organization. (WHO). 2021. Global status report on road safety 2020. Geneve. Disponibile: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44122/9789241563840_eng.pdf?sequence=1

Il progetto SLEEP@SA all'interno della collaborazione Inail-Sapienza

Valeria Luzzi, Antonella Polimeni

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali
Sapienza Università di Roma, Roma

ABSTRACT

La Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS) rappresenta un grave e crescente problema sanitario, sociale ed economico con una prevalenza superiore al 20% sia per il sesso maschile che per quello femminile. Il progetto BRIC INAIL "Sleep@SA – Salute sul Lavoro e prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea. Un'epidemia silenziosa" nasce con lo scopo di attuare protocolli specifici di salute pubblica e medicina del lavoro mirati alla prevenzione della salute generale ed orale nell'ambito delle apnee ostruttive del sonno in età adulta. L'obiettivo principale del progetto è stato la valutazione delle apnee ostruttive del sonno nei lavoratori maggiormente a rischio di incidentalità stradale e di infortuni lavorativi quali, ad esempio, i lavoratori del settore trasporti. In questo articolo vengono descritte le varie attività programmate e le fasi operative del progetto nell'ambito degli obiettivi dello studio.

KEYWORDS: *Sindrome delle apnee ostruttive del sonno; SLeep@SA; Bando di ricerca in collaborazione Inail; Salute e sicurezza sul lavoro; Salute pubblica.*

1. Introduzione

L'OSAS è una sindrome multidisciplinare in ragione della sua cronicità e delle comorbidità associate. Le ripercussioni della mancata diagnosi e del mancato trattamento di questa sindrome determinano sul piano sanitario e sociale un diretto aumento della morbilità e mortalità della popolazione affetta, un aumento dei costi sanitari dovuti sia al trattamento delle comorbidità cardiovascolari e metaboliche, sia all'elevato rischio di complicanze perioperatorie cui i soggetti OSAS sono esposti, una perdita di produttività imputabile ad un aumento delle giornate di assenza dal lavoro e ad una ridotta performance lavorativa, nonché un maggior rischio di incidenti stradali ed infortuni sul lavoro. Il piano d'azione globale per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili 2013-2020 dell'OMS sottolinea come le malattie croniche, quali le malattie cardiovascolari e il diabete, rap-

presentano un grave problema di sanità pubblica, che richiede l'applicazione di azioni di prevenzione e cura e interventi per la prevenzione ed il controllo delle malattie non trasmissibili. In quest'ottica si inquadra anche l'OSAS che rappresenta un grave e crescente problema sanitario, sociale ed economico con una prevalenza superiore al 20% sia per il sesso maschile che per quello femminile. L'incremento della prevalenza dell'OSAS registrato negli ultimi anni è associato ad un incremento delle comorbidità. Tuttavia, circa il 75-80% dei casi resta ancora non diagnosticato e rappresenta la parte sommersa di un iceberg. L'interessante studio HypnoLaus, condotto su una numerosa popolazione svizzera, esamina la prevalenza dell'OSAS in relazione al sesso e in correlazione ai principali fattori di rischio predisponenti quali obesità, età, sesso, etnia, ipertensione, diabete e sindromi metaboliche. Esso rileva una prevalenza dei disturbi respiratori del sonno moderati e severi pari a 23,4% nelle donne, e 49,7% negli uomini, con prevalenze di ipopnea pari al 75% e apnee ostruttive pari al 19%, con differenze statisticamente significative tra uomini e donne e tra fasce di età, ovvero tra 40 e 60 anni e maggiore di 60 anni. Così come riportato nell'ambito dei dati espressi nella tavola rotonda AIPO del novembre 2016, il rischio di sviluppare l'OSAS nei soggetti affetti da obesità è pari al 55-80%, nei soggetti affetti da ipertensione 65-83% e nei soggetti affetti da insufficienza renale pari a 31-44%. Alla luce di ciò è possibile, pertanto, definire l'OSAS una sindrome multidisciplinare in ragione della sua cronicità e delle comorbidità associate. Sempre in base al piano d'azione globale dell'OMS, è possibile ridurre in maniera considerevole il carico delle malattie non trasmissibili se vengono applicate in maniera efficace e bilanciata azioni di prevenzione e cura e interventi per la loro prevenzione e controllo.

Solo attraverso la conoscenza dei fattori di rischio dell'OSAS, quali obesità, diabete, ipertensione e sindromi metaboliche, è possibile stilare nuovi algoritmi e strumenti epidemiologici clinico anamnestici che consentano il riconoscimento di segni e sintomi precoci della malattia. In quest'ottica nasce il progetto Bando di Ricerca in Collaborazione (BRIC) Inail 2018 "SLeeP@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea: un'epidemia silenziosa" (www.sleeposas.it) con lo scopo di attuare protocolli specifici di salute pubblica applicati alla medicina del lavoro e mirati alla prevenzione della malattia. Il progetto di ricerca SLeeP@SA nasce come studio osservazionale prospettico, avente come obiettivo principale la ricerca della distribuzione e prevalenza dell'OSAS nella popolazione adul-

ta generale e nella popolazione lavorativa a rischio di incidentalità e di infortuni. Infatti, solo la conoscenza del fenomeno OSAS, della sua prevalenza e dell'impatto sui lavoratori del settore dei trasporti consente di stilare protocolli di prevenzione e diagnosi precoce.

2. Materiali e metodi

Il progetto prende avvio con la predisposizione degli atti formali rappresentati dalla convenzione tra “La Sapienza” Università di Roma – Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali (Destinatario del Progetto BRIC Inail 2018 – ID 04) e Inail (16 aprile 2019) e dalla trasmissione e comunicazione dell'inizio delle attività del progetto (30 aprile 2019). Le unità operative coinvolte sono state l'Unità Operativa 1 (UO1), “La Sapienza” Università di Roma, Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali, designata come centro di coordinamento, l'Unità Operativa 2 (UO2), Università di Cagliari – Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, l'Unità Operativa 3 (UO3), IDI-IRCCS/Policlinico Tor Vergata – Dipartimento Emergenza e Accettazione UOC Malattie dell'Apparato Respiratorio e l'Unità Operativa 4 (UO4), interna all'Inail – Dipartimento Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e ambientale .

Gli obiettivi primari dello studio sono stati la ricerca della prevalenza dell'OSAS nella popolazione generale e nella popolazione lavorativa a rischio di incidentalità e di infortuni, mentre gli obiettivi specifici riguardavano l'elaborazione dello strumento clinico-anamnestico in grado di rilevare il sospetto dell'OSAS, il miglioramento delle conoscenze su OSAS e comorbidità correlate con le patologie cardiovascolari, la valutazione del legame fra stress ossidativo, infiammazione e OSAS e l'elaborazione di un protocollo di sorveglianza sanitaria per i lavoratori fino alla divulgazione dei risultati e alla sensibilizzazione al problema OSAS attraverso metodologie innovative.

La UO1, designata quale centro di coordinamento del progetto, era rappresentata dal Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali di Sapienza Università di Roma e veniva coinvolta nelle attività finalizzate al raggiungimento dell'obiettivo generale e degli obiettivi specifici, in collaborazione con il Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive.

Il progetto ha preso avvio con la predisposizione degli atti formali che hanno visto l'attuazione della convenzione tra Sapienza

Università di Roma, nel Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali e Inail, e la trasmissione e comunicazione dell'inizio delle attività del progetto. In seguito alla programmazione della prima riunione operativa in collaborazione con il Dipartimento di medicina, epidemiologia ed igiene del lavoro e ambientale si è avviata la Conferenza Nazionale sulla Sindrome delle Apnee Ostruttive del sonno nel settembre del 2019 che ha proposto una lettura interdisciplinare del fenomeno quale momento di scambio metodologico tra le varie discipline. Il confronto multidisciplinare metteva in evidenza la mancata diagnosi dell'OSAS quale epidemia silenziosa, le ricadute socio-sanitarie della sindrome e l'importanza di interventi di prevenzione primaria e secondaria.

Nell'ambito delle attività programmate del progetto si sono succedute rispettivamente la stesura del protocollo clinico, la definizione del disegno dello studio, la definizione della popolazione oggetto di studio nonché i criteri di inclusione, la dimensione del campione e i metodi statistici, il reclutamento dei soggetti provenienti dai centri specifici di riferimento per presenza di fattori di rischio (endocrinologia, otorinolaringoiatria, cardiologia, centro obesità dell'Azienda Policlinico Umberto I) nonché di pazienti indirizzati verso il percorso ipnologico su indicazione del medico curante.

Il disegno della ricerca è stato quello di progettare uno studio osservazionale prospettico con arruolamento di un campione avente come criteri di inclusione l'età lavorativa (18 e 65 anni), almeno un fattore di rischio tra ipertensione arteriosa da almeno 1 anno, obesità ($BMI > 30$), diabete o sindrome metabolica e la firma del consenso informato. Considerando una prevalenza del 14%, una precisione assoluta del 3% e un errore α del 5%, era richiesto l'arruolamento di un totale di 514 soggetti. È stata effettuata un'analisi di regressione logistica multivariata per valutare i determinanti maggiormente associati con la categoria dei lavoratori.

Ottenuta l'approvazione del Comitato Etico dell'Azienda Policlinico "Umberto I", ha avuto inizio l'attività di reclutamento del campione associata ad una fase preliminare di pre-test finalizzata a sua volta a valutare la fruibilità dello strumento anamnestico. Questa fase includeva la valutazione del flusso di attività di somministrazione del questionario e la revisione dello strumento clinico-anamnestico nella ridefinizione del codice identificativo, classificazione delle attività lavorative, ridefinizione dell'item sulla familiarità riferita, mi-

glioramento della griglia relativa al test di Epworth e miglioramento della codifica relativa agli aspetti clinici odontoiatrici.

In seguito al pre-test è stato creato un Manuale guida per gli operatori clinici con istruzioni dettagliate per la corretta compilazione del questionario, con la finalità precipua di uniformare la raccolta dei dati nell'ambito di tutte le Unità partecipanti al progetto e di quelle in collaborazione, tenendo anche conto delle singole competenze specialistiche; contestualmente è stata elaborata una Guida per il paziente destinata ad orientarlo nella segnalazione di una singola e unica risposta.

L'attività del progetto nel periodo compreso tra aprile 2021 a novembre 2022 ha impegnato tutto il gruppo di ricerca nel reclutamento del campione nell'ambito dell'Unità Operativa 1, laddove il Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali della "Sapienza" Università di Roma ha collaborato con una rete interna di unità dell'Azienda Policlinico "Umberto I".

L'attività di reclutamento si è svolta in due fasi:

Fase I

- Somministrazione del questionario clinico anamnestico teso anche ad approfondire la storia lavorativa del soggetto;
- Visita medica nell'ambito della sorveglianza sanitaria, con valutazione dei dati antropometrici e valutazione delle prime vie aeree (classificazione Mallampati);
- Screening poligrafico notturno qualora necessario;

Fase II

- Monitoraggio con holter ECG (valutazione elettrocardiografica e classificazione delle aritmie);
- Monitoraggio pressorio con holter (valutazione media sistolica e diastolici, diurna e notturna, dipping, variabilità pressoria, morning surge, carico pressorio, indici di rigidità arteriosa);
- Valutazione di indicatori di rischio cardiovascolare nelle urine (L-arginina, ADMA sierica/plasmatica e urinaria, creatinina).

A tutti i soggetti reclutati è stato somministrato lo strumento clinico anamnestico suddiviso in 3 sezioni. La prima sezione includeva dati anagrafici e dati relativi all'infortunistica; la seconda sezione era dedicata alla valutazione del sonno mediante il test di Epworth e il test di Berlino; la terza sezione consisteva in una raccolta di dati anamnestici sulle comorbidità e in un esame odontoiatrico a cui era associata una valutazione otorinolaringoiatrica basata sul test di Fridman.

Contestualmente tutti i soggetti sono stati sottoposti ad esame polisonnografico per due notti consecutive.

3. Risultati

Nonostante le difficoltà operative e organizzative dovute al periodo pandemico da Covid-19, al termine del progetto sono risultati reclutati un numero complessivo di 429 soggetti. L'età media del campione era di 54,9 anni (DS=11,9 anni). Dei 429 soggetti, 258 erano uomini (60,1%) e 171 erano donne (39,9%). La distribuzione della classificazione OSAS nel campione è stata: a) assenza di OSAS in 92 soggetti (22,0%); b) OSAS lieve in 100 soggetti (23,9%); c) OSAS moderato in 94 soggetti (22,4%); d) OSAS severo in 133 soggetti (31,7%). Le patologie pregresse riferite dal campione intervistato mostravano la seguente distribuzione: ipertensione arteriosa 208 soggetti (48,5%); infarto del miocardio 13 soggetti (3,0%); fibrillazione atriale 22 soggetti (5,1%); scompenso cardiaco cronico 5 soggetti (1,2%); diabete mellito 55 soggetti (12,8%); ipertiroidismo 6 soggetti (1,4%); ipercolesterolemia 143 soggetti (33,3%); ipertrigliceridemia 78 soggetti (18,2%); iperuricemia 27 soggetti (6,3%); reflusso gastroesofageo 148 soggetti (34,5%); ernia iatale 56 soggetti (13,1%); rinosinusite 60 soggetti (14,0%); rinite allergica/non allergica 70 soggetti (16,3%); asma 27 soggetti (6,3%); bronchite cronica/enfisema/bronco-pneumopatia cronica ostruttiva 25 soggetti (5,8%); ansia 69 soggetti (16,1%); depressione 55 soggetti (12,8%); varici agli arti inferiori 30 soggetti (7,0%); bruxismo 89 soggetti (20,7%); glaucoma 9 soggetti (2,1%); pregresso TIA/Ictus 9 soggetti (2,1%); pregressa embolia polmonare 1 soggetto (0,2%).

Nell'ambito del progetto è stata anche condotta un'attività di ricerca che ha portato alla realizzazione di tre prodotti scientifici: una meta-analisi sulle correlazioni tra l'OSAS e il rischio di incidentalità stradale, con particolare attenzione alle differenze di genere (Luzzi 2022a), uno studio sulle correlazioni tra severità dell'OSAS e parametri occlusali (Luzzi 2022b) e uno studio sulla classificazione di Friedman della posizione della lingua associata a parametri antropometrici in pazienti con OSAS. Inoltre è stata prodotta una monografia a carattere divulgativo che esamina gli aspetti interdisciplinari del fenomeno OSAS.

4. Conclusioni

La distribuzione della gravità dell'OSAS nel campione mette in evidenza l'importanza di attuare protocolli di prevenzione basati sul trattamento delle comorbidity quali fattori di rischio dell'OSAS.

Bibliografia

- AIPO Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. (2016). Apnee ostruttive durante il sonno e risvolti economico sociali. Roma, 8 novembre 2016. <https://www.aiponet.it/news/104-ufficio-stampa/1490-sindrome-delle-apnee-ostruttive-del-sonno-aipo-incontra-le-istituzioni.html>
- Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P., et al. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(4), 310-318.
- Hillman DR, Murphy AS, Pezzullo L. The economic cost of sleep disorders. *Sleep.* 2006; 29(3), 299-305.
- Jennum P, Ibsen R, Kjellberg J. Social consequences of sleep disordered breathing on patients and their partners: a controlled national study. *Eur Respir J.* 2014; 43(1), 134-44.
- Luzzi V, Mazur M, Guaragna M, Di Carlo G, Cotticelli L, Magliulo G, Marasca B, Pirro V, Di Giorgio G, Ndokaj A, Pasqualetti P, Simonelli I, Martini A, Pietrafesa E, Polimeni A. Correlations of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Daytime Sleepiness with the Risk of Car Accidents in Adult Working Population: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Gender-Based Approach. *J Clin Med.* 2022;11(14):3971.
- Luzzi V, Altieri F, Di Carlo G, Guaragna M, Pirro V, Marasca B, Cotticelli L, Mazur M, Di Giacomo P, Di Paolo C, Brunori M, Piperno G, Magliulo G, Martini A, Pietrafesa E, Polimeni A. OSAS Severity and Occlusal Parameters: A Prospective Study among Adult Subjects with Comorbidities. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(9):5517.
- Luzzi V, Altieri F, Guaragna M, Pirro V, Marasca B, Cotticelli L, Mazur M, Di Carlo G, Di Giacomo P, Di Paolo C, Brunori M, Ierardo G, Piperno G, Magliulo G, Pace A, Iannella G, Palange P, Martini A, Pietrafesa E, Polimeni A. Friedman Tongue Position and the Anthropometric Parameters in Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea: An Observational Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 13;20(4):3255.
- Martini A, Pietrafesa E, Luzzi V, Guaragna M, Polimeni A. La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno – Una lettura interdisciplinare del fenomeno. Aracne Editrice, Roma. 2022; ISBN 979-12-5994-547-1.
- Ministero della Salute – Segretariato generale Ufficio III ex DCOM. Linee guida nazionali per la prevenzione ed il trattamento odontoiatrico del russamento e della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in età evolutiva. Allegato al parere del Consiglio Superiore di Sanità – Sezione III 15 marzo 2016. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2484_allegato.pdf

- Namen AM, Chatterjee A, Huang KE, Feldman SR, Haponik EF. Recognition of Sleep Apnea Is Increasing. Analysis of Trends in Two Large, Representative Databases of Outpatient Practice. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(11):2027-2034.
- Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(9):1006-14.
- Robb G, Sultana S, Ameratunga S, Jackson R. A systematic review of epidemiological studies investigating risk factors for work-related road traffic crashes and injuries. *Inj Prev.* 2008; 14(1):51-8.
- Ward KL, Hillman DR, James A, Bremner AP, Simpson L, Cooper MN, Palmer LJ, Fedson AC, Mukherjee S. Excessive daytime sleepiness increases the risk of motor vehicle crash in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2013; 9(10):1013-21.
- WHO – World Health Organization. (2013). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. ISBN 978-92-4-150623-6. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf

Metodologie e strumenti innovativi per la comunicazione e la formazione sul rischio di incidentalità stradale, lavoro e OSAS

Emma Pietrafesa, Agnese Martini

Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del lavoro e ambientale, Inail

ABSTRACT

In base ai dati diffusi dall'European Transport Safety Council gli incidenti stradali lavoro-correlati costituiscono oltre il 40% di tutti gli infortuni mortali sul lavoro. Il 90% di tutti gli incidenti stradali è legato ad errori umani e/o ad alterazioni del "macrofattore uomo" all'interno del sistema guida (ambiente-veicolo-uomo). La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA) rappresenta la prima causa medica di Eccessiva Sonnolenza Diurna (ESD), condizione che espone i soggetti a un rischio di incidenti stradali fino a 5 volte superiore e a quello di infortuni lavorativi doppio rispetto agli individui sani. L'OSA è inoltre associata a numerose malattie croniche, aumentato rischio di mortalità, ridotta qualità della vita, aumentato ricorso a cure sanitarie ed alterazioni delle performance cognitive. L'uso diffuso delle ICT e dei dispositivi di connessione hanno impattato in modo rilevante sui modelli di comunicazione e apprendimento: make, do it by yourself, share, sono le parole chiave della cultura digitale contemporanea. Le strutture della conoscenza, mutate dalla tecnologia, hanno acquisito una vocazione esperienziale che influenza e modifica le strutture cognitive ed emotive, unitamente agli aspetti relazionali, evidenziando nuove opportunità di sviluppo di metodologie innovative per l'informazione e formazione. Negli ultimi anni laboratori, strumenti e percorsi formativi digitali, attraverso la sperimentazione di nuovi linguaggi, strategie di comunicazione e architetture di apprendimento, stanno emergendo sempre più come possibili prodotti e format innovativi efficaci per promuovere la salute e sicurezza e il benessere dei lavoratori.

KEYWORDS: Tecnologie digitali; Sindrome delle apnee ostruttive del sonno; SLeeP@SA; Comunicazione; Formazione.

1. Introduzione

Gli incidenti stradali rappresentano una delle principali cause di infortuni lavorativi, invalidità permanenti e perdite di vite umane. L'agenda 2030, approvata nel settembre 2015 dalle Nazioni Unite, con i 17 Obiettivi di sviluppo sostenibile, riconosce che la sicurezza stradale è un prerequisito per garantire una vita sana, promuovere il benessere e rendere le città inclusive, sicure, resilienti e sostenibili.

Gli incidenti stradali possono derivare da interazioni complesse tra veicoli, condizioni delle strade e comportamenti degli utenti. L'approccio olistico considera tutte e tre le componenti per migliorare la prevenzione degli incidenti. In base a molti studi mirati alla sicurezza stradale l'incidente viene considerato come un "corto-circuito" nella interazione dinamica fra uomo, veicolo ed ambiente. I dati di letteratura, come ribadito dalla pubblicazione del 2018 della Commissione Europea, mostrano che la maggior parte degli incidenti sul lavoro (esclusi gli incidenti stradali di emergenza) non differisce fundamentalmente nella sua struttura causale da qualsiasi altro tipo di incidente stradale. I principali fattori che hanno un'influenza importante sulla sicurezza stradale correlata al lavoro sono: rete stradale, qualità della sicurezza del parco veicoli, eccesso di velocità, consumo di alcol e droghe, stanchezza, pressione del tempo e distrazione. Ricerche condotte in vari Stati membri dell'UE indicano che la stanchezza del conducente è un fattore significativo in circa il 20% degli incidenti di trasporto commerciale pesante. I risultati di vari studi mostrano che oltre il 50% dei conducenti a lungo raggio si è addormentato almeno una volta alla guida di un mezzo. Come indicato anche dal Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 il fattore umano, e in particolare lo stato di salute o l'eventuale presenza di patologie acute o croniche possono modificare e ridurre la performance della guida. Le statistiche nazionali mostrano genericamente quale causa più frequente di incidente stradale la "distrazione", spesso determinata proprio dalla stanchezza e sonnolenza del guidatore. Quest'ultima quasi mai viene presa in esame di per sé come "causa", messa in ombra da fattori più evidenti e misurabili (velocità eccessiva, situazione meteo, condizioni del veicolo etc). Una delle cause mediche più frequenti di eccessiva sonnolenza diurna (EDS), fattore di rischio indipendente di incidenti stradali (22% degli incidenti annui) e sul lavoro, e causa di ridotta performance lavorativa è la Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS). La prevalenza in Italia di OSAS è sottostimata e sotto-trattata. Appare dunque evidente la necessità di sviluppare percorsi e iniziative di riduzione del rischio finalizzate a diffondere la cultura della sicurezza stradale, anche negli ambienti di lavoro, attraverso la diffusione della consapevolezza e responsabilità, integrando il concetto di sicurezza stradale e atteggiamenti preventivi e educativi (individuo-salute, veicolo-ambiente-sicurezza). Il d.lgs. 81/08 e ss.mm.ii. stabilisce un ruolo strategico dei processi di informazione, formazione e adde-

stramento, intesi quali misure di prevenzione fondamentali per il miglioramento delle condizioni di salute e sicurezza sul lavoro (SSL) e per lo sviluppo di una cultura partecipata della prevenzione nei luoghi di lavoro. L'informazione, la formazione e l'addestramento non devono quindi intendersi come semplice obbligo da assolvere, ma come un percorso continuo in cui sono coinvolti tutti gli attori della sicurezza. La formazione e l'informazione sui luoghi di lavoro si configurano, infatti, come un diritto dei lavoratori e, al contempo, come processi che consentono di dare concreta attuazione al principio di partecipazione attiva di quest'ultimi al sistema aziendale della salute e sicurezza. Istruzione, formazione e apprendimento rappresentano, quindi, il nucleo centrale delle più recenti indicazioni e politiche europee e sono uno dei punti focali del programma d'azione dell'Agenda 2030 per una crescita sostenibile. In chiave europea gli obiettivi di apprendimento, si collegano al mondo reale attraverso attività orientate all'azione, per mezzo di esperienze maturate durante il corso degli studi, acquisite attraverso progetti orientati al fare e a compiti di realtà, anche attraverso l'uso di strumenti digitali.

In questo contesto, le tecnologie digitali possono offrire, pertanto, nuove opportunità di apprendimento in aula e nei contesti di lavoro, fornendo la possibilità di accedere ad una ampia gamma di risorse che affiancate all'apprendimento tradizionale consentano ai lavoratori di incrementare e migliorare le abilità e di acquisire nuove competenze e conoscenze anche orientate all'uso del digitale, utili anche al proprio sviluppo personale e professionale. L'apprendimento digitale va inteso come un processo originale, nel quale si rende necessario un ripensamento tanto dei ruoli (discenti e docenti), quanto delle strategie di insegnamento, di apprendimento e di valutazione, che si orienta verso paradigmi non formali e informali. Il fulcro di questi nuovi paradigmi è incentrato sull'esperienza pratica di chi impara in prima persona e sul peer learning, attraverso i quali si apprende a mediare con gli altri le proprie idee, rispettandole e condividendole all'interno di una community. L'esperienza immersiva favorisce una elevata personalizzazione del percorso formativo, poiché consente ai lavoratori di assumere un ruolo attivo nel processo didattico. In questo contesto, il discente ha la possibilità di integrare la teoria con l'esperienza, decidendo di volta in volta (in autonomia, su sollecitazione del docente o in gruppo) quali argomenti hanno bisogno di essere approfonditi e quindi, supportati dai feedback informativi digitali. Per questo motivo, la didattica deve tener

conto dei mutati stili cognitivi, di comunicazione e di apprendimento e dei nuovi vissuti personali e sociali dei discenti e dei docenti, determinando un ribaltamento del metodo di insegnamento tradizionale, da una modalità top-down a una modalità bottom-up di auto-apprendimento e la destrutturazione dell'ambiente educativo.

1.1 La comunicazione come elemento strategico per le azioni di sanità pubblica

Il Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 (PNP), adottato con Intesa Stato-Regioni del 6 agosto 2020, rappresenta lo strumento fondamentale di pianificazione centrale degli interventi di prevenzione e promozione della salute da realizzare sul territorio. Esso mira a garantire sia la salute individuale e collettiva, sia la sostenibilità del Servizio sanitario nazionale secondo un approccio multidisciplinare, intersettoriale e coordinato; l'attenzione alla centralità della persona e della comunità è un elemento fondamentale del piano, nella consapevolezza che la salute è determinata non solo da fattori biologici o comportamenti individuali, ma anche da fattori sociali ed economici da affrontare anche per assicurare un approccio di equità. Le azioni finalizzate a migliorare l'alfabetizzazione sanitaria (*Health literacy*), ad accrescere la capacità degli individui di agire per la propria salute e per quella della collettività (*empowerment*), e a migliorare l'interazione con il sistema sanitario (*engagement*) sono quindi elementi importanti della pianificazione. In tale contesto la promozione della salute è chiamata a caratterizzare le politiche sanitarie non solo nell'obiettivo di prevenire una o un limitato numero di condizioni patologiche, ma anche per creare nella comunità e nei suoi membri un livello di competenza e capacità di controllo (*empowerment*) che mantenga o migliori il capitale di salute. Il PNP identifica inoltre le azioni trasversali, ovvero quelle azioni di sistema che contribuiscono "trasversalmente" al raggiungimento degli obiettivi di salute e di equità e che includono le azioni volte a rafforzare l'approccio intersettoriale e a perseguire l'equità, la formazione e la comunicazione. In questo quadro di riferimento la comunicazione è considerata uno strumento strategico per aumentare la conoscenza e l'*empowerment*, promuovere atteggiamenti favorevoli alla salute, favorire modifiche di norme sociali, accesso e adesione ai programmi di prevenzione e di cura, coinvolgimento attivo del cittadino (*engagement*). La comunicazione deve esser quindi sviluppata sia come comunicazione sanitaria, sia come comunicazione per la sa-

lute, rispettivamente finalizzate alla “mappatura” e diffusione delle opportunità di salute presenti sul territorio e alla produzione e condivisione, all’interno della comunità, di conoscenza sui problemi di salute, con l’obiettivo di orientamento, responsabilizzazione, consapevolezza e motivazione delle persone e di supporto alle decisioni e alle politiche. Analogamente ad ogni altra azione di sanità pubblica, essa necessita di essere adeguatamente pianificata e valutata negli effetti. Il processo di comunicazione deve iniziare dalla definizione degli obiettivi e delle priorità e dall’analisi delle caratteristiche del target, proseguire con l’individuazione degli interventi da realizzare e il monitoraggio della loro corretta implementazione e concludersi con la valutazione di impatto. In tale contesto la formazione è considerata parte integrante di tutte le strategie, elemento trasversale di obiettivi e programmi, essenziale per accrescere le competenze, e deve essere fortemente orientata all’azione; i percorsi formativi a loro volta vanno contestualizzati rispetto all’intervento da realizzare nel territorio anche per permettere l’acquisizione di competenze nuove e fornire nuovi input alla formazione, di base e specialistica, di tutte quelle figure della prevenzione che sono coinvolte nella declinazione regionale e locale delle strategie di prevenzione.

2. Materiali e metodi

In accordo con il Piano Nazionale Prevenzione 2020-2025 e le Linee Guida del Ministero della Salute, con l’obiettivo di creare salute attraverso una comunicazione efficace di orientamento, responsabilizzazione, consapevolezza, motivazione e coinvolgimento della popolazione generale, all’interno del progetto BRIC Inail ID 04 *Sleep@sa – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea: un’epidemia silenziosa*” sono state utilizzate metodologie, strumenti e modelli diversificati per realizzare prodotti innovativi e immersivi (informativi e/o formativi) per migliorare la conoscenza del fenomeno delle apnee ostruttive del sonno. Tutti i prodotti realizzati sono consultabili sul sito di progetto [www. https://www.sleeposas.it/](https://www.sleeposas.it/).

2.1 Ricerca e progettazione

Il primo passo per la definizione e la realizzazione dei singoli strumenti è stata l’identificazione e la definizione di un gruppo di lavoro

multidisciplinare (medici specialisti in odontostomatologia, odontoiatri esperti del sonno, medici specialisti in pneumologia esperti del sonno, medici specialisti in medicina del lavoro, giuristi, esperti in tecnologie innovative e in comunicazione, etc.) al fine di coniugare i contenuti tecnici scientifici con gli strumenti di comunicazione e formazione più efficaci ed innovativi in relazione al target di riferimento.

Nello specifico all'interno del progetto sono stati realizzati i seguenti strumenti/prodotti:

- web-app finalizzata alla valutazione del rischio OSA nella popolazione generale/lavorativa attraverso uno strumento clinico-anamnestico di autovalutazione, con feedback immediato all'utente;
- card informative multimediali per la conoscenza del fenomeno delle OSAS e le sue conseguenze sul lavoro e sulla salute in generale;
- video animato in 2D "Conosci Mario" che consente attraverso il racconto e lo storytelling di un caso-studio, sviluppato attraverso l'animazione grafica e lo speakeraggio di una storia reale, la diffusione e la conoscenza del fenomeno OSAS e le sue conseguenze sul lavoro;
- video animato in 3D su "Cosa accade" per visualizzare in realtà aumentata come funziona l'apparato respiratorio con visualizzazione del tronco (testa/collo cuore, polmoni, torace con gabbia toracica e diaframma) e visualizzazione in sezione della porzione testa/collo (prime vie aeree) su pseudo manichino rotante in un soggetto sano e in un soggetto affetto da OSAS;
- laboratorio virtuale immersivo sulle apnee ostruttive del sonno (target lavoratori over 25 e popolazione generale).

3. Risultati e discussione

3.1 SLeep@S-APP: la web app di pre-screening per il rischio OSAS

In base agli obiettivi del progetto, in particolare "Quantificare il fenomeno OSA nella popolazione generale", è stata sviluppata un'applicazione innovativa e interattiva (app) attraverso uno strumento clinico-anamnestico sviluppato ad hoc. La web-APP innovativa-interattiva consiste in uno strumento di autovalutazione che restituisce a chi lo compila un feedback immediato informativo e di

orientamento sul rischio. SLeE@S-APP è direttamente accessibile attraverso l'inquadramento di un QR-code che indirizza direttamente alla pagina web dedicata sul sito di progetto (<https://www.sleeposas.it/sei-a-rischio/>). La APP, accessibile da smartphone e fruibile anche da tablet, è stata sviluppata con il supporto informatico dello Studio Grafico Melazeta Graphic & Store, ed è stato sviluppato il software per la doppia piattaforma versione iOS APP Store e Android Google Play.

Il gruppo di lavoro inserito nel progetto, a seguito della valutazione dei dati successivi allo studio dei pazienti affetti da OSAS, ha valutato l'utilizzo degli strumenti anamnestici disponibili e validati in letteratura. In base ai dati sono stati selezionati tre strumenti da inserire nell'applicazione di autovalutazione. In accordo con le Linee Guida del Ministero della Salute, per la valutazione della sonnolenza diurna è stata scelta la Scala di Epworth. Per la valutazione delle apnee notturne invece sono stati selezionati, in base ai dati di letteratura, due strumenti: il test di Berlino e il questionario STOP BANG. Infatti, l'uso combinato degli strumenti (ESS, Test di Berlino e STOP BANG) associati alla classificazione del grado di obesità proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, attraverso l'indice di massa corporea (Body Mass Index), e la misura della circonferenza collo, hanno costituito la base della struttura della web-APP e aumentato la sensibilità e specificità dell'APP.

Lo strumento clinico-anamnestico utilizzato per l'App risulta costituito da item su:

- a) dati socio-anagrafici quali genere, età, titolo di studio, anamnesi lavorativa e settore Ateco di appartenenza (n. 6 item);
- b) stato nutrizionale: peso, altezza, indice di massa corporea, cambiamento del peso negli ultimi 6 mesi e negli ultimi 5 anni (n. 4 item);
- c) guida, lavoro – incidentalità e infortunistica stradale: possesso di patente di guida, tipologia di patente e mezzi di trasporto utilizzati e frequenza di utilizzo, incidenti stradali accaduti negli ultimi 10 anni, infortuni stradali in occasione di lavoro e in itinere, mezzo coinvolto nell'incidente più grave, eventuale accesso in pronto soccorso o ricovero ospedaliero per l'incidente stradale più grave (n. 11 item);

- d) anamnesi sintomatologica notturna di interesse: tempo medio necessario per l'addormentamento, durata media del sonno, eventuali risvegli notturni (n. 3 item);
- e) anamnesi sintomatologica diurna di interesse: mal di testa o eventuali ulteriori sintomi riferiti in fase di risveglio (n. 2 item);
- f) anamnesi di interesse: abitudine al fumo, anamnesi patologica remota, anamnesi farmacologica (n. 3 item);
- g) questionario di Berlino: questionario finalizzato allo studio delle apnee notturne e costituito da 10 item (scala a 2-5 punti);
- h) scala di Epworth: questionario finalizzato allo studio dell'eccessiva sonnolenza diurna e costituito da 8 item (scala a 4 punti);
- i) questionario STOP BANG: questionario finalizzato allo studio delle apnee notturne attraverso e costituito da 8 item (scala a 2 punti).

La diffusione della web-APP è avvenuta attraverso l'invito diretto alla compilazione effettuato durante eventi fieristici a cui il gruppo di lavoro ha partecipato.

3.2 Card informative multimediali

La strategia di prevenzione di OSA e delle sue conseguenze e comorbilità delinea la necessità di eliminare alcuni fattori di rischio importanti. Per questo motivo risultano importanti approfondimenti sull'argomento che consentano di far emergere il sospetto diagnostico e sensibilizzino la popolazione. Tali approfondimenti sono stati riportati nelle card informative multimediali. Lo strumento informativo utilizzato è lo storytelling con animazione grafica e speakeraggio per la diffusione e la conoscenza del fenomeno delle OSAS e le sue conseguenze sul lavoro e sulla salute in generale. Il format realizzato è stato sviluppato utilizzando mix e sovrapposizione di livelli informativi multimediali diversi. Sono previste infatti due possibili tipologie di esperienze: la prima legata alla visualizzazione delle infografiche riprodotte attraverso gli elementi multimediali, la seconda legata allo speakeraggio dei video animati e commentati che si concentrano sui concetti e messaggi principali creando una diversa stimolazione cognitiva (visiva e uditiva). Sono state realizzate 10 card multimediali sui seguenti aspetti legati alla patologia OSA: numeri, conseguenze, complicanze, segni, sintomi tipici, sintomi frequenti, sintomi meno comuni, diagnosi, trattamento e prevenzione.

3.3 Laboratorio Virtuale sui disturbi del sonno

L'attività esperienziale "Le apnee notturne: un viaggio immersivo per conoscere il rischio strada" consente di effettuare un percorso immersivo attraverso l'uso della tecnologia di realtà virtuale per conoscere, provare e sentire segni, sintomi e conseguenze delle apnee notturne sulla salute e gli impatti sulla guida. Il laboratorio consiste nell'indossare dei visori (oculus) ed entrare virtualmente in un'aula didattica, in cui sono collocate diverse esperienze ed attività con diversi formati comunicativi e interattivi: a) video tridimensionali di ricostruzione anatomica del fenomeno delle apnee notturne, b) storytelling del lavoratore Mario affetto da apnee notturne durante il lavoro alla guida, c) poster in realtà aumentata sull'incidentalità stradale e i comportamenti a rischio, d) video sul laboratorio esperienziale con gli occhiali che simulano le alterazioni visive conseguenti all'assunzione di alcol, farmaci e droghe, e) card multimediali con approfondimenti interattivi su dati, segni, sintomi e conseguenze delle apnee notturne. Attraverso il percorso immersivo e interattivo rappresentato da un medico e un esperto in comunicazione, si può conoscere meglio una delle cause emergenti di incidentalità stradale anche a lavoro e l'importanza di una diagnosi precoce che consenta di far emergere questa epidemia.

La tecnologia utilizzata per lo sviluppo del laboratorio virtuale è stata implementata per l'utilizzo attraverso gli oculus Meta Quest 2-Visore VR All-In-One che consentono di vivere un'esperienza senza interruzioni, anche nel mezzo di azioni ad alta velocità, con il processore ultrarapido e il display ad alta risoluzione, raggiungendo una esperienza di immersione totale, anche uditiva, attraverso l'audio posizionale 3D, l'hand tracking e il feedback tattile che, insieme, rendono sempre più reali i mondi virtuali. Il percorso prevede alcuni momenti di apprendimento "statico" immersivo, mediante la visione di video esplicativi e altrettanti momenti di interazione in cui l'utente può ruotare, zoomare il corpo umano e selezionare i singoli organi dell'apparato respiratorio, per visualizzare e ascoltare schede di approfondimento e video dinamici sugli atti della respirazione e sui sintomi della patologia.

Per valutare e validare il prodotto, è stato elaborato un questionario ad hoc sottoposto ad un campione di convenienza reclutato attraverso la partecipazione degli utenti al Corso di Alta Formazione (Sapienza Università – Inail) in "Incidentalità stradale, lavoro e salute: cause antropiche e apnee ostruttive del sonno" anno accademico 2021-2022 e nel corso dell'evento fieristico Maker Faire 2022 (ottobre

2022). Il laboratorio esperienziale è inoltre stato presentato al Forum della Ricerca 2022 “Made in Inail. Innovazione, ricerca, sicurezza sul lavoro” Area Gazometro Ostiense, 25-26 novembre 2022, Roma.

Il numero di partecipanti è stato di 57 soggetti, di età media pari a 45,1 anni (DS=11,4 anni), di cui 54,4% donne (n=31) e 45,6% uomini (n=26). La conoscenza generale dell'uso della VR come strumento di formazione riguarda il 45,6% degli intervistati. Il 61,4% del campione ha avuto precedenti esperienze con la tecnologia virtuale o immersiva, e di coloro che hanno dichiarato di aver avuto precedenti esperienze con la realtà virtuale il 40% ne ha fatto esperienza in un contesto lavorativo, il 34,3% in un contesto di gioco e il 25,7% in un contesto di studio o formazione. Per il 68,4% degli intervistati, la valutazione soggettiva della conoscenza delle ICT è di livello intermedio (uso di fogli di calcolo, presentazioni di diapositive, cloud, piattaforme di collaborazione); avanzato (gestione di siti web, dati, programmazione, creazione di piattaforme) per il 28,1% e di base (elaborazione testi, e-mail, Internet) per il 3,5% degli intervistati. L'esperienza formativa del laboratorio immersivo è stata considerata completamente e molto immersiva dall'86% dei partecipanti e solo l'1,8% l'ha considerata poco immersiva. Il corso di formazione proposto è stato considerato pienamente e molto coinvolgente dall'82,5% dei partecipanti. Per quanto riguarda i diversi contenuti e le attività di laboratorio virtuale, con diversi formati comunicativi e interattivi: il 61,4% dei partecipanti ha trovato molto e completamente efficaci i poster AR sugli incidenti stradali e sui comportamenti a rischio; l'84,2% ha trovato molto e completamente efficace la narrazione di Mario, lavoratore che soffre di apnea notturna; l'80,7% ha trovato molto e completamente efficace il video 3D di ricostruzione anatomica dell'apnea notturna. Il 77,2% ha trovato molto e completamente efficaci i video sul laboratorio esperienziale con i visori che simulano le alterazioni visive derivanti da alcol, droghe e farmaci; il 68,4% ha trovato molto e completamente efficaci le schede di approfondimento sull'apnea notturna. Solo tre persone, due uomini e una donna, con un'età media di 50 anni, hanno segnalato alcuni problemi legati all'esperienza VR, tra cui un partecipante che ha avvertito un lieve fastidio ottico e un altro che ha avuto difficoltà a utilizzare contemporaneamente l'oculus, gli occhiali e la maschera protettiva.

4. Conclusioni

L'istruzione e la formazione rivestono un ruolo essenziale nel sistema di tutela della salute e sicurezza sul lavoro: oltre alle disposizioni normative e agli adempimenti correlati, promuovono e diffondono una cultura di prevenzione, coinvolgendo attivamente vari soggetti a diversi livelli, puntando sulla valorizzazione del "capitale umano" come risorsa chiave per un miglioramento continuo della qualità della vita, compresa quella lavorativa. La strategia europea 2013-2020 ha già evidenziato l'importanza dell'educazione e formazione sui rischi, adattandosi al rapido cambiamento sociale, tecnologico e demografico e l'attuale strategia europea 2021-2027 rafforza questi principi con tre priorità: anticipare e gestire la transizione verde, digitale e demografica; migliorare la prevenzione di infortuni e malattie professionali; promuovere un approccio "Visione Zero" alla mortalità legata al lavoro; e aumentare la preparazione per affrontare crisi sanitarie presenti e future. L'attuale panorama lavorativo si caratterizza per innovazioni tecnologiche come robotizzazione, smart working e tecnologie fondamentali abilitanti (KETs), trasformando profondamente i processi industriali con prospettive di sviluppo in termini di produttività e qualità. L'innovazione determina l'esigenza di adattare al cambiamento tecnologico sistemi, modelli e metodologie innovativi di trasferimento formale, informale e non formale della conoscenza. Infatti, in un mondo sempre più complesso ed in costante evoluzione, le tecnologie assumono un ruolo sempre più pervasivo negli ambienti di vita e di lavoro, e il loro impatto modifica le strutture cognitive, relazionali ed empatiche degli uomini, abbatte le tradizionali concezioni dello spazio e del tempo, cambia significativamente l'approccio alla conoscenza e all'organizzazione della realtà. Gli ambienti destinati alla formazione di giovani e di adulti e le strategie educative che concorrono alla maturazione della cultura, devono essere aggiornati e al passo con i tempi che cambiano, ma devono essere anche in grado di fornire le competenze necessarie per gestire efficacemente le richieste che provengono da una società sempre più fluida. Nell'ambito della formazione in materia di sicurezza sul lavoro questa necessità è particolarmente urgente. Dal punto di vista tecnico, le tecnologie digitali per la comunicazione e la formazione, l'interazione e l'immersività si dimostrano preziose nell'analisi dei processi di elaborazione delle informazioni adottati dalle persone per ridurre il carico cognitivo e semplificare le attività

complesse. Quando gli utenti sperimentano un senso di presenza, reagiscono all'ambiente virtuale come se fosse reale, permettendo agli studiosi di osservare il loro comportamento in risposta agli stimoli sperimentali. Inoltre, l'immersività può generare una sensazione di co-presenza, in cui le persone trattano gli agenti digitali come se fossero esseri umani. In questa prospettiva, la didattica laboratoriale si coniuga con gli aspetti costruttivisti e di apprendimento condiviso che la rete e le tecnologie immersive favoriscono, offrendo la possibilità di implementare contemporaneamente nell'azione didattica dimensioni che, in altri contesti, sarebbero difficilmente conciliabili fra loro come ad esempio la personalizzazione dei contenuti; l'apprendimento in contesto di esperienza; il ruolo delle emozioni nella stabilizzazione dei ricordi; il lavoro di gruppo e l'interazione, facilitando la comprensione dei concetti di salute e favorendo il coinvolgimento dei destinatari delle azioni di informazione e formazione con la finalità di incoraggiare comportamenti sani e sicuri. Gli strumenti realizzati all'interno del progetto grazie all'abbinamento con le tecnologie digitali e data la presenza di elementi multimediali anche immersivi, risultano attualmente la scelta più appropriata in quanto facilmente riproducibili e replicabili in formato digitale per la condivisione come possibile strumento di informazione e formazione, ipotizzando la possibilità di inserire in futuro elementi informativi più descrittivi e dettagliati, adatti a target specifici. Questo tipo di percorsi integrati tra laboratorio e digitalizzazione sembra offrire risultati tangibili e sorprendenti in riferimento alla capacità di sviluppare l'autonomia nei processi cognitivi dei lavoratori, promuovendo l'autoapprendimento e garantendo il rispetto dei tempi e del benessere di ciascun discente. Attraverso il comportamento attivo dei soggetti che apprendono, la capacità di fare scelte consapevoli sviluppa atteggiamenti corretti e sicuri, una nuova "abitudine mentale" e competenze sociali ed emotive.

Bibliografia

- Ackerman PL. Intelligence, attention, and learning: Maximal and typical performance. *Current topics in human intelligence*. 1994. 4, 1-27.
- Bentivenga R, Pietrafesa E, Martini A, De Angelis L, Mariconte R, Simoncelli G. Il ruolo delle tecnologie innovative nel contesto della cultura in mate-

- ria di salute e sicurezza sul lavoro. Quaderni di Comunità: persone, educazione e welfare nella società. 2023; 5.0: 1, 2023, 221-262.
- Bernacki ML, Greene JA, Crompton H. Mobile technology, learning, and achievement: Advances in understanding and measuring the role of mobile technology in education. *Contemporary Educational Psychology*. 2020; 60, 101827.
- Calvani A, Rotta M. Comunicazione e apprendimento in internet: didattica costruttivistica in rete. Edizioni Erickson. 1999.
- Martini A, Pietrafesa M, Luzzi V, Guaragna M, & Polimeni A. La Sindrome Delle Apnee Ostruttive Nel Sonno. Una Lettura Interdisciplinare Del Fenomeno, ARACNE, Rome. 2022.
- Marzano A, Vegliante R, Iannotta IS. Apprendimento in digitale e processi cognitivi: problemi aperti e riflessioni da ri-avviare. *Form@ re-Open Journal per la formazione in rete*. 2015. 15(2), 19-34.
- Firth J, Torous J, Stubbs B, Firth JA, Steiner GZ, Smith L, Alvarez-Jimenez M, Gleeson J, Vancampfort D, Armitage CJ, Sarris J. The “online brain”: how the Internet may be changing our cognition. *World Psychiatry*. 2019; 18(2), 119-129.
- Floridi L. La quarta rivoluzione. Come l’infosfera sta trasformando il mondo. Raffaello Cortina Editore, 2017.
- Pietrafesa E, Bellantonio N, Martini A. Promoting the road safety through the augmented reality: an Italian experience in occupational safety and health. In: 2022 Proceedings of the ICT + WBC + EH 2022 Lisbon, 2022 Edited by Piet Kommers and Mário Macedo, Portugal (2022).
- Pietrafesa E, Martini A, Bentivenga R, Luzzi V, Polimeni A. OSAS Virtual Reality Lab: An Experience in OSH Training. In *International Conference in Methodologies and intelligent Systems for Techhnology Enhanced Learning* (pp. 136-143). Cham: Springer Nature Switzerland. 2023.
- Panciroli C, Macaudo A, Russo V. Educating about art by augmented reality: New didactic mediation perspectives at school and in museums. In: *Multidisciplinary*. 2018.
- Santagelo N, Mele LM. La didattica “aumentata”: il ruolo dell’intelligenza artificiale nella personalizzazione dei processi di insegnamento-apprendimento. In: *Rivista Q-Times– Journal of Education, Technology and Social Studies*, Anno XIII – n. 1, 2021. ISSN: 2038-3282.
- Varani A. Nuove tecnologie e processi cognitivi. *Informatica & Scuola*, 3, 2001.

Sitografia

European Commission, Road Safety Facts & Figures, https://ec.europa.eu/transport/road_safety/road-safety-facts-figures-0_en

ISTAT, <https://www.istat.it/it/files//2020/07/Incidenti-stradali-in-Italia-Anno-2019-aggiornamento27ottobre2020.pdf>

Sleep@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea, <https://www.sleeposas.it/>

WHO Global status report on road safety 2018, <https://www.who.int/publications/i/item/978924156568>

World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>

OSAS e lavoro: focus sui conducenti professionali

Monica Puligheddu¹ Rosamaria Lecca,¹ Paola Bellaviti Buttoni,² Michele Lai,³ Federico Meloni,³ Matteo Bonzini,² Sara De Matteis,³ e Pierluigi Cocco⁴

¹ Centro Interdipartimentale di Medicina del Sonno, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari, Cagliari; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità – Università degli Studi di Milano, Milano; ³Cattedra di Medicina del Lavoro, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica – Università degli Studi di Cagliari, Cagliari; ⁴University of Manchester, Centre for Occupational and Environmental Health, Division of Population Health, Oxford Rd, Manchester M13 9PL, Gran Bretagna.

ABSTRACT

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è una delle più frequenti cause di sonnolenza diurna. Nel caso dei conducenti di mezzi pubblici, la sonnolenza alla guida costituisce un problema di sicurezza sia per il conducente che i passeggeri del mezzo ed il traffico automobilistico, con gravi ripercussioni generali di carattere economico. Nell'ambito dello studio SLEEP@SA finanziato dall'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro e le Malattie Professionali con il programma Bando Ricerche in Collaborazione (BRiC) 2018, sono stati raccolti dati clinici e compilati questionari standardizzati sui sintomi di sonnolenza, previo coinvolgimento di 623 lavoratori di aziende di trasporto pubblico della Lombardia e della Sardegna. I casi sospetti OSAS sono stati identificati attraverso la positività ad almeno due sezioni del questionario di Berlino, l'auto-segnalazione di apnee notturne o la presenza di tre segni obiettivi (ipertensione arteriosa, classe Mallampati III o IV, circonferenza del collo ≥ 41 cm) ed un sintomo chiave (russamento notturno ogni notte da almeno sei mesi). In 14 casi sospetti, è stato possibile eseguire l'esame polisonnografico e valutare la sensibilità e specificità dei criteri diagnostici adottati. Il rapporto proporzionale tra i tassi (PRR) ed il relativo intervallo di confidenza (IC) al 95% di sospetta OSAS associata a fumo di sigaretta, obesità ed alla professione di conducente sono stati calcolati mediante regressione logistica non condizionale, correggendo per età. La prevalenza del sospetto di OSAS tra i partecipanti allo studio è risultata pari al 18%, maggiore tra i conducenti (90/463, 19%) rispetto agli addetti ad altre mansioni (22/160, 13.8%). La sensibilità dell'adozione dei criteri clinici nella diagnosi di OSAS è risultata pari al 43%, mentre la specificità osservata è stata pari al 100%, il valore predittivo negativo del 33% e quello positivo del 100%. I risultati dell'analisi multivariata confermano un importante aumento del rischio di sospetto OSAS nei soggetti obesi (OR = 5.6, 95% CI 3.53 – 1.19), ed un moderato aumento in relazione alla professione di conducente (OR = 1.7; 0.99 – 2.97), ed al fumo di sigaretta (RR = 1.7, 95% CI 0.95 – 2.97). I nostri risultati confermano il ruolo dell'obesità quale fattore causale importante dell'OSAS, suscettibile di intervento preventivo. Tuttavia, la persistenza di un elevato rischio per i conducenti, anche dopo correzione per la

presenza di obesità, suggerisce il contributo di altri fattori, quali ad esempio il ridotto numero di ore di sonno in conseguenza dell'alternanza dei turni.

KEYWORDS: *Qualità del sonno; Pittsburgh Sleep Quality Index; Cronotipo; Ritmi circadiani; Trasporto pubblico; OSAS; Apnee ostruttive del sonno.*

1. Introduzione

La diagnosi di sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) assume particolare rilevanza nei conducenti di mezzi pubblici per le ripercussioni sulla sicurezza e la salute propria, dei terzi trasportati ed in generale del trasporto pubblico e privato.

La tendenza alla rimozione della rilevanza dei disturbi del sonno, ed in particolare della sindrome delle apnee notturne (OSAS) da parte degli addetti, contrasta la costante situazione di pericolo nella guida associata alla deprivazione di sonno. I risultati di una recente metanalisi indicano che gli episodi di sonnolenza alla guida, compresi quelli dovuti alla presenza di OSAS, comportano un aumento della probabilità di incorrere in un incidente stradale pari a circa 2,5 volte (intervallo di confidenza al 95% [IC95%] 1,9–3,4). Nel caso dei conducenti, gli incidenti stradali sono riconoscibili come infortuni sul lavoro (DPR 1124/65). Il danno economico generato dagli incidenti stradali causati dall'OSAS assume pertanto una valenza rilevante. La guida prolungata e/o nelle ore notturne sarebbe alla base della deprivazione di sonno e contribuirebbe, insieme ai ripetuti risvegli notturni tipici dell'OSAS, alla fatica ed alla comparsa di eccessiva sonnolenza nelle ore diurne, durante lo svolgimento della normale attività lavorativa. Infatti, tra i conducenti di professione, la prevalenza di deprivazione di sonno, ossia di una durata media delle ore quotidiane di sonno inferiore a 7 ore, sarebbe pari al 21,4% (IC 95% 13,3 – 32,8), con il livello più elevato tra gli addetti al trasporto ferroviario (52,7%, IC95% 37,4–67,4), e livelli inferiori, ma altrettanto ragguardevoli, tra i conducenti di automezzi (38,5%, IC 95% 35,2–41,9).

Il medico del lavoro, nel corso della sua attività di sorveglianza periodica dello stato di salute dei lavoratori, si trova in una condizione privilegiata per il rilievo diagnostico e la prevenzione dell'OSAS, attraverso la diagnosi precoce e l'identificazione dei soggetti a rischio nei quali è possibile modificare le condizioni che predispongono all'insorgenza della patologia.

2. Materiali e metodi

Nell'ambito dello studio SLEEP@SA finanziato dall'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro e le Malattie Professionali con il programma Bando Ricerche in Collaborazione (BRIC) 2018, presso le Aziende Ospedaliere-Universitarie di Cagliari e di Milano sono stati raccolti dati sui sintomi di sonnolenza e sui segni clinici associati al rischio di OSAS in 623 lavoratori provenienti da aziende di trasporto pubblico della Sardegna e della Lombardia. I partecipanti erano quasi tutti di genere maschile; il gruppo delle 12 donne partecipanti, 10 presso l'unità operativa di Cagliari e due presso quella di Milano, non è stato considerato separatamente in ragione della sua esiguità numerica. In occasione dei controlli sanitari periodici, a ciascun lavoratore è stato chiesto di auto-compilare dei questionari standardizzati: il questionario di Pittsburgh per la valutazione della qualità del sonno, il questionario di Epworth per la valutazione della sonnolenza diurna, il questionario di Berlino, specifico per il rilievo dell'OSAS ed il questionario per la determinazione del cronotipo (Morningness/ Eveningness Questionnaire [MEQ]).

Né il questionario di Berlino, né l'auto-segnalazione di episodi di apnea notturna sono apparsi indicativi della prevalenza di OSAS tra i conducenti, verosimilmente in ragione di una possibile reticenza nello svelare i propri disturbi, per timore che fosse loro negata l'idoneità alla conduzione dei mezzi.

Pertanto, sono stati classificati a rischio OSAS elevato:

1. coloro che sono risultati positivi ad almeno due sezioni del questionario di Berlino.

2. coloro che hanno segnalato episodi di apnea notturna;

3. coloro che hanno presentato almeno tre dei seguenti segni/sintomi:

- anamnesi positiva per ipertensione in terapia o pressione arteriosa $> 140/90$ mmHg senza terapia;
- segno di Mallampati classe III o IV;
- circonferenza del collo ≥ 41 cm;
- russamento notturno ogni notte da almeno sei mesi.

Per i confronti e le stime di tendenza centrale sono stati utilizzati indicatori parametrici o non parametrici ritenuti più appropriati. I punteggi ottenuti dall'applicazione dei questionari sono stati categorizzati in maniera binaria: il punteggio ESS ≥ 11 è stato considerato indicativo di sonnolenza diurna; il punteggio PSQI ≥ 6 è sta-

to considerato come indicativo di insufficiente qualità del sonno; il punteggio MEQ ≥ 59 è stato considerato come indicativo di cronotipo mattutino; in tutti i casi, valori inferiori sono stati raggruppati in un'unica categoria di riferimento.

Il rischio di sospetta OSAS associato all'obesità (indice di massa corporea – BMI ≥ 30), al fumo di sigaretta ed all'attività come conducente ed il relativo IC 95%, espresso come *prevalence rate ratio* (PRR), è stato calcolato mediante regressione logistica, correggendo per età (variabile continua). In tutti i casi, l'ipotesi nulla è stata respinta quando la probabilità associata al valore del test applicato fosse risultata inferiore al 5%. L'analisi dei dati è stata condotta utilizzando SPSSv20^o.

3. Risultati

L'età media dei 623 partecipanti allo studio è risultata pari a 50,8 anni (deviazione standard [*ds*] 7,76), ed il BMI medio è risultato pari a 26,7 Kg/m² (*DS* 3,80). I conducenti ne costituivano il 74%, mentre per il resto si trattava di personale amministrativo, addetto alle officine o ad altre mansioni che non comportavano la conduzione di automezzi. Il 77% riferiva lavoro a turni, che potevano interessare le prime ore della notte (fino alle 24:00) o del mattino (dalle 3:00); in nessun caso il numero di ore di lavoro notturno superava il limite definito dalla norma (Decreto Legislativo 66/2003).

La proporzione di soggetti definibili "obesi" secondo i criteri OMS è risultata pari al 14% (85/623), maggiore tra gli addetti ad altre mansioni (16%) rispetto ai conducenti (12%) ($p=0,012$). La prevalenza di fumatori attuali è risultata sostanzialmente invariata tra i conducenti rispetto agli addetti ad altre mansioni (32% vs 30%, $p=0,246$). Le distribuzioni dei punteggi MEQ, ESS e PSQI sono risultate sostanzialmente analoghe tra conducenti ed addetti ad altre mansioni. La proporzione di soggetti con cronotipo mattutino è risultata significativamente inferiore nei soggetti con un punteggio PSQI ≤ 5 , indicativo di scarsa qualità del sonno ($p=0,004$). Il punteggio PSQI ha mostrato una tendenza significativa ad aumentare in relazione al BMI ($p=0,020$) ma non in rapporto all'età, al consumo di alcol o al fumo di sigaretta. I casi sospetti di OSAS secondo i criteri clinico-anamnestici sono risultati 112 (18%), 22 tra gli addetti ad altre mansioni (14%) e 90 tra i conducenti (19%) ($p=0,107$). La prevalenza di punteggi ESS >11 e di punteggi PSQI >5 non ha mostra-

to variazioni in relazione al sospetto clinico di OSAS. In 14 soggetti con il sospetto clinico di OSAS è stato possibile eseguire l'esame polisomnografico. Utilizzando il risultato del tracciato polisomnografico come *gold standard*, il sospetto clinico di OSAS ha mostrato una scarsa sensibilità (43%) ed un'ottima specificità (100%), con un valore predittivo positivo del 100% ed un valore predittivo negativo del 33%. I risultati dell'analisi multivariata mediante regressione logistica sono presentati nella Tabella 1. Nell'insieme, si conferma l'associazione tra obesità e rischio OSAS (PRR=5,6; IC 95% 3,53–8,99). Inoltre, dopo correzione per l'effetto delle altre covariate, la probabilità di OSAS tende ad aumentare significativamente in relazione all'età, in misura pari al 5% per anno (IC 95% 2-9%). La probabilità di OSAS risulta inoltre aumentata anche in relazione all'attività di conducente ed all'abitudine riferita al fumo di sigaretta.

	PRR	IC 95%
ETÀ ANAGRAFICA	1,05	1,02 – 1,09
FUMO DI SIGARETTA		
Non fumatore	1,0	
Fumatore attuale	1,7	0,95 – 2,97
Ex-fumatore	1,1	0,65 – 1,82
Attività di conducente	1,7	0,99 – 2,97
Obesità	5,6	3,53 – 8,99

Tabella 1 – Risultati della regressione logistica per la predizione di sospetto diagnostico di OSAS.

4. Discussione e conclusioni

Nel nostro studio, la prevalenza del sospetto diagnostico di OSAS è risultata pari al 18%, lievemente superiore tra i conducenti rispetto agli addetti ad altre mansioni. L'obesità e l'età avanzata si sono confermati quali maggiori fattori di rischio per l'insorgenza di OSAS. Ulteriori studi aiuteranno a chiarire se il fumo di tabacco e altre condizioni associate con l'attività di conducente comportino un aumento della probabilità di manifestare l'OSAS, indipendentemente dall'obesità. Il cronotipo moderatamente o decisamente mattutino ha mostrato una relazione inversa con il rischio di scarsa qualità del sonno. Questo potrebbe indicare che la scelta di un lavoro che comporti l'effettuazione di turni in orari avversi al cronotipo di appartenenza possa essere condizionata anche dalla propensione in-

dividuale. D'altro canto, il cronotipo tenderebbe a variare con l'età, seppure in maniera differenziale tra i due generi, e verosimilmente con i ritmi imposti dai rapporti di vita e di lavoro. Un miglioramento della sonnolenza diurna, della qualità del sonno e delle prestazioni fisiche è stato osservato successivamente all'avvio ad orari di lavoro in fase con il proprio ritmo circadiano, rispetto ad orari contrastanti con esso.

Il nostro studio preliminare soffre di limitazioni derivate sostanzialmente dal disegno di tipo trasversale. Di conseguenza, il controllo dei fattori di confondimento potrebbe essere stato incompleto; non è stato possibile, ad esempio, considerare il ruolo dell'anzianità lavorativa. Sebbene non fosse nostra intenzione indagare effetti a lungo termine, si tratta pur sempre di un importante fattore di adattamento in alcuni casi, o di accumulo di condizioni avverse in altri, che merita considerazione nei futuri sviluppi della nostra indagine. Inoltre, non è stato possibile prendere in considerazione il ruolo svolto dalla condizione socioeconomica di deprivazione nel causare disturbi del sonno, seppure la popolazione studiata fosse caratterizzata da una condizione socioeconomica sostanzialmente omogenea. Ancora, non sono stati disponibili dati obiettivi, quali la frequenza di incidenti o quasi-incidenti, la temperatura corporea, ed i livelli salivari di melatonina e cortisolo, che potrebbero permettere in futuro di caratterizzare meglio il rischio.

Il medico del lavoro è un osservatore privilegiato e il più indicato ad intervenire nella diagnosi precoce e nell'avvio verso accertamenti specialistici dei soggetti con sospetto clinico di OSAS, oltre che nella prevenzione delle patologie del sonno e delle loro conseguenze attraverso la modulazione del giudizio di idoneità al lavoro e l'avvio al lavoro in orari più consoni alle proprie caratteristiche individuali.

Bibliografia

- Bioulac S, Micoulaud-Franchi JA, Arnaud M, Sagaspe P, Moore N, Salvo F, Philip P. Risk of Motor Vehicle Accidents Related to Sleepiness at the Wheel: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017; 40(10).
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28(2):193-213.

- Curcio G, Tempesta D, Scarlata S, Marzano C, Moroni F, Rossini PM, Ferrara M, De Gennaro L. Validity of the Italian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Neurol Sci.* 2013; 34(4):511-9.
- Decreto Legislativo 66/2003. Attuazione delle direttive 93/104/CE e 2000/34/CE concernenti taluni aspetti dell'organizzazione dell'orario di lavoro. www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/1965/10/13/257/so/0/sg/pdf
- Decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124. Testo unico delle disposizioni per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n.257 del 13-10-1965 – Suppl. Ordinario.*
- Facer-Childs ER, Boiling S, Balanos GM. The effects of time of day and chronotype on cognitive and physical performance in healthy volunteers. *Sports Med Open.* 2018; 4(1):47.
- Filomeno R, Ikeda A, Tanigawa T. Developing policy regarding obstructive sleep apnea and driving among commercial drivers in the United States and Japan. *Ind Health.* 2016; 54(5):469-475.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 540-545.
- Juda M, Vetter C, Roenneberg T. Chronotype modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers. *J Biol Rhythms.* 2013; 28(2):141-51.
- Di Milia L, Adan A, Natale V, Randler C. Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures. *Chronobiol Int.* 2013; 30(10):1261-71.
- Moore PJ, Adler NE, Williams DR, Jackson JS. Socioeconomic status and health: the role of sleep. *Psychosom Med.* 2002; 64(2):337-44.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999; 131(7):485-491.
- Randler C, Engelke J. Gender differences in chronotype diminish with age: a meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiol Int.* 2019; 36(7):888-905.
- Swanson LM, Drake C, Arnedt JT. Employment and drowsy driving: a survey of American workers. *Behav Sleep Med.* 2012; 10(4):250-7.
- Yadav A, Rani S, Singh S. Working "out-of-phase" with reference to chronotype compromises sleep quality in police officers. *Chronobiol Int.* 2016; 33(2):151-60.

Prevalenza di fattori di rischio OSA in conducenti professionisti e loro confronto con sonnolenza diurna e aumento dei tempi di reazione

Paola Bellaviti Buttoni¹, Mario De Stefani², Anna Comotti¹,
Monica Puligheddu^{3, 4}, Pierluigi Cocco⁵, Matteo Bonzini^{1, 2}

¹UOC Medicina del Lavoro, Clinica del Lavoro, Fondazione IRCCS Policlinico, Milano; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano; ³Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica – Neurologia, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari; ⁴Centro di Malattie del Sonno, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari, Cagliari; ⁵Division of Population Health, Health Services Research & Primary Care, University of Manchester, United Kingdom.

ABSTRACT

La sindrome delle apnee del sonno (OSA) costituisce una patologia grave e sottodiagnosticata che produce conseguenze severe, tra cui la sonnolenza diurna, associata a rischio elevato di incidenti alla guida, e che interessa in modo particolare i conducenti di mezzi pubblici, poiché limita la loro idoneità sul lavoro. La ricerca oggetto del presente studio è stata condotta su un campione di soggetti a rischio, identificato nei conducenti e autisti afferenti al Servizio di Medicina del Lavoro di Cagliari e Milano. Ai partecipanti allo studio è stato somministrato un questionario mirato alla raccolta e alla conseguente misurazione dei sintomi di sonnolenza, al fine di verificare la corrispondenza tra sonnolenza riferita e segni/fattori di rischio obiettivi indicativi di OSA. L'indagine è da considerarsi esplorativa in quanto, al momento, non è disponibile la conferma diagnostica attraverso la polisomnografia e tuttavia descrive un quadro di BMI elevato e alta prevalenza di segni/fattori di rischio di OSA in una popolazione lavorativa con potenziali rischi verso terzi.

KEYWORDS: *Obstructive sleep apnea, OSA; Eccessiva sonnolenza diurna; Conducenti professionisti; Lavoratori; Guida; Tempi di reazione.*

1. Introduzione

La sindrome delle apnee del sonno (OSA) costituisce una patologia grave e sottodiagnosticata che produce conseguenze severe, tra cui la sonnolenza diurna, associata a rischio elevato di incidenti alla guida. Si tratta di un grave problema sia per i conducenti di mezzi pubblici, in quanto limita la loro idoneità al lavoro, che per i passeggeri, in quanto riduce la loro sicurezza, nonché per il medico del lavoro che deve formulare il giudizio di idoneità.

L'utilizzo di questionari mirati alla raccolta dei sintomi di sonnolenza nei lavoratori, come la scala di Epworth o il questionario di Berlino, permette un rapido screening dei soggetti a rischio. Il limite di questi strumenti potrebbe risiedere nella auto-compilazione e nella conseguente scarsa affidabilità dei risultati nei contesti lavorativi nei quali l'eventuale rilievo di disturbi del sonno potrebbe condurre a limitazioni della idoneità specifica.

Per verificare la corrispondenza tra sonnolenza riferita e segni/fattori di rischio obiettivi indicativi di OSA abbiamo condotto una ricerca sistematica sui conducenti e autisti afferenti alla Medicina del lavoro di Milano e Cagliari, confrontando, ove disponibili, i risultati dei tempi di reazione uditivi e visivi, rilevati durante la visita.

2. Materiali e metodi

Tutti i soggetti eleggibili nell'arco di 12 mesi nel 2019-20 sono stati sottoposti ed esame clinico ed hanno compilato un questionario strutturato, sviluppato ad hoc, che raccoglieva informazioni sulla storia professionale, le abitudini di vita, le abitudini del sonno, la presenza di roncopatia e la sonnolenza diurna, definita mediante le scale di Epworth e Berlino. Inoltre a Milano sono stati calcolati i tempi di reazione visivi e uditivi su una scala quantitativa da 1 a 10, attraverso l'uso del misuratore "RTM-210/P"

Attraverso l'esame obiettivo, sono stati misurati la circonferenza di collo e vita, l'indice di massa corporea, la pressione arteriosa, lo score di Mallampati. Il rischio elevato di OSA è stato definito sulla base della presenza di almeno tre dei seguenti segni: ipertensione (PA \geq 145/95), circonferenza del collo $>$ 41cm, Mallampati \geq 3, positività per roncopatia, e segnalazione di crisi apnoiche nel sonno. La presenza di quest'ultimo segno è stata considerata indicativa anche se isolata.

3. Risultati

La nostra indagine ha permesso di arruolare consecutivamente 623 autisti o conducenti tra Cagliari e Milano.

Riportiamo di seguito i fattori di rischio più importanti rilevati: il BMI medio è risultato 27 (Range interquartile 24-29), il russamen-

to è risultato abituale nel 27% dei soggetti, il test di Mallampati ≥ 3 nel 15%, la circonferenza collo sopra la soglia nel 46%. Abbiamo rilevato ipertensione nel 25% dei soggetti e infine solo il 2,5% dei casi ha riferito episodi di apnea durante il sonno. Dalla combinazione dei fattori il 18% dei soggetti è risultato ad alto rischio OSA. Di contro, il questionario di Epworth è risultato positivo (ossia sopra-soglia e suggerente approfondimenti diagnostici per OSA) solo nel 2% dei casi. Il questionario di Berlino è risultato positivo nel 1,3% dei casi. I tempi di reazione visivi sono risultati statisticamente inferiori per i soggetti con “alto rischio OSA”. La stessa tendenza è emersa per i tempi di reazione uditivi.

4. Conclusione

La nostra indagine è da considerarsi esplorativa in quanto, al momento, non è disponibile la conferma diagnostica attraverso la polisonnografia. Tuttavia descrive un quadro di BMI elevato e alta prevalenza di segni/fattori di rischio di OSA in una popolazione lavorativa con potenziali rischi verso terzi. Di contro, i questionari per la raccolta anamnestica di sonnolenza sono quasi sempre negativi. Anche i tempi di reazione calcolati per la casistica di Milano, pur se meritevoli di validazione ulteriore, sembrano suggerire una maggiore latenza per i soggetti a rischio OSA anche in assenza di questionario anamnestico positivo. Il nostro dato sembra deporre per un'adeguatezza di questi questionari se utilizzati da soli, senza test funzionali o parametri clinici obiettivi, per individuare adeguatamente i lavoratori a rischio e per indirizzarli precocemente verso percorsi diagnostici e terapeutici.

Bibliografia

- Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*. 2021; 199:87–101.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14(6):540-545.
- Ng SS, Tam W, Chan TO, To KW, Ngai J, Chan KKP, Yip WH, Lo RL, Yiu K, Ko FW, Hui DS. Use of Berlin questionnaire in comparison to polysomnography and home sleep study in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Res*. 2019; 20(1):40.

OSAS: stress ossidativo e infiammazione e comorbidità cardiovascolare

Roberta Andreoli, Michele Miragoli

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

ABSTRACT

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è una condizione associata ad alterazioni cardiovascolari, infiammatorie, metaboliche e neurovegetative. È ormai noto come la sindrome delle apnee ostruttive del sonno abbia un ruolo importante nell'avvio e nella progressione del rischio cardiovascolare. I meccanismi eziopatogenetici che portano al danno sono molteplici: 1) stress ossidativo consistente nell'aumento delle concentrazioni di radicali liberi in monociti e granulociti, di isoprostano, di malondialdeide sierico e di superossido nei neutrofilo e nella riduzione di ossido nitrico (NO); 2) attivazione simpatica, dovuta a ipossia-iperapnea, la quale comporta vasocostrizione e aumento della gittata cardiaca; 3) infiammazione sistemica, dovuta a fattori locali e sistemici quali fattori di trascrizione redox-sensibili (HIF-1, la proteina attivatrice-1, NF- κ B), citochine infiammatorie (IL-6 e TNF α , MMP), proteine di fase acuta e le adipochine (le quali contribuiscono allo stato infiammatorio dei pazienti obesi, patologia comune a più della metà dei pazienti con OSAS). È anche ormai noto in letteratura come la terapia con CPAP sia responsabile della riduzione della maggior parte di tali meccanismi patogenetici. Le conseguenze cliniche delle apnee notturne riguardano in primis l'ipertensione arteriosa sistemica, caratteristica comune a circa la metà dei pazienti con OSAS; si stima che circa un terzo dei pazienti ipertesi abbia le apnee notturne, prevalenza che aumenta nei casi di ipertensione farmaco-resistente (80%). La sindrome delle apnee notturne rappresenta un chiaro fattore di rischio e una chiara causa eziologica di patologia cardiovascolare, dal momento che l'ipertensione arteriosa sistemica si identifica come la principale manifestazione nella popolazione affetta da OSA.

KEYWORDS: *Obstructive sleep apnea syndrome; Infiammazione; Stress ossidativo; Patologia cardiovascolare; Ipertensione arteriosa.*

1. Introduzione

La causa più comune dei disturbi respiratori del sonno è la Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), condizione grave e potenzialmente fatale, caratteriz-

zata da ripetute interruzioni del respiro durante il sonno, dovute ad ostruzioni delle vie aeree, parziali o complete. L'ostruzione delle vie aeree superiori determina episodi di apnea (interruzione totale del respiro) o ipopnea (interruzione parziale del respiro) con conseguente intermittente diminuzione della concentrazione arteriosa di ossigeno, aumento della concentrazione di anidride carbonica e frammentazione del sonno.

Secondo le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine, l'indice di apnea/ipopnea (AHI), cioè il numero di eventi nell'unità di tempo, permette di classificare la gravità dell'OSAS. Secondo tali criteri, l'OSAS viene infatti definita lieve in presenza di $AHI = 5-15$, moderata se $AHI = 15-30$ o severa se $AHI > 30$. Gli episodi di apnea o ipopnea si possono ripetere fino a 400-500 volte durante la notte, determinando un disturbo del sonno anche severo.

Il collasso delle vie aeree superiori comporta cambiamenti nella pressione intratoracica e alternanza ciclica di ipossiemia e riossigenazione. È ormai noto come la sindrome delle apnee ostruttive del sonno abbia un ruolo nell'inizio e nella progressione del rischio cardiovascolare. I meccanismi eziopatogenetici che portano al danno sono molteplici: 1) stress ossidativo consistente nell'aumento delle concentrazioni di radicali liberi in monociti e granulociti, di isoprostanolo, di malondialdeide sierica e di superossido nei neutrofilii e nella riduzione di Ossido Nitrico (NO); 2) attivazione simpatica, dovuta all'ipossia-iperapnea e ai numerosi microrisvegli, la quale comporta vasocostrizione e aumento della gittata cardiaca; 3) infiammazione, in parte dovuta a fattori locali come ad esempio il russare (frequenze vibratorie associate a danno dei tessuti molli), e in parte dovuta a fattori sistemici quali fattori di trascrizione redox-sensibili (HIF-1, la proteina attivatrice-1, NF- κ B), citochine infiammatorie (IL-6 e TNF α , MMP), proteine di fase acuta e adipochine (le quali contribuiscono a loro volta allo stato infiammatorio dei pazienti obesi, patologia comune a più della metà dei pazienti con OSAS). L'analisi istologica dei tessuti di pazienti sottoposti a uvulopalatofaringoplastica mostra edema subepiteliale, aumento dell'infiltrazione plasmacellulare e riduzione delle papille del tessuto connettivo necessarie per l'ancoraggio all'epitelio; 4) ipercoagulabilità, consistente in aumento di fibrinogeno, della viscosità ematica, di fattori della coagulazione XIIa, VIIa e complesso trombina-antitrombina, nonché bassa attività fibrinolitica, con conseguente incremento dell'attivazione

e dell'aggregazione piastrinica (questi ultimi correlabili anche all'ipertono simpatico); 5) disfunzione endoteliale, associata sia al disequilibrio fra vasocostrizione e vasodilatazione, sia alla riduzione di NO – aumento di molecole di adesione.

2. OSA e stress ossidativo

La patogenesi delle complicanze dell'OSA è multifattoriale e non completamente stabilita. Coinvolge una vasta gamma di meccanismi, tra cui l'attivazione selettiva di vie molecolari infiammatorie, disfunzione endoteliale, disregolazione metabolica e stress ossidativo. Dall'analisi della letteratura è emerso un legame tra la sindrome OSA, patologia cronica e debilitante, e lo stress ossidativo, con effetti sulle proteine, sui lipidi e sugli acidi nucleici.

Nell'OSA, l'ostruzione ricorrente delle vie aeree superiori durante il sonno provoca cicli di ipossia significativa, pressione intratoracica negativa esagerata e risvegli. L'ipossia e la riossigenazione ripetitive inducono la creazione eccessiva di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Ciò provoca lo stress ossidativo, che è uno squilibrio tra la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e la capacità antiossidante dell'organismo. Una maggiore generazione di ROS può verificarsi nel normale invecchiamento o in condizioni fisiopatologiche acute o croniche. L'eccesso di ROS provoca danni ossidativi all'acido desossiribonucleico (DNA), alle proteine e ai lipidi.

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-nitrosi-

lazione, metossidazione) o irreversibili. 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. HNE e ONE possono legarsi a proteine nucleofile, 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).

Fisiologicamente le cellule presentano dei meccanismi di difesa nei confronti dello SO, messi in atto dai sistemi antiossidanti enzimatici (superossido dismutasi, catalasi, glutatione 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.

I biomarcatori della perossidazione lipidica e proteica non enzimatica, della riparazione del DNA e della capacità antiossidante misurati nel siero, nel plasma e nelle urine sono comunemente usati per valutare la presenza di stress ossidativo.

Lo stress ossidativo è responsabile dell'alterazione di quantità sostanziali di composti misurabili, un riepilogo dei quali è fornito nella Tabella 1. L'elenco di biomarcatori dello stress ossidativo inseriti in tabella è sicuramente non esaustivo e in continua implementazione. L'elenco è stato selezionato per includere solo biomarcatori consolidati e ampiamente testati dello stress ossidativo nell'OSA. Lo stato di stress ossidativo può verificarsi non solo nei pazienti con OSA, ma anche in varie condizioni patologiche, ad esempio cancro, malattie neurologiche e respiratorie o persino depressione.

Qualunque sia la causa, esso è associato ad un effetto dannoso sulle membrane cellulari, sulla struttura del DNA e sulle proteine, causando modifiche conformazionali e danni. Nell'OSA, si teorizza che, attraverso la sovrapproduzione di ROS e l'insufficiente difesa antiossidante, lo stress ossidativo causa complicazioni cardiovascolari. Forse questa relazione non è così semplice come si pensava in precedenza.

Biomarcatori
<ul style="list-style-type: none"> • Reactive oxygen species • Total oxidant status • Total antioxidant status • Endothelial nitric oxide synthase • Nitric oxide Metabolites • Nitric oxide • Malondialdehyde • Reactive oxygen metabolites • Thiobarbituric acid reactive substances • 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine • F2-isoprostane (8-isoprostane) • Superoxide dismutase • Glutathione • Glutathione peroxidase • Serum paraoxonase 1 • Advanced glycation end products • Advanced oxidation protein products • Asymmetric dimethylarginine • Homocysteine • Oxidized low-density lipoprotein • Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 • Total antioxidant capacity • Ferric-reducing antioxidant power • Uric acid • Non-protein-bound iron • Catalase • Matrix metalloproteinases

Tabella 1 – Elenco non esaustivo di biomarcatori dello stress ossidativo nell'OSA

Gli studi disponibili forniscono prove convincenti che l'OSA può essere caratterizzata come una malattia da stress ossidativo, sia per l'aumentata produzione di anione superossido nei globuli bianchi dei pazienti con OSA (neutrofili, monociti stimolati e non stimolati), sia per elevati marcatori di perossidazione lipidica, carbonilazione delle proteine e ossidazione del DNA.

3. Complicanze cardiovascolari nell'apnea ostruttiva del sonno

Gli studi dimostrano che l'OSA aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari (CVC), come lo sviluppo o la progressione dell'ipertensione arteriosa, della cardiopatia ischemica, dell'insufficienza cardiaca e dell'ictus.

Uno studio pubblicato da Peppard et al., che comprendeva 709 partecipanti che avevano completato il follow-up di quattro anni e 184 che avevano completato anche lo studio di follow-up di otto anni, ha riferito che i pazienti affetti da OSA lieve ($AHI < 15$) e OSA grave ($AHI \geq 15$) avevano rispettivamente una probabilità circa due e tre volte maggiore di avere ipertensione al follow-up rispetto ai pazienti liberi da malattia.

In uno studio del 2005 pubblicato su *The Lancet*, Marin et al. hanno presentato un'ampia ricerca prospettica controllata con una media di 10,1 anni di follow-up. Il gruppo di studio era composto da 264 uomini sani, 377 russatori semplici, 403 con apnea-ipopnea ostruttiva del sonno lieve-moderata non trattata, 235 con OSA grave non trattata e 372 pazienti trattati con CPAP. I risultati dello studio suggeriscono che per gli uomini con OSA grave non trattata, l'odds ratio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali è rispettivamente 2,87 e 3,17.

Gottlieb et al. nel 2010 hanno pubblicato uno studio prospettico con un follow-up mediano di 8,7 anni su 1.927 uomini e 2.495 donne di età ≥ 40 anni esenti da insufficienza cardiaca e malattia coronarica. Dopo aggiustamento per fattori di rischio multipli, l'OSA risultava un predittore significativo di malattia coronarica incidente tra gli uomini (gli uomini di età compresa tra 40 e 70 anni, che avevano $AHI \geq 30$ avevano il 68% in più di probabilità di sviluppare una malattia coronarica rispetto a quelli con $AHI < 5$).

In generale la mortalità cardiovascolare risulta aumentata di circa tre volte nelle forme severe di OSAS non trattate. La terapia con CPAP, infatti, sembra essere associata a riduzione del rischio cardiovascolare, arrivando, in alcuni casi, a ridurlo al pari dei pazienti non affetti da OSAS, soprattutto in caso di completa compliance. Per quanto concerne la medicina di genere, si stima che circa il 2-3% delle donne di mezza età soffra di OSAS. Purtroppo, il ruolo delle apnee notturne come fattore di rischio cardiovascolare nel genere femminile non è ancora chiaro per via della maggior frequenza di studi che coinvolgono solo uomini.

4. Conclusioni

Si ritiene che lo stress ossidativo e lo stato infiammatorio cronico siano le principali caratteristiche dei cambiamenti fisiopatologici dell'OSA, contribuendo di conseguenza alle alterazioni neurali, cardiovascolari

e metaboliche. Lo stress ossidativo nei pazienti con apnea notturna può essere la causa principale della disfunzione endoteliale.

La disfunzione endoteliale è spesso considerata come una delle prime anomalie rilevabili e possibilmente reversibili durante lo sviluppo dell'aterosclerosi. Gli studi indicano un'associazione tra la presenza di disfunzione endoteliale sia coronarica che sistemica e un aumento del rischio di futura morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con OSA. Inoltre, lo sviluppo di morbilità e mortalità cardiovascolare può verificarsi anche secondariamente ad altre patologie causate dall'OSA, come l'ipertensione.

Bibliografia

- Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(1):61-72.
- Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, Belfiore A, Cesari M, Concistrè A, Del Pinto R, Fabris B, Fallo F, Fava C, Ferri C, Giacchetti G, Grassi G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Maiolino G, Manfellotto D, Minuz P, Monticone S, Morganti A, Muiesan ML, Mulatero P, Negro A, Parati G, Pengo MF, Petramala L, Pizzolo F, Rizzoni D, Rossitto G, Veglio F, Seccia TM. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens.* 2020; 5:100029.
- Zhang W, Si LY. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Ups J Med Sci.* 2012; 117(4):370-82.
- Baran R, Grimm D, Infanger M, Wehland M. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Obstructive Sleep Apnea-Related Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5):2300.
- Dalle Donne I, et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction and disease progression. *J Cell Mol Med* 2006; 2: 389-406.
- Sayre LM, et al. Protein adducts generated from products of lipid oxidation: focus on HNE and ONE. *Drug Metab Rev* 2006; 38: 651-675.
- Aldini G, et al. Intervention strategies to inhibit protein carbonylation by lipid oxidation-derived reactive carbonyls. *Med Res Rev* 2007, 27: 817-868.
- Yoshikawa T, Naito Y. What is oxidative stress? *Jpn Med Assoc J* 2002; 271-276.
- Fiedorczuk P, Stróżyński A, Olszewska E. Is the Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Associated With Cardiovascular Complications?-Systematic Review. *J Clin Med.* 2020; 9(11):3734.

- Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, Knight AR, Taylor EL, Oettrich J, Ruskovska T, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2015; 23:1144–1170.
- Dyugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, Lavie L. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):544–54.
- Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162(2 Pt 1):566–70.
- Badran M, Ayas N, Laher I. Cardiovascular complications of sleep apnea: role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014:985258.
- Fiedorczyk P, Stróżyński A, Olszewska E. Is the Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Associated With Cardiovascular Complications?-Systematic Review. *J Clin Med.* 2020; 9(11):3734.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010; 122(4):352–60.
- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(2):168–75.
- Lui MM, Sau-Man M. OSA and atherosclerosis. *J Thorac Dis.* 2012; 4(2):164–72.
- Feng J, Zhang D, Chen B. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012; 16(2):283–94.
- Atkeson A, Jelic S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4(6):1327–35.
- Zamarrón C, Valdés Cuadrado L, Alvarez-Sala R. Pathophysiological mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Pulm Med.* 2013; 2013:521087.
- Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009; 373(9657):82–93.
- Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(9):1006–14.
- 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(9464):1046–53.

SESSIONE II

**Incidentalità stradale, lavoro e salute:
cause antropiche e apnee ostruttive del sonno**

La diagnosi multidisciplinare del paziente con apnee ostruttive del sonno: il ruolo dell'otorinolaringoiatra

Giuseppe Magliulo, Annalisa Pace

Dipartimento Organi di Senso, Policlinico Umberto I, Roma

ABSTRACT

L'apnea ostruttiva del sonno è una patologia comune che si inserisce in un contesto di multidisciplinarietà. Il ruolo dell'otorinolaringoiatra è quello di valutare i pazienti con un potenziale rischio su base anatomica e funzionale, confermando la diagnosi con metodiche strumentali adeguate (polisomnografia). L'analisi dei fattori di rischio quali asma, rinite allergica o rinosinusite non ha evidenziato una correlazione significativa tra queste patologie e le OSAS. Il trattamento "gold standard" per le apnee del sonno è la ventilazione a pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP). La compliance a questo trattamento, però, è scarsa ed è compito dell'otorinolaringoiatra valutare protocolli terapeutici alternativi e specifici per il paziente. L'introduzione della Drug Induced Sleep Endoscopy (DISE), ha consentito di effettuare una valutazione anatomico-funzionale mirata del paziente con apnee del sonno. Questa, infatti, consente di programmare una terapia "cucita" sul paziente scegliendo tra terapia posizionale, Oral Appliance o chirurgia specifica e mini-invasiva (faringoplastiche "Barbed" e chirurgia robotica).

KEYWORDS: Obstructive sleep apnea syndrome; OSAS; Otorinolaringoiatra; Patologia multifattoriale; Terapia; CPAP; Ventilazione a pressione positiva continua delle vie aeree.

1. Introduzione

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è una problematica comune, caratterizzata da multipli episodi di ostruzione dovuti al collasso delle alte vie respiratorie, con cessazione o riduzione del respiro, forte russamento e/o sonnolenza diurna.

Uno studio recente ha dimostrato come l'OSA coinvolga circa 730 milioni di persone nel mondo e solo in Italia si stimano circa oltre 33 milioni di pazienti di età compresa tra i 30 ed i 69 anni.

La patologia delle apnee ostruttive, per la sua complessità, non può essere considerata di pertinenza mono-specialistica, ma va inquadrata in un contesto multidisciplinare.

I fenotipi dei pazienti affetti da OSA, infatti, sono variabili a seconda della diversa anatomia, della collassabilità delle vie aeree superiori, del tono neuromuscolare e della funzione sonno-veglia, nonché dell'instabilità del controllo ventilatorio e della soglia di arousal. Bosi et al. hanno sviluppato una classificazione fisiopatologica qualitativa (gradi PALM) attraverso la polisonnografia (PSG) clinica, il grado di gravità dell'OSA e il livello terapeutico della pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP): quest'ultima rappresenta il trattamento Gold standard per le apnee del sonno. Tuttavia, la compliance a lungo termine di tale trattamento è limitata, sono quindi necessarie alternative alla terapia CPAP per rispondere alla crescente necessità di fornire opzioni terapeutiche su misura. In questo contesto, la Drug Induced Sleep Endoscopy (DISE) si identifica come metodo utile per valutare i siti e i modelli di collasso nei pazienti OSA candidati al trattamento chirurgico. La DISE consiste in una valutazione delle vie aeree superiori durante un sonno simulato farmacologicamente, a seguito del quale si identifica il pattern anatomico responsabile delle apnee del sonno. In tal modo è possibile valutare e scegliere la miglior terapia per il paziente: terapia posizionale, oral appliance (MAD) e terapia chirurgica.

Esistono numerose procedure chirurgiche proposte per il trattamento dell'OSA. La chirurgia della regione velo-faringea ha avuto un'enorme evoluzione passando da tecniche demolitive a tecniche mini-invasive di rimodellamento delle pareti laterali della faringe e terapia robotica. Tra le più note e funzionali vi sono la Barbed Reposition Pharyngoplasty (BRP) e la chirurgia robotica transorale (TORS) utilizzata per la resezione della base della lingua.

2. Materiali e metodi

Nello studio condotto, l'otorinolaringoiatra ha svolto due funzioni: valutazione del paziente con anamnesi (fattori di rischio come asma, rinosinusite, rinite allergica) ed esame obiettivo ORL (Mallampati score; Friedmann score, Fibrolaringoscopia); conferma diagnostica delle OSA con esame polisunnografico (PSG) di tipo III. La PSG veniva condotta a domicilio per una notte ed i parametri di valutazione della severità del grado di OSA erano: *Apnea Hypopnea Index* (AHI); *Oxygen desaturation Index* (ODI); t90% (percentuale di tempo stimato con saturazione di ossigeno <90%). È stata, dunque, valu-

tata la possibile correlazione tra OSA e rinite allergica, rinosinusite allergica e asma mediante test di Kolmogorov-Smirnov.

3. Risultati

Il numero totale soggetti del campione era di 428. Il numero soggetti selezionati per lo studio era di 416. La selezione è stata effettuata richiedendo che i soggetti avessero tutte le variabili usate in questo studio ben definite: sesso, età, AHI, ODI, t90%, rinosinusite, rinite allergica, asma. L'età media era di 54,2 anni \pm 12,0 anni (252 maschi, 164 femmine). La distribuzione dell'asma nel campione era di 27 pazienti. Il test statistico che è stato applicato è il test di Kolmogorov-Smirnov. La relazione tra OSA e asma evidenzia un p-value=0,947771. Pertanto, dato il p-value $>0,05$ non si osserva un'associazione tra OSAS e asma. Al contempo, la ridotta statistica (27 soggetti) ha consentito uno studio con bassa sensibilità che risulta il principale limite di questa analisi. L'analisi condotta per rinite allergica ha mostrato 68/416 pazienti con patologia e un p-value = 0,111746 al test di Kolmogorov-Smirnov, pertanto non significativo. Già nel 2020 uno studio del nostro gruppo aveva messo in evidenza una scarsa relazione tra rinite allergica ed OSAS, dimostrando un aumentato rischio di OSA nei pazienti NARES (rinite non allergica) rispetto ai pazienti con rinite allergica e pazienti sani.

L'analisi condotta per la rinosinusite ha dimostrato che era presente in 59/416 e con un p-value=0,13571 al test di Kolmogorov-Smirnov. Pertanto, dato il p-value $> 0,05$ non si osserva un'associazione tra OSAS e rinosinusite.

4. Discussione e conclusioni

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è una patologia multifattoriale e multidisciplinare. Nell'ambito dei fattori di rischio per le OSAS, la rinite allergica, l'asma e la rinosinusite non sembrano essere significative. L'otorinolaringoiatra svolge un ruolo chiave nella diagnosi e nel trattamento specifico del paziente affetto da OSA.

Bibliografia

- Iannella G, Magliulo G, Greco A, de Vincentiis M, Ralli M, Maniaci A, Pace A, Vicini C. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(4):2459.
- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(8):687-698.
- Bosi M, De Vito A, Kotecha B, Viglietta L, Braghiroli A, Steier J, Pengo M, Sorrenti G, Gobbi R, Vicini C, Poletti V. Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: a review of the literature. *Sleep Breath*. 2018; 22(3):579-592.
- Cammaroto G, Stringa LM, Iannella G, Meccariello G, Zhang H, Bahgat AY, Calvo-Henriquez C, Chiesa-Estomba C, Lechien JR, Barillari MR, Galletti B, Galletti F, Freni F, Galletti C, Vicini C. Manipulation of Lateral Pharyngeal Wall Muscles in Sleep Surgery: A Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(15):5315.

Obesità e apnee ostruttive del sonno: significato clinico della perdita di peso e impatto sulla salute pubblica

Stefania Mariani, Fiammetta Cipriani, Lucio Gnessi

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Centro di Alta Specializzazione per la Cura dell'Obesità (CASCO), Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma

ABSTRACT

L'obesità è una malattia cronica, progressiva, recidivante, caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo tale da compromettere lo stato di salute. La World Obesity Federation riporta che circa la metà degli adulti nel mondo sono affetti da sovrappeso o obesità, evidenziando quanto sia allarmante questo fenomeno. Le apnee ostruttive del sonno (OSA) rappresentano un disturbo respiratorio comune nel paziente con obesità, caratterizzato da episodi ricorrenti di ostruzione parziale o completa delle vie aeree superiori durante il sonno, con conseguenti episodi ipopnoici (riduzione del flusso aereo) o apnoici (interruzione respiratoria) ripetuti. Obesità e OSA correlano fortemente, tuttavia, in letteratura non esistono dati univoci circa la relazione tra l'indice di massa corporea (BMI), usato convenzionalmente per classificare il grado di obesità, e l'indice di apnea/ipopnea (AHI, numero di episodi apnoici o ipopnoici per ora). Il BMI rappresenta infatti un indice surrogato di obesità, e non tiene conto dell'adiposità del soggetto. Nell'ambito di questo studio abbiamo valutato parametri antropometrici più rappresentativi di massa grassa, come le circonferenze vita e collo. La circonferenza collo è risultata particolarmente indicativa dell'associazione tra obesità e OSA, con coefficiente di correlazione simile tra uomini ($r=0,42$) e donne ($r=0,44$) e valore maggiore rispetto agli altri parametri. In conclusione, più che l'obesità di per sé, la distribuzione della massa grassa sembra avere maggiore valore predittivo di OSAS.

KEYWORDS: OSA; Obstructive sleep apnea syndrome; Apnee notturne; Ostruzione delle vie aeree; Sovrappeso; Obesità.

1. Introduzione

L'obesità è una malattia pandemica associata a complicanze cardiovascolari, metaboliche, osteoarticolari, respiratorie, psicocomportamentali frequenti ed invalidanti che, assieme al radicato stigma sociale del peso, compromettono la qualità e l'aspettativa di vita del paziente. L'OSA, come l'obesità, predispone a complicanze metaboliche (diabete, steatosi epatica), cardiovascolari (ipertensione, cardiopatia

ischemica) e neuro-cognitive, che peggiorano lo stato di salute. Numerosi fattori anatomici e metabolici contribuiscono allo sviluppo di OSA nel paziente con obesità, così come quest'ultima può rivelarsi da sola un fattore predisponente alla patologia OSA nelle sue manifestazioni caratteristiche. La deposizione di grasso lungo le pareti laterali della faringe riduce il lume faringeo; la forza ed il tono dei muscoli delle vie aeree superiori diminuisce per effetto del grasso intramuscolare (miosteatosi); l'aumento della circonferenza del collo restringe le vie aeree superiori e aumenta la collassabilità della faringe durante il sonno; l'effetto massa dell'ampio addome che spinge verso l'alto le basi polmonari riduce gli spazi aerei; la ridotta sensibilità dei centri respiratori troncoencefalici alle variazioni di CO₂ e O₂ riduce il *drive* respiratorio e aggrava gli episodi apnoici durante il sonno; infine, l'infiammazione cronica di basso grado tipica dell'obesità si aggiunge al restringimento e all'infiammazione delle vie aeree superiori causando edema. Come sopra detto, tramite interazioni bidirezionali anche l'OSA predispone ad obesità: l'OSA aumenta l'attivazione del tono simpatico portando ad aggravamento del sovrappeso e dell'iperglicemia; l'interruzione respiratoria ripetuta durante il sonno induce la secrezione di ormoni dello stress cui consegue disregolazione della risposta glicemica, insulino-resistenza, diabete, alterata attività del tessuto adiposo e alterazioni della funzione vascolare; i cambiamenti nei livelli di insulina, leptina e grelina comportano aumento dell'appetito e dell'apporto calorico che inducono preferenza per i cibi ipercalorici, oltre a variazioni del microbiota. Infine, i soggetti affetti da OSA hanno una probabilità 6-9 volte maggiore di soffrire di sindrome metabolica rispetto ai soggetti non affetti, ed è noto che la privazione, la frammentazione o l'inefficacia del sonno comportano alterazioni metaboliche. A questo proposito è stato osservato negli individui che dormono meno di 7 ore che, all'aumentare delle ore di sonno, gli indici metabolici migliorano e la possibilità di perdere peso è maggiore. Sembra quindi che l'obesità e l'OSA creino un circolo vizioso in cui l'una si traduce nel peggioramento dell'altra. Stabilire quali siano i parametri di adiposità che meglio correlano con la severità dell'OSA è un aspetto che merita considerazione.

2. Materiali e metodi

In questo studio abbiamo selezionato 406 pazienti affetti da OSA (244 uomini e 162 donne) con età media di 54,3±11,9 anni. Abbi-

amo misurato i seguenti parametri antropometrici: BMI, circonferenza vita e circonferenza collo. La correlazione tra tali variabili e l'AHI e è stata valutata con il coefficiente di correlazione di Pearson. Abbiamo considerato una significatività statistica per p-value <0,05.

3. Risultati

I nostri risultati dimostrano che il BMI, la circonferenza vita e la circonferenza collo hanno una correlazione diretta e significativa con l'AHI ($p < 0.001$), sia negli uomini che nelle donne (Figg. A-C). Tuttavia, valutati nel dettaglio, tali risultati suggeriscono che, più che il BMI, i parametri che tengono conto della distribuzione adiposa sono quelli che più fortemente correlano con l'AHI (Figg. B-C). In particolare, la circonferenza collo è il parametro più indicativo dell'associazione tra obesità e OSA, poiché presenta una correlazione simile tra uomini e donne. Inoltre, ha i valori di correlazione con l'AHI complessivamente più alti tra quelli ottenuti (Fig. C).

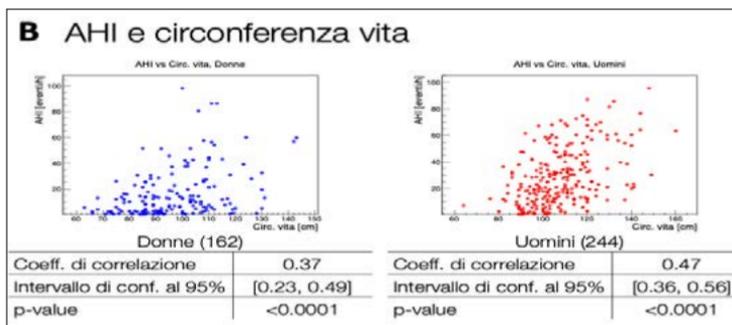
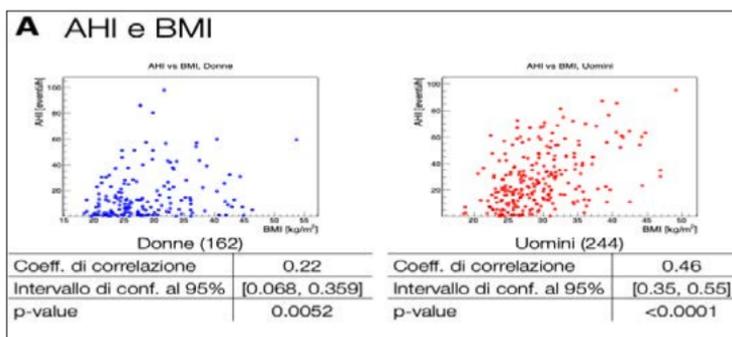


Fig. A – Coefficiente di correlazione tra AHI e BMI; Fig. B – AHI e circonferenza vita

C AHI e circonferenza collo

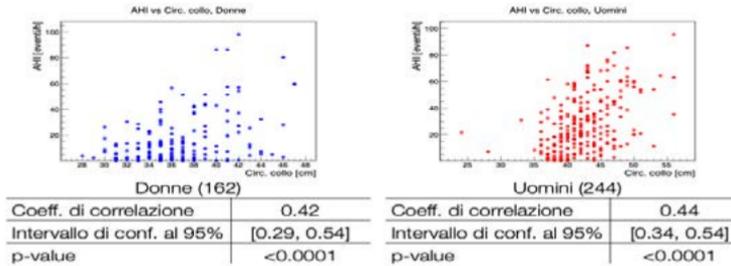


Fig. C – AHI e circonferenza collo, nelle donne (blu) e negli uomini (rosso).

La circonferenza collo indica più fortemente l'associazione tra obesità e OSA.

4. Discussione e conclusioni

La distribuzione della massa grassa, più che l'obesità di *per se*, ha un valore predittivo di OSAS. Studi precedenti al nostro riportano che, meglio del BMI, altri indici di adiposità correlano con l'AHI. Ad esempio, il rapporto tra grasso del tronco e grasso delle gambe, che esprime la relazione tra grasso viscerale e grasso sottocutaneo (più sano e metabolicamente flessibile), correla significativamente con l'OSAS e indica che all'aumentare dell'obesità centrale aumenta il rischio cardiovascolare, indipendentemente dall'adiposità generale. Di recente, anche la valutazione del grasso epicardico, depot viscerale del cuore, ha acquisito valore prognostico. Infatti il suo spessore riflette significativamente l'adiposità viscerale e correla con insulino-resistenza, malattia coronarica e aterosclerosi subclinica. Inoltre, il grasso epicardico è in contiguità con il miocardio e i vasi coronarici e, per le sue precipue caratteristiche lipogenetiche e secretorie (ormonali e citochiniche), si distingue da altri depositi di grasso e predispone alla sindrome metabolica. I pazienti con AHI maggiore hanno uno spessore di grasso epicardico maggiore, e questa correlazione è indipendente dall'obesità definita dalle misure classiche di adiposità.

Il trattamento precoce dell'obesità riduce il rischio di sviluppare complicanze croniche come l'OSA. La perdita di peso migliora signifi-

cativamente la severità dell'OSA, riduce la frequenza delle interruzioni respiratorie durante il sonno e migliora l'efficacia della terapia con ventilazione meccanica a pressione positiva continua (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). È stato altresì osservato che è possibile ridurre il rischio di sviluppare OSA e diabete tipo 2 di oltre il 50% se il calo ponderale è tale da passare da uno stato di obesità di I grado (BMI 30-34,9 kg/m²) a quello di sovrappeso (BMI 25-29,9 kg/m²), con importanti ricadute in termini di prevenzione. In ambito di salute pubblica, la consapevolezza dell'importanza del calo ponderale per migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da obesità e OSA è necessaria. Esiste un crescente interesse nei programmi di perdita di peso combinati per trattare queste patologie. Le modifiche dello stile di vita (dieta ed esercizio fisico), sono alla base di tutti gli interventi terapeutici adottati, ma la terapia cognitivo-comportamentale, i trattamenti farmacologici e, in casi selezionati, la chirurgia bariatrica, svolgono un ruolo significativo. Un'efficace gestione multidisciplinare del peso migliora i fattori di rischio cardiometabolico (dislipidemia, ipertensione arteriosa, emoglobina glicata, circonferenza vita, PCR) e riduce le complicanze, con il risultato di migliorare la salute generale del soggetto ed ottenere benefici a lungo termine. È importante sottolineare che un calo di peso del 10-15% limita fortemente l'impatto dell'obesità sulle malattie cardiovascolari, osteoarticolari, epatiche e sull'OSA; un calo di peso >15% è in grado di ridurre la mortalità per cause cardiovascolari. Nel mondo, oltre 2 miliardi di adulti sono affetti da sovrappeso o obesità e circa 950 milioni da OSA, e le generazioni più giovani manifestano obesità in età sempre più precoce. Il World Obesity Atlas 2023 pubblicato dalla World Obesity Federation prevede che l'impatto economico globale del sovrappeso/obesità possa raggiungere i 4,3 trilioni di dollari all'anno entro il 2035, ed il danno economico provocato da una società "obesiogena" è destinato a crescere se le misure di prevenzione e trattamento non miglioreranno.

Bibliografia

- Benraouane F, Litwin SE. Reductions in cardiovascular risk after bariatric surgery. *Curr Opin Cardiol.* 2011; 26(6):555-61.
- Bonsignore MR. Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Handb Exp Pharmacol.* 2022; 274:181-201.

- Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Wharton S; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022; 28(10):2083-2091.
- Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract.* 2016; 22(3):1-203.
- Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA.* 2020; 323(14):1389-1400.
- Haase CL, Eriksen KT, Lopes S, Satyrganova A, Schnecke V, McEwan P. Body mass index and risk of obesity-related conditions in a cohort of 2.9 million people: Evidence from a UK primary care database. *Obes Sci Pract.* 2020; 7(2):137-147.
- Jehan, S., Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, Jean-Louis G, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord.* 2017; 1(4):00019.
- Kouda K, Fujita Y, Ohara K, Tachiki T, Tamaki J, Yura A, Moon JS, Kajita E, Uenishi K, Iki M. Associations between trunk-to-peripheral fat ratio and cardiometabolic risk factors in elderly Japanese men: baseline data from the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. *Environ Health Prev Med.* 2021; 26(1):35.
- Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, Millman RP, Zammit G, Walkup MP, Wadden TA, Wing RR, Pi-Sunyer FX, Spira AP, Foster GD. Sleep AHEAD Research Subgroup of the Look AHEAD Research Group. Effects of Weight Loss on Obstructive Sleep Apnea Severity. Ten-Year Results of the Sleep AHEAD Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(2):221-229.
- Lawrence BJ, Kerr D, Pollard CM, Theophilus M, Alexander E, Haywood D, O'Connor M. Weight bias among health care professionals: A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2021; 29(11):1802-1812.
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, Peters C, Zhyzhneuskaya S, Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Rodrigues AM, Rehackova L, Adamson AJ, Sniehotta FF, Mathers JC, Ross HM, McIlvenna Y, Stefanetti R, Trenell M, Welsh P, Kean S, Ford I, McConnachie A, Sattar N, Taylor R. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018; 391(10120):541-551.

- Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, Clark JM, Coday M, Curtis JM, Egan C, Evans M, Foreyt J, Foster G, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jeffery RW, Johnson KC, Kitabchi AE, Knowler WC, Kriska A, Lang W, Lewis CE, Montez MG, Nathan DM, Neiberg RH, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Redmon B, Regensteiner J, Rejeski J, Ribisl PM, Safford M, Stewart K, Trencle D, Wadden TA, Wing RR, Yanovski SZ. Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(11):913-921.
- Mariani S, Fiore D, Barbaro G, Basciani S, Saponara M, D'Arcangelo E, Ulisse S, Moretti C, Fabbri A, Gnassi L. Association of epicardial fat thickness with the severity of obstructive sleep apnea in obese patients. *Int J Cardiol.* 2013; 167(5):2244-9.
- Nedelcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(1):126-33.
- Pearl RL. Weight Bias and Stigma: Public Health Implications and Structural Solutions. *Soc Issues Policy Rev.* 2018; 12(1):146-182.
- Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. Weight Loss and Heart Failure: A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. *Circulation.* 2017; 135(17):1577-1585.
- Verhoef SP, Camps SG, Gonnissen HK, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Concomitant changes in sleep duration and body weight and body composition during weight loss and 3-mo weight maintenance. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98(1):25-31.
- World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. www.data.worldobesity.org/publications/?cat=19

Apnee ostruttive del sonno e rischio cardiovascolare

Silvia Antonini¹, Giulio Montefusco², Giuseppe Placanica²

¹Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università di Roma La Sapienza, Roma; ²Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare e Chirurgia dei Trapianti d'Organo, Università di Roma La Sapienza, Roma

ABSTRACT

L'ipertensione arteriosa sistemica rappresenta la prima delle diverse comorbidità cardiovascolari afferenti alle apnee ostruttive del sonno (OSAS). Le OSAS, infatti, assumono un ruolo molto importante nell'insorgenza e nella progressione del rischio cardiovascolare risultando coinvolte nell'evoluzione di numerose altre condizioni quali coronaropatia, aritmie, insufficienza cardiaca, ictus ischemico e morte cardiaca improvvisa. Allo scopo di quantificare la prevalenza di tale associazione, sono stati arruolati 409 pazienti affetti da OSAS di vario grado; di questi, 51 affetti da OSAS di grado severo sono stati sottoposti a monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (MAP 24h). I risultati dimostrano come l'ipertensione arteriosa sia presente nel 48,9% della popolazione esaminata ($p=1,35413 \times 10^{-5}$); inoltre nei 51 pazienti affetti da OSAS di grado severo sottoposti a MAP 24h, oltre la metà ha mostrato un pattern notturno Non Dipper (principalmente sistolico e sisto-diaistolico). La sindrome delle apnee notturne risulta quindi chiaramente coinvolta nell'insorgenza e nella progressione della patologia cardiovascolare, in misura maggiore per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa sistemica.

KEYWORDS: OSAS; Obstructive sleep apnea syndrome, Apnee notturne; Rischio cardiovascolare; Ipertensione arteriosa sistemica.

1. Introduzione

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) colpisce circa il 3% della popolazione già a partire dai 30 anni, aumentando di prevalenza con l'età, per raggiungere il 7% all'interno della popolazione intorno ai 70 anni; tali percentuali, tuttavia, risultano sottostimate in quanto solo circa il 10% viene diagnosticato e trattato. Il ciclico alternarsi di ipossiemia e riossigenazione, dovuto alla chiusura ripetitiva delle vie aeree durante il riposo, rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare. I meccanismi eziopatogenetici che portano al danno sono molteplici e riguardano: l'attivazione simpatica, l'infiammazione, l'alterazione della bilancia coagulativa

e lo stress ossidativo. Per quanto riguarda l'attivazione simpatica, questa è dovuta ai numerosi microrisvegli che inducono vasocostrizione e aumento della gittata cardiaca. L'infiammazione invece è conseguente sia a fattori locali (come ad esempio il danno ai tessuti molli delle vie aeree superiori dovuto alle frequenze vibratorie del russare), e sia a fattori sistemici quali incremento delle proteine di fase acuta, delle citochine infiammatorie, fattori di trascrizione redox-sensibili, radicali liberi dell'ossigeno e adipochine; queste ultime svolgono un ruolo importante soprattutto nei pazienti affetti da obesità, condizione comune a più della metà dei pazienti con OSAS. In ultima analisi è presente anche l'alterazione dell'equilibrio coagulativo con sbilanciamento verso l'ipercoagulabilità dato dall'aumento dell'aggregazione piastrinica, della viscosità ematica, dei fattori della coagulazione XIIa, VIIa, nonché dalla riduzione della fibrinolisi. La terapia con CPAP riduce la maggior parte di tali meccanismi patogenetici attraverso il mantenimento dell'apertura delle vie aeree durante il sonno, prevenendo episodi di apnea e ipopnea.

L'associazione fra OSAS e patologie cardiovascolari, quindi, risulta ben nota in letteratura già da diverso tempo. Nello specifico tale sindrome risulta associata a ipertensione arteriosa sistemica, disturbi del ritmo cardiaco, ictus, malattia coronarica e a insufficienza cardiaca.

1.1 Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa sistemica rappresenta la complicanza cardiovascolare più strettamente associata alla sindrome delle apnee ostruttive del sonno. Si stima che circa un terzo dei pazienti ipertesi soffra di OSAS, prevalenza che aumenta nei casi di ipertensione resistente (80%), e che circa il 50% dei pazienti affetti da OSAS sia anche iperteso. L'ipertono simpatico comporta inoltre l'assenza del calo fisiologico notturno (profilo Non Dipper) dei valori tensivi. Tale correlazione è ben nota sia nel modello animale che nell'uomo.

Negli studi sugli animali, l'induzione di apnee notturne sperimentali ha causato incrementi acuti e transitori della pressione sanguigna notturna, esitando in ipertensione sostenuta anche durante le ore diurne. La normalizzazione dei valori tensivi ha ridotto le apnee notturne nei ratti. Nell'uomo molte ricerche hanno stabilito un collegamento tra OSAS e ipertensione, e tra queste nello specifico lo studio di Peppard et al. pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2000. I loro risultati, ottenuti dopo 4 anni di osservazione

prospettica, dimostrano come i pazienti con pochi episodi di apnea o ipopnea (da 0,1 a 4,9 eventi all'ora) al basale avevano il 42% in più di probabilità di avere ipertensione al follow-up rispetto ai pazienti senza episodi. I pazienti affetti da un grado di severità OSAS lieve (indice di apnea-ipopnea da 5,0 a 14,9 eventi all'ora) e da gradi di severità superiori (indice di apnea-ipopnea di 15,0 o più eventi all'ora) avevano circa due e tre volte, rispettivamente, le probabilità di avere ipertensione al follow-up rispetto ai pazienti senza episodi di apnea o ipopnea. L'utilizzo di CPAP riduce la pressione sanguigna di circa 2 mmHg, arrivando a 5 mmHg in caso di massima compliance (min 5-6/ora a notte).

1.2 Disturbi del ritmo cardiaco

Nei pazienti con OSAS sono stati descritti, inoltre, disturbi del ritmo cardiaco. Per quanto riguarda le bradiaritmie, dovute all'attivazione vagale cardiaca ipossiémica, le più frequenti sono l'arresto sinusale e il blocco atrioventricolare di II grado. Le tachiaritmie più frequenti sono rappresentate invece dalla tachicardia ventricolare non sostenuta e dalla fibrillazione atriale (FA). Studi epidemiologici hanno mostrato come le OSAS raddoppino il rischio di avere FA, fornendo le prime evidenze della relazione tra queste due patologie già negli anni ottanta. Tale correlazione può parzialmente spiegarsi nell'associazione fra ingrandimento atriale e insorgenza di FA; infatti, in studi recenti è emerso che i pazienti con OSAS moderato-severo (AHI >15) sottoposti ad ablazione con catetere presentavano atri sinistri indicizzati per l'area della superficie corporea significativamente più grandi, rispetto a quei pazienti con un AHI <15. Mehra et al. nello studio Sleep Heart Health dimostrò che in 566 pazienti con OSAS grave, fino al 5% presentava FA nel monitoraggio Holter di 24 ore rispetto all'1% nella categoria di pazienti senza OSAS. Inoltre, alla luce anche del maggior sovertimento strutturale atriale riscontrato nei pazienti affetti da OSAS severo, importanti dati sono emersi anche nella prevalenza delle ricadute post cardioversione. Infatti, Kanagala et al. mostrarono come in 118 pazienti sottoposti a cardioversione elettrica, dopo un follow-up di 12 mesi, le ricorrenze erano significativamente più alte nei pazienti con OSAS non trattata rispetto ai pazienti con OSAS in terapia con CPAP e al gruppo di controllo senza disturbi respiratori.

1.3 Ictus

La fibrillazione atriale stessa, ma non solo, rappresenta uno dei meccanismi attraverso i quali le apnee ostruttive del sonno possono causare ictus; di fatto le apnee possono precedere o essere conseguenza dell'ictus. Le lesioni ipossiche a carico dei centri del respiro e dei muscoli delle vie aeree superiori possono precipitare eventi centrali o ostruttivi.

La prevalenza delle OSAS risulta più alta nei pazienti colpiti da ictus rispetto alla popolazione generale fino a raggiungere il 74% nei pazienti affetti da ictus ricorrenti.

Redline et al. hanno arruolato un totale di 5.422 partecipanti, senza storia di ictus al basale e non trattati per l'apnea del sonno, seguendoli per circa 9 anni. In questi pazienti sono stati osservati 193 ictus ischemici, con un'associazione positiva significativa tra ictus ischemico e AHI negli uomini ($p=0,016$). Nella categoria lieve-moderata, si è stimato che ogni aumento di una unità di AHI negli uomini aumenti il rischio di ictus del 6%. Nelle donne, l'ictus non era significativamente associato ai quartili di AHI, ma si è osservato un aumento del rischio per un AHI superiore a 25. La terapia CPAP sembra normalizzare la risposta del flusso sanguigno cerebrale all'ipossia e ridurre lo spessore dell'intima media carotidea.

1.4 Malattia coronarica

Nei pazienti affetti da malattia coronarica la prevalenza delle OSAS raggiunge addirittura il doppio rispetto alla popolazione generale. Le calcificazioni coronariche, marker di malattia coronarica subclinica, si riscontrano in circa il 67% dei pazienti con OSAS rispetto al 31% di quelli della popolazione generale. In conclusione, quindi, le OSAS potrebbero essere considerate fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattia coronarica, e comportare un outcome peggiore in pazienti dopo rivascolarizzazione percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta.

1.5 Insufficienza cardiaca

La sindrome delle apnee notturne si associa inoltre a insufficienza cardiaca, inducendola e peggiorandola, attraverso diversi meccanismi, a prescindere dall'ipertensione. La diminuzione ripetuta e acuta della pressione intratoracica induce aumento del post-carico e diminuzione del precarico ventricolare sinistro, con conseguente rimodellamento cardiaco precoce.

La prevalenza delle OSAS nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca sistolica e diastolica oscilla fra l'11% e il 55% e il grado di compromissione sembra essere collegato alla gravità dell'OSA. Anche in questo caso la terapia con CPAP sembra essere associata a riduzione del rischio cardiovascolare, arrivando, in alcuni casi, a ridurlo al pari dei pazienti non affetti da OSAS, soprattutto in caso di completa compliance. Per quanto concerne la medicina di genere, si stima che circa il 2-3% delle donne di mezza età soffre di OSAS. Purtroppo, il ruolo delle apnee notturne come fattore di rischio cardiovascolare nel sesso femminile non è ancora chiaro per via della maggior frequenza di studi coinvolgenti solo uomini. Concludendo, quindi, la mortalità cardiovascolare, dovuta a tutte le suddette complicanze, risulta aumentata di circa tre volte nelle OSAS severe non trattate.

2. Materiali e metodi

Sono stati arruolati 409 pazienti (M=248, F=161; età media di $54,2 \pm 11,9$ anni), al fine di indagare la prevalenza di ipertensione arteriosa sistemica, infarto del miocardio, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco cronico, TIA/ictus, in 4 classi di gravità OSAS e contando il numero di quelli che presentano o meno la specifica condizione medica. La selezione è stata effettuata richiedendo che i soggetti avessero tutte le variabili usate in questo studio ben definite: sesso, età, AHI, pressione alta (da Questionario di Berlino) ipertensione, infarto del miocardio, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco cronico, TIA/ictus. Una sottopopolazione di 51 pazienti affetti da OSAS di grado severo è stata inoltre sottoposta a monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (MAP 24h).

3. Risultati

La popolazione in esame per patologia OSAS risultava così suddivisa: 21% normale (AHI <5), 24,4% lieve (AHI 5-15), moderata 22,7% (AHI 15-30), severa 31,8% (AHI >30) (Fig. 1).

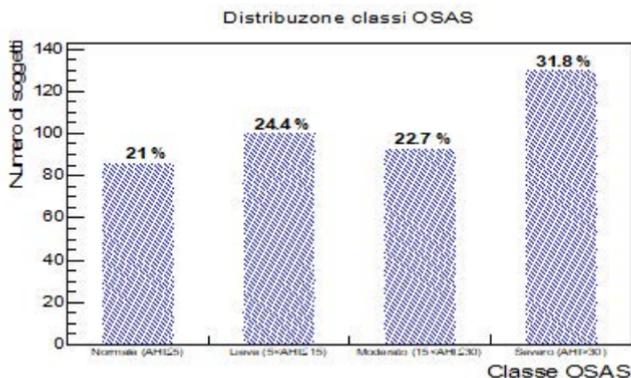


Fig. 1 – Distribuzione delle classi di severità OSAS

Dall'analisi statistica emerge che l'ipertensione arteriosa sistemica è presente nel 48,9% della popolazione (Fig. 2), passando da N=26 a N=84 rispettivamente in assenza di apnee (AHI <5) e in quelle di grado severo (AHI>30) (Fig. 3).

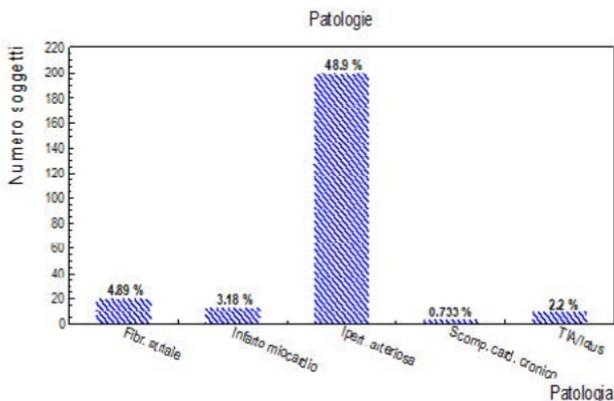


Fig. 2 – Prevalenza dell'ipertensione arteriosa nel campione di pazienti

Esiste quindi, correlazione statisticamente significativa tra classe OSAS e ipertensione ($p\text{-value}=1,35413\times 10^5$). In particolare, all'aumentare della classe aumenta anche la percentuale di soggetti con ipertensione.

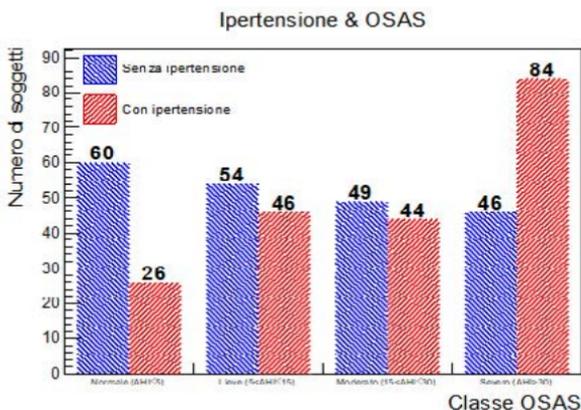


Fig. 3 – Prevalenza di ipertensione arteriosa nelle classi di severità OSAS

Il 3,18% dei pazienti riferiva infarto del miocardio; il 4,89% dei pazienti riferiva fibrillazione atriale; lo 0,73% riferiva scompenso cardiaco; il 2,2% riferiva ictus/TIA. Per queste ultime entità nosologiche, la ridotta statistica consente uno studio con bassa sensibilità e rappresenta il principale limite dell'analisi statistica condotta. Per quanto riguarda i 51 pazienti sottoposti a MAP 24h, l'indagine ha evidenziato pattern Non Dipper (principalmente sistolico e sisto-diastolico) per 31 di loro (Fig. 4).



Fig. 4 – Pattern Non Dipper

4. Discussione e conclusioni

La sindrome delle apnee notturne rappresenta un chiaro fattore di rischio e una chiara causa eziologica di patologia cardiovascolare, dal momento che l'ipertensione arteriosa sistemica tende a identificarsi come la principale manifestazione nella popolazione affetta dalla sindrome delle apnee notturne, e tendenzialmente ne colpisce circa la metà; viceversa si stima che circa il 30% dei pazienti ipertesi soffra di OSAS. Inoltre, nella maggioranza dei casi il pattern di manifestazione dell'ipertensione arteriosa si caratterizza per l'assenza del fisiologico calo notturno dei valori tensivi (Non dipper). Vi è una sempre crescente consapevolezza in letteratura che il trattamento delle OSAS tramite CPAP nei pazienti ipertesi riduca la pressione arteriosa e il rischio cardiovascolare, migliorandone la qualità della vita. Non solo, la CPAP si è dimostrata efficace anche nella riduzione del rischio di insorgenza e avanzamento delle altre complicanze associate alle apnee ostruttive del sonno, in modo particolare ictus, fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca.

Concludendo, il chiaro legame presente fra sindrome delle apnee ostruttive del sonno e rischio cardiovascolare rende tali pazienti complessi meritevoli di un inquadramento da parte di un team multidisciplinare volto non solo al trattamento della patologia di base ma alla prevenzione di tutte le comorbidità cardiovascolari ad essa legate.

Bibliografia

- Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(1):61-72.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, Mehra R, Bozkurt B, Ndumele CE, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 144(3):e56-e67.
- Baran R, Grimm D, Infanger M, Wehland M. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Obstructive Sleep Apnea-Related Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5):2300.
- Carley DW, Trbovic SM, Radulovacki M. Hydralazine reduces elevated sleep apnea index in spontaneously hypertensive (SHR) rats to equivalence with normotensive Wistar-Kyoto rats. *Sleep.* 1996; 19(5):363-6.

- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 342(19):1378-1384.
- Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012; 307(20):2169-76.
- 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. *The Lancet*. 2005; 365(9464):1046-1053.
- Martí-Almor J, Jiménez-López J, Casteigt B, Conejos J, Valles E, Farré N, Flor MF. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as a Trigger of Cardiac Arrhythmias. *Curr Cardiol Rep*. 2021; 23(3):20.
- Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, Antic N, Thornton A, Saint DA, McEvoy D, Antic R, Kalman JM, Sanders P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012; 9(3):321-7.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(2):269-77.

Sindrome da apnee ostruttive del sonno e diabete

Enrico Bleve, Susanna Morano

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma La Sapienza, Roma

ABSTRACT

La sindrome da apnee ostruttive del sonno (OSAS) e il diabete mellito di tipo 2 (DM2) sono due malattie croniche in costante aumento, accomunate da aspetti fisiopatologici comuni. Vengono di seguito riportate le principali evidenze ad oggi disponibili inerenti la correlazione tra queste due entità nosologiche. Inoltre, sono successivamente riportati i risultati parziali del progetto di ricerca SLeep@SA, con lo scopo di individuare eventuali differenze nella distribuzione delle varie classi di severità di OSAS tra pazienti affetti da DM2 e pazienti con normale metabolismo glucidico. I risultati hanno mostrato un'associazione tra presenza di DM2 e classi di OSAS più severe.

KEYWORDS: OSAS; Obstructive sleep apnea syndrome, Apnee notturne, Diabete mellito; Diabete mellito di tipo 2.

1. Introduzione

1.1 Aspetti epidemiologici

Il diabete mellito è una malattia cronica la cui incidenza è in costante accrescimento. I dati dell'*International Diabetes Federation* (IDF) indicano che nel 2015 il Diabete Mellito di tipo 2 (DM2) colpiva 415 milioni di persone in tutto il mondo. Secondo la stessa IDF si assisterà sempre più ad un incremento della prevalenza di questa malattia nella popolazione generale, con 642 milioni di pazienti stimati affetti da DM2 nel 2040. La sindrome da apnee ostruttive del sonno (OSAS) è un'altra condizione morbosa cronica estremamente frequente che colpisce quasi un miliardo di persone in tutto il mondo; spesso è sottodiagnosticata e rappresenta un serio problema di salute pubblica. La sua prevalenza sta gradualmente aumentando parallelamente alle epidemie di obesità e diabete. Una metanalisi del 2017 ha analizzato la correlazione epidemiologica tra DM2 e OSAS su dieci studi longitudinali, con follow up medio tra i 2,7 e 17 anni per un totale di 64.000 pazienti. Dopo correzione di diversi fattori confondenti, la sindrome da apnee notturne del sonno risultava essere un fattore di rischio per insorgenza di DM2 (OR 1.35), con un

peso maggiore rispetto ai fattori di rischio “noti” del DM2 come l’inattività fisica (OR 1.2). Secondo un altro studio, il grado di severità di OSAS (valutato mediante indice apnea-ipopnea) era direttamente proporzionale al rischio di insorgenza del Diabete mellito di tipo 2. Inoltre, tra i pazienti affetti da DM2, i pazienti con concomitante OSAS di grado moderato-severo hanno una probabilità 3,05 volte maggiore di sviluppare complicanze microvascolari correlate al diabete.

1.2 Aspetti fisiopatologici e clinici

Alcuni studi hanno trovato un’associazione tra severità di OSAS e maggiori livelli di HbA1c, in pazienti affetti da DM2 dopo correzione di diversi fattori confondenti. Valutando una coorte proveniente da cinque studi prospettici osservazionali, per un totale di 2127 pazienti, veniva stimata una differenza di HbA1c compresa tra 0,5 e 0,8% tra i pazienti con OSAS assente o lieve e pazienti con OSAS severa. Il DM2 preesistente determina una progressione dell’OSAS mediante diversi meccanismi: anomalie nel controllo neurologico della ventilazione e delle vie aeree superiori, alterazioni dell’attività del sistema nervoso autonomo, attivazione dello stress ossidativo, e attivazione dell’infiammazione. L’ipossiemia intermittente associata a OSAS, insieme ai risvegli ricorrenti esaltano l’attività del sistema nervoso simpatico provocando una riduzione dell’assorbimento del glucosio mediato da insulina, una diminuzione della sensibilità insulinica, la promozione di apoptosi delle cellule β pancreatiche e compromissione della secrezione di insulina, l’inibizione della glicogenosintesi insulino-mediata ed aumento della glicolisi. Inoltre, l’aumento dell’attività simpatica ha anche effetti lipolitici, determinando un aumento degli acidi grassi circolanti e una riduzione della sensibilità all’insulina. Infine, la vasocostrizione mediata da sistema nervoso simpatico può indurre una diminuzione dell’assorbimento netto di glucosio. L’ipossiemia ripetitiva caratteristica dell’OSAS, seguita da riossigenazione, determina una maggiore produzione di specie reattive dell’ossigeno (ROS) che possono ridurre l’assorbimento di glucosio a livello muscolare e del tessuto adiposo e determinare un danno delle β cellule pancreatiche, a causa delle basse concentrazioni di enzimi antiossidanti in queste cellule. Considerate le importanti evidenze epidemiologiche e fisiopatologiche che correlano OSAS e DM2, le linee guida dell’*American Diabetes Association* consigliano uno screening per OSAS in pazienti diabetici che

presentano sintomi suggestivi quali: sonnolenza diurna eccessiva, russamento, apnea riferita da parte del *partner*.

1.3 Aspetti farmacologici

Gli studi in letteratura inerenti farmacoterapie e il loro effetto su diabete e OSAS sono presenti in numero esiguo. Un'analisi dello studio clinico randomizzato controllato *EMPA-REG outcome* ha evidenziato un maggiore effetto di Empagliflozin sul peso corporeo in pazienti affetti da OSAS se comparati ai pazienti senza apnee notturne. Inoltre, i pazienti arruolati in questo studio affetti da OSAS mostravano un grado di comorbidità maggiore e una più alta frequenza di eventi cardiovascolari e renali. La terapia con Emplagliflozin ha determinato una riduzione di rischio di OSAS di nuova insorgenza per via della perdita di peso e dell'effetto favorevole sull'adiposità viscerale.

2. Materiali e metodi

Nell'ambito del progetto SLEEP@OSA sono stati arruolati 429 pazienti (M: 259, F: 170) di cui 55 (12.8% del campione) affetti da DM2, con lo scopo di indagare un'eventuale associazione tra queste due condizioni cliniche. Utilizzando il test di *Kolmogorov-Smirnov* è stata studiata la distribuzione delle varie classi di severità di OSAS definite in base agli indici delle apnee ipopnee (AHI) ottenuti mediante esame polisonnografico (normale $AHI \leq 5$, lieve $5 < AHI \leq 15$, moderata $15 < AHI \leq 30$, severa $AHI > 30$). Il test ha evidenziato una distribuzione equa delle varie classi di severità di OSAS nell'ambito della popolazione di studio. È stata poi eseguita una comparazione tra le distribuzioni delle varie classi di severità di OSAS, tra il gruppo di pazienti con DM2 e il gruppo di pazienti con normale metabolismo glucidico. I risultati hanno mostrato con una differenza statisticamente significativa (*p-value* 0.039) che i pazienti affetti da DM2 presentavano un valore di AHI più alto e conseguentemente, OSAS più severe.

3. Discussione e conclusioni

OSAS e DM2 condividono meccanismi fisiopatologici comuni, che portano all'arteriosclerosi. La coesistenza di OSAS e DM2 è un fat-

tore di rischio indipendente e cumulativo per la mortalità cardiovascolare. Lo screening per OSAS dovrebbe essere effettuato nei pazienti con DM2 in presenza di sintomi suggestivi. Sono necessari ulteriori studi per poter individuare la miglior strategia terapeutica antidiabetica da poter somministrare a pazienti affetti da DM2 e OSAS.

Bibliografia

- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlroge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 138:271-281.
- Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest.* 2017; 152(5):1070-1086.
- Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine. Retracted: The Antioxidant and Starch Hydrolase Inhibitory Activity of Ten Spices in an In Vitro Model of Digestion: Bioaccessibility of Anthocyanins and Carotenoids. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016:4142104.

Diagnosi e terapia delle Sindromi apnoiche

Paolo Palange, Alessia Steffanina, Daniela Pellegrino,
Pia Baiocchi, Ambra Nicolai, Olmati Federica, Silvia Sabato,
Francesca De Filippis, Maria Elisabetta Cardini,
Valentina Leo, Corina Tomsa, Olimpia Calò,
Federico Pasqualotto, Danilo Lo Cane

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, UOC Malattie Respiratorie, Università Sapienza di Roma, Italia.

ABSTRACT

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è il disturbo respiratorio nel sonno più frequente, seppur rimanga spesso sottodiagnosticato. L'OSAS è caratterizzata da ripetuti collassi delle alte vie aeree che determinano una marcata riduzione (ipopnea) o la completa interruzione (apnea) del flusso aereo. Associati a tali eventi, si verificano desaturazioni ossiemoglobiniche fasiche, responsabili dell'ipossiemia intermittente, ed una conseguente iperattivazione simpatica con frammentazione del sonno, le quali costituiscono i meccanismi principali che fanno della malattia un fattore di rischio per le patologie cardio-metaboliche. La diagnosi di OSAS si basa sulla presenza di sintomi e segni sospetti di condizioni mediche associate, ma non può prescindere dalla conferma oggettiva della presenza delle apnee notturne. L'esame gold standard diagnostico è rappresentato dalla polisonnografia standard (PSG) e la terapia di prima scelta, nelle forme moderato-severe, è la pressione positiva continua nelle vie aeree conosciuta con l'acronimo CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). Sono stati individuati almeno tre fenotipi dell'OSAS: la malformazione anatomica, l'aumentata collassibilità delle vie aeree superiori e l'elevato "loop-gain". I tre tratti fenotipici dei pazienti OSAS possono sottendere diversi approcci terapeutici, è bene, quindi, riconoscerli nell'intento di individuare una terapia mirata, nell'ottica di una medicina di precisione e personalizzata.

KEYWORDS: OSAS; Obstructive sleep apnea syndrome; Desaturazioni ossiemoglobiniche; Eccessiva sonnolenza diurna; Fisiopatologia; Polisonnografia; CPAP; Pressione positiva continua nelle vie aeree.

1. Introduzione

L'OSAS è il disturbo respiratorio nel sonno più frequente e raggiunge una frequenza del 3-18% negli uomini e del 1-17% nelle donne. I meccanismi fisiopatologici alla base dell'OSAS originano da una compromissione morfo-funzionale delle alte vie aeree durante il sonno; fisiologicamente il sonno è caratterizzato da una

condizione di ipoventilazione notturna che si instaura attraverso l'ipertono vagale e la depressione del "drive respiratorio" e del tono muscolare. Sul piano clinico, il sintomo principale è il russamento, che produce un forte disagio per il partner di letto, cui si possono aggiungere eventuali pause respiratorie, eventi spesso non percepiti dai pazienti, ma che costituiscono un importante campanello d'allarme per la prevenzione primaria di questa sindrome. L'anamnesi ipnologica prevede sempre un colloquio molto approfondito con il paziente ed il partner, volto ad indagare la presenza di episodi di apnea, la loro durata, e se eventualmente al loro termine il paziente si risveglia bruscamente, come in preda ad un soffocamento ("gasp-ing"), con senso di costrizione toracica, cardiopalmo e bruschi movimenti degli arti. Il caratteristico sintomo soggettivo è l'eccessiva sonnolenza diurna (ESD) che è una condizione caratterizzata da una aumentata tendenza ad appisolarsi in momenti inappropriati quando invece si vorrebbe rimanere svegli, interferendo con l'attività quotidiana. Questa è indicativa di sonno frammentato e non ristoratore, che si può quantificare con delle apposite scale come la Epworth Sleepiness Scale (ESS) e che costituisce uno dei principali fattori di rischio dell'incidentalità stradale per colpo di sonno al volante, soprattutto in categorie più esposte come gli autotrasportatori e i turnisti. Elettrofisiologicamente, come si può evincere da tracciati elettroencefalografici (EEG) ed elettromiografici (EMG), nella condizione di veglia è presente una grossolana attività elettrica desincronizzata corticale ed un'attività tonica a carico dei muscoli sotto-mandibolari, in particolare del muscolo genioglosso, che assicurano la pervietà delle vie aeree superiori; nelle fasi del sonno si assiste ad un progressivo rallentamento delle onde corticali via via più sincronizzate e alla caduta del tono muscolare, soprattutto durante la fase REM in cui si arriva ad una sorta di vera e propria paralisi muscolare. Le alterazioni anatomiche del distretto oro-maxillo-facciale e l'obesità androide, caratterizzata da infiltrazione adiposa del faringe, contribuiscono a provocare una patologica riduzione della pervietà delle vie aeree superiori durante il sonno, con possibile riduzione e/o interruzione del respiro (ipopnee ed apnee, rispettivamente) e conseguenti alterazioni della saturazione ossiemoglobinica, ben visibili alla polisonnografia, esame strumentale diagnostico per l'OSAS.

2. Gli effetti emodinamici e le patologie correlate all'OSAS

Un tracciato polisinnografico tipico dell'OSAS permette la visualizzazione di frequenti interruzioni del respiro, registrate da un sensore di flusso aereo rilevato mediante una cannula oro-nasale. Le conseguenti desaturazioni ossiemoglobiniche e il successivo "sblocco" dell'apnea, che corrisponde ad un micro-risveglio (detto 'arousal'), sono responsabili della frammentazione del sonno, del quale il paziente spesso non ha consapevolezza, non trattandosi di un vero e proprio risveglio ma di un'attivazione corticale necessaria per il ripristino della pervietà delle vie aeree e quindi della fisiologica respirazione, apprezzabile nella traccia elettroencefalografica, che ci permette inoltre di stadiare le diverse fasi del sonno.

Gli episodi di apnea di origine ostruttiva, caratterizzati da sforzi inspiratori inefficaci a glottide chiusa, e la successiva ripartenza del respiro, comportano una serie di effetti emodinamici che possono culminare in eventi cardiovascolari: l'iperattivazione corticale durante il sonno porta ad un inappropriato incremento di catecolamine e gli sforzi inspiratori inefficaci determinano una brusca negativizzazione della pressione intra-toracica; ne deriva una compromissione emodinamica cardiovascolare associata a sindrome coronarica acuta, ipertensione arteriosa sistemica, fibrillazione atriale e tachiaritmie sopra-ventricolari. Sono inoltre ampiamente descritti in letteratura gli effetti metabolici dell'OSAS, come l'insulino-resistenza e il diabete mellito, strettamente legati al meccanismo dell'ipossia intermittente che innesca stress ossidativo e danno endoteliale. A lungo andare le condizioni di ipossia intermittente ed ipercapnia cronica hanno effetti negativi anche a livello cerebrale: sono infatti correlate ad un aumentato rischio di eventi ischemici, ad alterazione della capacità di concentrazione, a calo della memoria ed in generale ad alterazioni della capacità cognitiva del soggetto. Tutti questi effetti si riscontrano soprattutto nei casi di OSAS di severa entità, in cui gli eventi ostruttivi sono molto frequenti e duraturi.

3. Patogenesi e fenotipi dell'OSAS

In uno studio molto interessante, pubblicato da Eckert e collaboratori nel 2013 sull'*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, gli autori hanno individuato tre fenotipi dell'OSAS: la

malformazione anatomica, l'aumentata collassabilità delle vie aeree superiori e l'elevato "loop-gain" (Fig. 1).

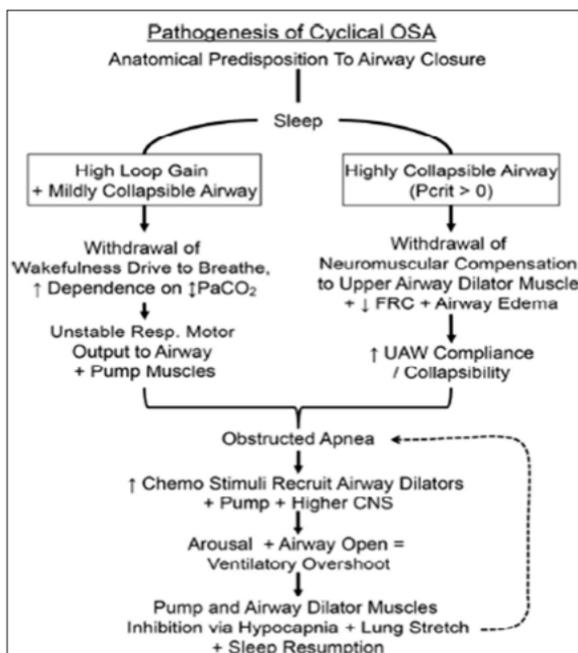


Fig. 1 – Patogenesi dell'OSAS

I tre tratti fenotipici dei pazienti OSAS possono sottendere diversi approcci terapeutici, quindi è bene riconoscerli nell'intento di individuare una terapia mirata, nell'ottica di una medicina di precisione e personalizzata. Le alterazioni anatomiche indubbiamente possono predisporre allo sviluppo delle apnee ostruttive notturne. Nel caso di soggetti con micrognazia particolarmente severa, ad esempio, è indicata la chirurgia maxillo-facciale e, nell'attesa dell'intervento, spesso è necessaria una tracheotomia per bypassare l'intero distretto delle vie aeree superiori, sede dell'ostacolo anatomico. La collassabilità del faringe è variabile da un individuo all'altro a causa del diverso tono muscolare e delle eventuali alterazioni morfo-funzionali associate. Esistono livelli di pressione critica all'interno delle vie aeree superiori, al di sotto delle quali le strutture di supporto collassano. Per ovviare al collabimento delle alte vie respiratorie, si può

erogare una pressione positiva continua generata da un ventilatore attraverso una turbina interna, nota come CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) che, pur essendo la terapia d'elezione, è vessata da una scarsa compliance: solo il 50% dei pazienti adopera la CPAP in maniera costante. Il "loop-gain" è il sistema di risposta del "drive respiratorio" corticale agli episodi apnoici ed alle conseguenti condizioni di ipossia ed ipercapnia. Un basso "loop-gain" è contraddistinto da onde corticali "morbide" che accompagnano l'episodio di apnea fino ad esaurirsi spontaneamente. Al contrario, un elevato "loop-gain" è caratterizzato da risposte particolarmente esagerate in grado di innescare un meccanismo di rientro o "loop". A seguito dell'episodio di apnea si instaura una serie di atti respiratori violenti con conseguente ipocapnia che predispone all'insorgenza di un ulteriore episodio di apnea e una nuova condizione di iperventilazione paradossa. Laddove si identifichi alla polisonnografia una risposta corticale esagerata, il trattamento dell'OSAS dovrebbe essere orientato verso la terapia farmacologica con farmaci sedativo-ipnoici, le cosiddette Z-drugs.

4. La polisonnografia come gold standard per la diagnosi dell'OSAS

Per la diagnosi dei disturbi respiratori nel sonno, il "gold standard" è la polisonnografia in camera del sonno; tuttavia, l'elevata prevalenza di queste patologie non consente l'esecuzione della polisonnografia a tutti i soggetti con sospetti disturbi respiratori notturni. Spesso, quindi, si ottiene una diagnosi grazie all'anamnesi ed al monitoraggio cardio-respiratorio notturno domiciliare. Particolare attenzione va posta ai soggetti fumatori ed ai pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), poiché durante l'evento apnoico tendono ad aumentare considerevolmente i livelli dell'anidride carbonica ematica, andando a configurare il quadro della cosiddetta "overlap syndrome". Molti studi pubblicati in letteratura pongono l'accento sui questionari di individuazione dei disturbi respiratori del sonno: c'è un crescente interesse nella messa a punto di test di screening di primo livello per l'individuazione di questi disturbi senza la necessità di dover effettuare polisonnografia, che tuttavia ad oggi resta il "gold standard", in quanto l'unico esame comprensivo di elettroencefalogramma che permette la stadiazione del sonno. D'al-

tro canto, sono in fase di sviluppo dei *devices* sempre più piccoli e meno invasivi utili per la diagnosi, ma dotati di una quantità minore di sensori. La diagnosi si basa sulla precisa rilevazione del numero di apnee ed ipopnee per ora di sonno, la valutazione della desaturazioni ossiemoglobiniche significative correlate e la diagnosi differenziale tra gli episodi di apnea centrale ed ostruttiva. Si considera l'OSAS di grado lieve se i valori di AHI sono compresi tra 5 e 15, moderato se l'AHI è compreso tra 15 e 30, e di grado severo se l'AHI supera i 30 episodi per ora. È indicato iniziare tempestivamente il trattamento nei casi di OSAS moderata-severa e nei soggetti con OSAS lieve in cui coesistono sintomi e comorbidità importanti, a causa dell'elevato rischio cardio e cerebrovascolare.

5. L'importanza di una terapia individualizzata

Il trattamento dell'OSAS, auspicabilmente "individualizzato" sulla base dei tratti fenotipici, prevede una serie di opzioni che spaziano in un'ottica multidisciplinare. Si tende ad iniziare subito con la CPAP per cercare di contrastare il più possibile la collassabilità delle vie aeree superiori, ma è fondamentale anche la terapia comportamentale, volta a modificare lo stile di vita del paziente tramite il calo ponderale nei soggetti obesi, anche avvalendosi della chirurgia bariatrica e la privazione dell'assunzione di alcolici e sostanze ipnotiche prima di coricarsi. È in atto, inoltre, un filone di ricerca su *pacemakers* in grado di stimolare l'azione del muscolo genioglosso per evitare così il collasso ripetuto del faringe. Per l'OSAS prevalentemente posizionale invece, esistono delle fasce vibranti, di solito posizionate a livello posteriore nel collo, che impediscono al paziente di dormire in posizione supina. La CPAP prevede una titolazione preliminare volta ad individuare la pressione ottimale che sia in grado di contrastare il collabimento delle alte vie aeree e prevede anche la scelta dell'interfaccia ottimale e meglio tollerata dal paziente (maschera nasale, oro-nasale o "nasal pillows"). Il trattamento ventilatorio con CPAP deve essere eseguito per un periodo di tempo sufficientemente lungo, almeno 4 ore consecutive per notte. Successivamente il paziente dovrà essere sottoposto ad un controllo mediante monitoraggio cardiorespiratorio notturno durante terapia ventilatoria con CPAP, per verificare la compliance del paziente e la scomparsa degli eventi apnoici. I dati relativi alla compliance sono scoraggianti: dal 70%

a meno del 50% dei soggetti sono aderenti alla terapia, nonostante la prescrizione di apparecchi portatili sempre più confortevoli. Ciò obbliga a prendere in considerazione terapie alternative, tra le quali i dispositivi di avanzamento mandibolare (MAD), di competenza odontoiatrica oppure terapie chirurgiche quali la uvulo-palato-faringo-plastica (UPPP).

Bibliografia

- Baratta F, Pastori D, Bucci T, Fabiani M, Fabiani V, Brunori M, Loffredo L, Lillo R, Pannitteri G, Angelico F, Del Ben M. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2018 Mar;43:66-70.
- Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009; 373(9657):82-93.
- Carberry JC, Amatoury J, Eckert DJ. Personalized Management Approach for OSA. *Chest.* 2018; 153(3):744-755.
- Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5(2):179-84.
- Diaféria G, Santos-Silva R, Truksinas E, Haddad FLM, Santos R, Bommarito S, Gregório LC, Tufik S, Bittencourt L. Myofunctional therapy improves adherence to continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath.* 2017; 21(2):387-395.
- Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(8):996-1004.
- Franklin K. A. & Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015; 7:1311–1322.
- Furukawa T, Suzuki M, Ochiai M, Kawashima H, Yokoyama N, Isshiki T. Long-term adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy by hypertensive patients with preexisting sleep apnea. *J Cardiol.* 2014; 63(4):281-5.
- Dempsey JA, Xie A, Patz DS, Wang D. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment--considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Jan 1;116(1):3-12.

- Dempsey JA, Xie A, Patz DS, Wang D. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment--considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(1):3-12.
- Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(2):218-25.
- Lévy et al. Sleep apnoea and the heart. *Eur Resp Rev* 2013.
- Manoni A, Loreti F, Radicioni V, Pellegrino D, Della Torre L, Gumiero A, Halicki D, Palange P, Irrera F. A New Wearable System for Home Sleep Apnea Testing, Screening, and Classification. *Sensors (Basel)*. 2020; 20(24):7014.
- May AM, Van Wagener DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest*. 2017; 151(1):225-241.
- ERS Handbook of Respiratory Sleep Medicine, Edited by Maria R. Bonsignore, Winfried Randerath, Sophia E. Schiza and Anita K. Simonds Book. 2023. ISBN: 978-1-84984-164-1 2012.
- Terrill PI, Edwards BA, Nemati S, Butler JP, Owens RL, Eckert DJ, White DP, Malhotra A, Wellman A, Sands SA. Quantifying the ventilatory control contribution to sleep apnoea using polysomnography. *Eur Respir J*. 2015; 45(2):408-18.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(2):269-77.
- Simpson L, Hillman DR, Cooper MN, Ward KL, Hunter M, Cullen S, James A, Palmer LJ, Mukherjee S, Eastwood P. High prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnoea in the general population and methods for screening for representative controls. *Sleep Breath*. 2013; 17(3):967-73.
- Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(2):173-8.
- Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008; 162(2):144-51.

Sperimentazione di uno strumento clinico-anamnestico per l'emersione del fenomeno OSAS

Carlo Di Paolo, Marco Brunori

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali
Università di Roma Sapienza

ABSTRACT

L'elevato impatto epidemiologico e clinico dell'OSA, con impossibilità, da un lato, di sottoporre a polisonnografia le alte percentuali di riferita prevalenza del fenomeno, e la necessità, dall'altro, di realizzare azioni di prevenzione primaria e secondaria, rendono indispensabile uno screening, nelle fasce più a rischio, mediante strumenti di facile somministrazione, basso costo ed elevata diffusione, per individuare i soggetti a maggior rischio di DRS, da avviare celermente agli esami strumentali. In quest'ottica si inserisce lo studio osservazionale prospettico BRIC-SLeeP@SA, che ha ideato uno specifico strumento clinico-anamnestico (sotto forma di questionario, poi trasformato anche in una specifica Web-App), di cui è stata valutata statisticamente la correlazione con i valori dell' AHI della contemporanea polisonnografia, e al quale infine sono stati sottoposti circa 600 soggetti a rischio.

KEYWORDS: *Obstructive Sleep Apnea Syndrome; OSA, questionario; SLeeP@SA; web-APP.*

1. Introduzione

I disordini respiratori del sonno (DRS), dalla roncopia alla Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome=OSAS), sono associati ad un aumento della mortalità e delle comorbidità, ad un peggioramento della qualità di vita e ad un aumento dell'incidentalità stradale e sul lavoro.

La prevalenza delle OSA è talmente elevata nella popolazione generale che viene spesso definita come una vera e propria epidemia silente. L'HypnoLaus Study, pubblicato nel 2005, che ha valutato l'AHI (Indice di Apnea ed Ipopnea) in un campione esteso di soggetti adulti europei, ha riscontrato valori patologici nell'83,8% dei maschi e nel 60,8% delle femmine, con un indice di grado moderato-severo, e pertanto meritorio di trattamento, nel 49,7% degli uomini e nel 23,4% delle donne.

Gli alti numeri di prevalenza, da un lato, e l'elevato impatto sulla salute del singolo individuo e della collettività, dall'altro, rendono indispensabile l'adozione di strumenti di screening di massa, con l'obiettivo di intercettare precocemente soggetti a rischio OSA ed avviarli agli specifici percorsi diagnostico-terapeutici nei casi moderati-severi.

È proprio con questa finalità che sviluppa lo studio osservazionale prospettico SLeepP@SA, condotto da Inail e Sapienza Università di Roma. La ricerca, infatti, si propone, tramite la preliminare validazione, con esame polisonnografico, di uno specifico questionario anamnestico-clinico multifattoriale, di identificare quali pazienti siano a rischio (basso, medio o alto) di OSA. Lo stesso questionario anamnestico-clinico, a seguito di validazione, è stato utilizzato per lo sviluppo di una web-APP orientativa di valutazione del rischio OSAS nella popolazione generale e per sensibilizzare e promuovere l'importanza dei DRS e della loro precoce diagnosi.

2. Materiali e metodi

Nell'ambito delle attività cliniche del progetto sono stati arruolati nello studio osservazionale prospettico SLeepP@SA, dopo accurata spiegazione delle finalità dello studio e relativo consenso informato, i pazienti che soddisfano i seguenti criteri di inclusione: età superiore ai 18 anni e inferiore o uguale a 65 anni, diabete, obesità, sindrome metabolica, ipertensione, malattie cardiache, russamento e altri sintomi associati alla sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (apnee testimoniate e/o sonnolenza diurna eccessiva), nessuna diagnosi o trattamento precedente per la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, nessuna diagnosi precedente di altri disturbi del sonno. Sono stati esclusi dalla valutazione i pazienti che riportavano altri disturbi del sonno (sindrome delle apnee centrali del sonno, disturbi del movimento legati al sonno, insonnia, parasonnie), disturbi psichiatrici attivi e incapacità di completare i questionari.

Tutti i pazienti hanno effettuato l'esame polisonnografico, talvolta su due notti consecutive, e hanno completato il questionario clinico-anamnestico-specifico elaborato da un team multidisciplinare per le finalità dello studio stesso (che includeva la Epworth Sleepiness Scale (ESS), Berlin Questionnaire e STOP-Bang Questionnaire) e composto da tre sezioni, di seguito descritte.

1. La prima parte del questionario, che prevede l'autosomministrazione da parte del paziente/lavoratore, contiene 20 domande ed è dedicata alla raccolta di:

a) dati anagrafici (genere, età, titolo di studio e nucleo familiare);
b) dati relativi all'attività lavorativa (anno in cui è iniziata l'attività, mansione svolta e settore lavorativo, anzianità lavorativa e possibili turni di lavoro);

c) dati relativi alle abitudini di stile di vita (abitudine al consumo di caffè e bevande alcoliche e analcoliche);

d) dati relativi ad incidenti stradali e incidenti sul lavoro (tipo di patente di guida, tipo di veicolo guidato, possibili incidenti stradali e/o incidenti sul lavoro e loro gravità, possibili episodi di addormentamento durante la guida).

2. La seconda parte è dedicata alla raccolta dei dati riguardanti la autovalutazione del sonno da parte dei partecipanti. La sezione in questione è composta da 18 domande ed è dedicata alla raccolta dei seguenti dati: a) storia e sintomatologia notturna di interesse (abitudine di bere prima di andare a letto, tempo impiegato per addormentarsi, risvegli notturni, parlare o lamentarsi durante il sonno); b) storia e sintomatologia diurna di interesse (emicranie, perdita di memoria, difficoltà di concentrazione, libido ridotta, cambiamenti di carattere o emotività, cambiamenti nelle abitudini alimentari); c) questionari convalidati come il Questionario di Berlino, la Epworth Sleepiness Scale (ESS) e il Questionario STOP-BANG.

3. La terza parte, realizzata e completata dal clinico, è composta da 15 domande relative all'anamnesi generale (abitudini tabagiche, abitudini alimentari, uso abituale di farmaci), anamnesi familiare e patologica (anamnesi remota e attuale, in particolare respiratoria e cardiovascolare). Questa terza parte è completata dall'esame obiettivo generale (peso, altezza, circonferenze vita, collo e fianchi, misurazione della pressione sanguigna, valutazione dell'ossimetria del polso), esame delle vie aeree superiori, valutazione dell'occlusione dentale e include la raccolta di dati su ulteriori esami strumentali eseguiti dal paziente/lavoratore come l'elettrocardiogramma, l'esame spirometrico, l'esame polisonnografico e altri esami di interesse.

La diagnosi di OSAS è stata effettuata tramite esami polisonnografici. Tutti i pazienti, dopo aver completato il questionario, sono stati monitorati, talvolta per due notti di seguito tramite un dispositivo PSG domiciliare (SomnoTouch di SOMNO MEDICS). Questo dispositivo, di ridotte dimensioni e peso, facile da montare dai pa-

zienti, prima di andare a letto, dopo adeguato training e fornitura di brochure con fotografie esplicative come ausilio, ha permesso la registrazione dei seguenti parametri: flusso nasale (cannula di pressione nasale), ossimetria pulsata del dito, movimenti toraco-addominali, i movimenti del soggetto attraverso il sensore di posizione e l'indice AHI. Le registrazioni PSG sono state analizzate da un medico esperto in disturbi del sonno utilizzando un software dedicato. La valutazione del sonno e degli eventi respiratori è stata eseguita secondo i criteri standard dell'American Academy of Sleep Medicine. L'indice apnee-ipopnee (AHI) è stato definito come il numero totale di eventi apnea e ipopnea per ora. La diagnosi di OSAS è stata definita dall'AHI.

2.1 Misure di gravità dell'OSAS

La gravità dell'OSAS è stata misurata dal valore dell'AHI, definito come il numero di episodi di apnea e ipopnea per ora medi durante la notte, in cui l'apnea è definita come una cessazione del flusso d'aria attraverso la bocca e il naso per >10 secondi e l'ipopnea è definita come una riduzione del flusso d'aria per >10 secondi associata a una desaturazione dell'ossigeno >3% o un risveglio.

La diagnosi di OSAS (AHI ≥ 5 , ≥ 15 e ≥ 30) è stata determinata mediante la polisonnografia (PSG) e le prestazioni diagnostiche dei questionari STOP-Bang, Berlino e della Epworth Sleepiness Scale (ESS) sono state valutate in termini di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN), accuratezza, rapporto di verosimiglianza positivo (LR+), rapporto di verosimiglianza negativo (LR-).

In una ulteriore rielaborazione, gli *outcomes* della correlazione dei singoli test e dei risultati polisunnografici sono stati variamente combinati per validare possibili aumenti di sensibilità e specificità.

In particolare, nella strategia parallela, la combinazione è stata definita positiva se almeno un test era positivo e negativa se tutti i test risultavano negativi.

$$Se = 1 - [(1 - Se_1) * (1 - Se_2) * \dots * (1 - Se_k)]$$

$$Sp = Sp_1 * Sp_2 * \dots * Sp_k$$

Nella strategia seriale, invece, la combinazione era positiva se tutti i test risultavano positivi e negativa se almeno uno risultava negativo.

$$Se = Se_1 * Se_2 * \dots * Se_k$$

$$Sp = 1 - [(1 - Sp_1) * (1 - Sp_2) * \dots * (1 - Sp_k)]$$

Il livello di significatività statistica è stato fissato con p uguale o inferiore a 0,05.

3. Risultati

Al termine della verifica dei dati sono stati inclusi 330 partecipanti, di cui 206 (62%) maschi e 124 (38%) femmine.

Il questionario STOP-Bang mostra la massima sensibilità (81,3% per AHI \geq 5/h, 84,5% per AHI \geq 15/h e 88,7% per AHI \geq 30/h) e VPN (35,4% per AHI \geq 5/h, 60,8 % per AHI \geq 15/ora e 82,3% per AHI \geq 30/ora), ma la specificità più bassa per tutti i cut-off considerati (48,3% per AHI \geq 5/ora, 36,9% per AHI \geq 15/ora e 31,6% per AHI \geq 30/ora). Il questionario STOP-Bang aveva anche la massima accuratezza per AHI \geq 5/ora e AHI \geq 15/ora (rispettivamente 75,5% e 65,8%).

Il questionario ESS presentava la massima specificità (82,8% per AHI \geq 5/ora, 78,5% per AHI \geq 15/ora e 77,7% per AHI \geq 30/ora) per i tre cut-off considerati. I rapporti di verosimiglianza positivi mostrano un'associazione minima o piccola con l'OSA (range da 1,25 a 1,57) e i rapporti di verosimiglianza negativi mostrano un'associazione minima o piccola con la mancanza di OSA (range da 0,36 a 0,93).

I parametri predittivi per i pazienti di sesso maschile con AHI \geq 5/ora riportano che i questionari STOP-Bang (89,2%) avevano la sensibilità più elevata, mentre per le pazienti di sesso femminile STOP-Bang (64,4%) e Berlino (65,5%) hanno avuto la sensibilità più alta. ESS aveva la sensibilità più bassa, ma la specificità più alta in entrambi i sessi (90,5% per i maschi e 78,4% per le femmine). Complessivamente, STOP-Bang riporta la migliore accuratezza per i maschi (83%) e Berlino per le femmine (64,5%).

STOP-Bang ha avuto la massima sensibilità e accuratezza per i pazienti senza comorbidità e Berlino per i pazienti con ipertensione e diabete mellito, in particolare per il diabete mellito con una sensibilità del 95% (92,2% per ipertensione e 75,8% per assenza di comorbidità).

ESS ha avuto la sensibilità più bassa e, allo stesso tempo, la più alta specificità per le tre comorbidità considerate (87,9%, 76,5% e 80%, rispettivamente per assenza di comorbidità, ipertensione e diabete mellito).

4. Discussione e conclusioni

L'uso combinato degli strumenti (ESS, Test di Berlino e STOP BANG) ha mostrato miglioramenti con le sensibilità e specificità combinate, in particolare per il gruppo più giovane con la sensibilità dalla strategia parallela (92,9%) e la specificità dalla strategia in serie (96,2%).

Sono stati riscontrati miglioramenti con le sensibilità combinate di tutti i questionari con la strategia parallela e le specificità combinate con la strategia in serie per tutte le comorbidità.

L'adozione del questionario anamnestico-clinico dello studio Sleep@SA sembra pertanto proporsi come utile strumento predittivo per intercettare, in fase di prevenzione primaria e secondaria, i DRS nella popolazione, con l'identificazione di quei soggetti da avviare allo studio polisomnografico del sonno, che per numerosità dei candidati e relativa lista d'attesa, dovrebbe essere riservato in prima istanza ai pazienti più a rischio per OSA.

L'uso combinato dei 3 test associati alla classificazione del grado di obesità proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, attraverso l'indice di massa corporea (Body Mass Index), e la misura della circonferenza collo, hanno costituito la base della struttura di una web-APP, lanciata sul portale INAIL, di facile fruizione, con la immediata e rapida identificazione di soggetti a rischio OSA. I dati preliminari, su un campione esiguo di 14 soggetti identificati come a rischio DRS, sembrano incoraggianti, con il riscontro di un esame polisomnografico patologico, a conferma del potere predittivo della web-APP, in più del 57% dei soggetti esaminati. Si ritengono in ogni caso necessarie ulteriori elaborazioni su campioni più robusti e la relativa correlazione tra risultati della App e delle polisomnografie.

Bibliografia

- Borsoi L, Armeni P, Donin G, Costa F, Ferini-Strambi L. The invisible costs of obstructive sleep apnea (OSA): Systematic review and cost-of-illness analysis. *PLoS One*. 2022; 17(5).
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Habba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(4):310-8.

- Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2008; 56(1), 45–50.
- Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH, Sivertsen B, Hjørnevik M, Morin CM. A new scale for measuring insomnia: the Bergen insomnia scale. *Perceptual and Motor Skills*. 2008; 107(3):691–706.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1999; 131(7):485–491.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14(6):540–545.
- World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. www.data.worldobesity.org/publications/?cat=19

Utilizzo di algoritmi predittivi per lo studio dell'OSAS

Simone Russo, Agnese Martini

Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, Inail

ABSTRACT

La Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA) è la più frequente causa medica di eccessiva sonnolenza diurna (ESD), causa di sonnolenza anche alla guida. L'OSA è una grave condizione, potenzialmente fatale, sotto-diagnosticata e sotto-trattata e poco conosciuta. La prevalenza in Italia è solo stimata: oltre 12 milioni di pazienti con OSA moderata-severa, di cui il 65% maschi. Del totale dei casi solo il 4% sono diagnosticati e il 2% trattati. OSA ha un forte impatto socio-economico, gravando sul SSN per i costi legati alla diagnosi, spesso difficile e tardiva, e al trattamento, e per le molteplici patologie associate. Studi recenti confermano l'aumento del rischio di incidentalità stradale (2-7 volte superiore), esponendo soprattutto le categorie di lavoratori impegnati nella guida di mezzi, all'aumento del rischio di infortuni/incidenti. È in questo contesto che è stato sviluppato il presente studio finalizzato a studiare in pazienti affetti da OSA le associazioni tra l'indicatore di gravità Apnea Hypopnea Index (AHI) e specifiche comorbidità, caratteristiche fisiche e antropometriche, elementi legati alle abitudini lavorative e caratteristiche socio-demografiche. Sono stati arruolati nello studio pazienti OSAS adulti in età lavorativa che sono stati sottoposti a visita medica, esame poligrafico notturno e somministrazione di questionario clinico-anamnestico. In conclusione, dalle analisi e da tutti i modelli elaborati tramite algoritmi di machine learning, emerge che determinati fenotipi clinici (soggetti in sovrappeso o obesi) sono più frequentemente associati ad OSAS e che nei soggetti di sesso maschile, questa associazione risulta ancora più significativa. L'utilità degli algoritmi predittivi nell'OSA, come mostrato dai nostri dati e in accordo con i dati di letteratura può consentire di evidenziare i segni e sintomi maggiormente associati alla patologia, quindi stimare la probabilità che l'OSA sia presente in una popolazione con determinate caratteristiche fenotipiche, formulando precocemente il sospetto diagnostico.

KEYWORDS: *Incidentalità stradale; Infortunistica stradale; Salute e sicurezza sul lavoro; Sonno; Apnee ostruttive del sonno; Mobilità.*

1. Introduzione

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è grave condizione, potenzialmente fatale, caratterizzata da episodi ricorrenti di ostruzione parziale o completa delle vie aeree superiori durante il sonno che portano a interruzione respiratoria del flusso aereo, parziale (ipopnea) o totale

(apnea), intervallati dalla ripresa del respiro conseguente al risveglio. Questo comporta la riduzione della concentrazione di ossigeno nel sangue, eccessivi sforzi dei muscoli toraco-addominali compiuti nel tentativo di superare l'ostruzione e microrisvegli cerebrali (arousal). L'OSAS è associata ad una serie di sintomi notturni e, soprattutto, diurni derivanti da alterazioni della struttura del sonno (frammentazione del sonno), alterazioni dello scambio dei gas (ossigeno/anidride carbonica) ed alterazioni emodinamiche e cardiovascolari (variazioni della frequenza cardiaca, aumento della pressione arteriosa, aritmie cardiache, ecc.) che possono perdurare anche nelle ore di veglia.

La prevalenza della sindrome varia in modo significativo a seconda della definizione della patologia (metodologia utilizzata, criteri utilizzati per la diagnosi, etc.) e della popolazione studiata. Lo studio di Benjafield et al. ha stimato che nel mondo circa 1 miliardo di adulti di età compresa tra 30 e 69 anni soffrono di OSA. La Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSA) è una malattia con elevata prevalenza nella popolazione adulta/lavorativa, spesso sotto-diagnosticata e quindi sotto-trattata, che costituisce un fattore di rischio rilevante per lo sviluppo di malattie cardiovascolari e metaboliche con conseguente riduzione dell'aspettativa di vita e significative implicazioni economiche e sociali. L'incremento della morbilità e mortalità, dovuta anche alle sue conseguenze è risultato particolarmente elevato, specie nei pazienti con maggiore severità (indice di apnea-ipopnea superiore a 30) appartenenti alle fasce di età più giovani (20-49 anni). È stimato che circa l'80% dei soggetti OSA non siano identificati come tali ed è documentato che l'OSA è fattore di rischio indipendente per incidenti stradali e sul lavoro, e di ridotta performance lavorativa. L'OSA non diagnosticata o non trattata rappresenta quindi un onere economico estremamente gravoso per la sanità pubblica.

La polisonnografia (PSG) è il test gold standard per la diagnosi dell'OSA. Tuttavia, l'esecuzione del PSG è costosa, dispendiosa in termini di tempo e di manodopera. Date queste limitazioni, in accordo con le indicazioni del Ministero della Salute e come sostenuto dall'American Academy of Sleep Medicine (AASM) nelle sue ultime linee guida, sarebbe utile sviluppare modelli di previsione clinica in grado di formulare il sospetto diagnostico in modo affidabile e di selezionare i pazienti che hanno maggiori probabilità di trarre beneficio dal PSG.

Come indicato dalle Linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine, la diagnosi di OSA deve prevedere nelle fasi prelimina-

ri un'accurata anamnesi, che, oltre alla ricerca delle patologie associate, deve essere rivolta all'individuazione dei fattori di rischio e dei segni e sintomi che la caratterizzano.

È in questo contesto che è stato sviluppato il presente studio finalizzato a studiare in pazienti affetti da OSA le associazioni tra l'indicatore di gravità Apnea Hypopnea Index (AHI) e specifiche comorbidità, caratteristiche fisiche e antropometriche, elementi legati alle abitudini lavorative e caratteristiche socio-demografiche.

2. Materiali e metodi

Sono stati arruolati nello studio pazienti adulti che si sono rivolti al centro nel periodo 2021-2022. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita medica, esame poligrafico notturno e somministrazione di questionario clinico-anamnestico. Infatti a seguito della costituzione di un gruppo multidisciplinare, è stato definito lo strumento clinico-anamnestico (dati anagrafici, lavorativi, abitudini di vita, dati inerenti la valutazione del sonno, Questionario di Berlino, Epworth Sleepiness Scale (ESS) e Questionario STOP BANG, anamnesi generale, familiare e patologica.

La diagnosi di OSAS è stata effettuata utilizzando esami poligrafici notturni. Tutti i pazienti a seguito della compilazione del questionario sono stati monitorati con un dispositivo poligrafico domestico non presidiato. Il punteggio del sonno e degli eventi respiratori è stato eseguito secondo i criteri standard dell'American Academy of Sleep Medicine. L'indice di apnea-ipopnea (AHI) è stato definito come il numero totale di eventi di apnea e ipopnea all'ora. La diagnosi di OSA è stata definita da AHI.

3. Risultati

Lo studio è stato condotto su 429 pazienti. In Figura 1 è riportata la distribuzione per età e genere del campione di reclutati nello studio. Per quanto riguarda il genere emerge una distribuzione piuttosto sbilanciata in favore dei maschi che costituiscono circa il 60% e le femmine il 40% del campione (pari rispettivamente a 258 e 171 osservazioni), uno squilibrio dovuto, probabilmente, al fatto che l'OSAS sia una patologia prevalentemente maschile. La classe di

età 55-64 rappresenta complessivamente circa il 37% del campione. Dal grafico emerge inoltre che le distribuzioni per età distinte per genere sono piuttosto simili.

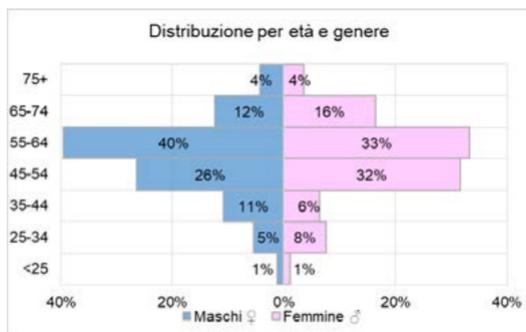


Fig. 1 – Distribuzione per età e genere del campione di pazienti in studio (N=429)

In Figura 2 è stata riportata la distribuzione per Body Mass Index (BMI) e genere. Il 27% circa del campione (115 osservazioni) riporta un BMI normale, mentre circa il 35% e il 38% sono in sovrappeso o obesi (148 e 164 osservazioni rispettivamente). In entrambi i sessi la maggior parte dei pazienti risultano in sovrappeso o obesi con circa il 78% sul totale dei maschi (200 soggetti su 258) e il 65% per le femmine (112 soggetti su 171).

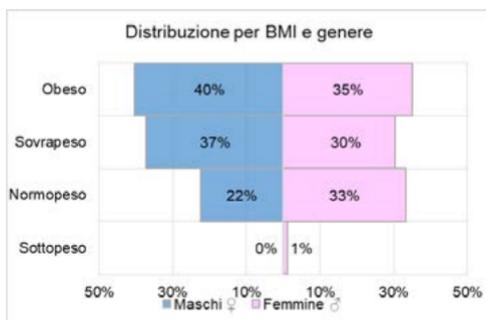


Fig. 2 – Distribuzione per BMI e genere del campione di pazienti in studio (N=429)

La Figura 3 descrive la distribuzione dell'AHI ricodificato in quattro modalità discrete¹. Il 21% circa del campione totale riporta un AHI assente. In particolare per il 34% delle femmine (58 pazienti) emerge un AHI assente rispetto al 13% circa dei maschi (33 pazienti). Di conseguenza circa il 68% dei pazienti maschi registra un AHI moderato o severo (176 osservazioni) rispetto a circa il 36% di pazienti femmine (62 osservazioni).

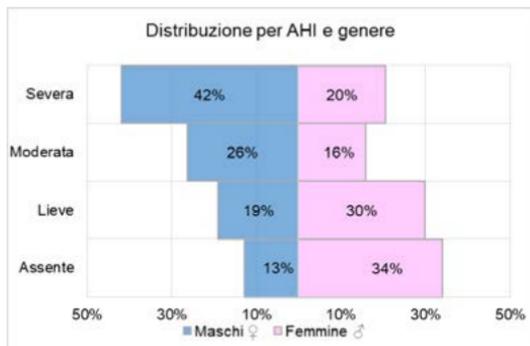


Fig. 3 – Distribuzione per AHI e genere del campione di pazienti in studio (N=429)

In Figura 4 è riportata la distribuzione delle comorbidità rilevate all'interno del campione in studio. Dal grafico emerge che circa il 48% del campione soffre di ipertensione, il 37% di dislipidemia e il 36% riferisce reflusso gastroesofageo.

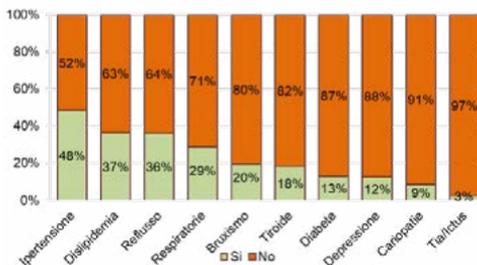


Fig. 4 – Distribuzione delle comorbidità

¹ 5 < AHI: assente; 5 ≤ AHI < 15: lieve; 15 ≤ AHI < 30: moderata; AHI ≥ 30: severa

La Figura 5 riporta le correlazioni tra le variabili considerate all'interno dello studio. Nello specifico emergono correlazioni piuttosto consistenti tra variabili espressione di caratteristiche fisiche e antropometriche quali diametro del collo, della vita, dei fianchi e BMI ($0,5 \leq r \leq 0,9$) che a loro volta risultano moderatamente correlate con l'AHI ($0,3 \leq r \leq 0,5$). I maschi inoltre risultano avere un diametro del collo particolarmente più esteso rispetto alle femmine ($r = -0,6$). Tra le comorbidità, l'ipertensione è il fattore che registra la correlazione più elevata con l'AHI ($r = 0,23$).

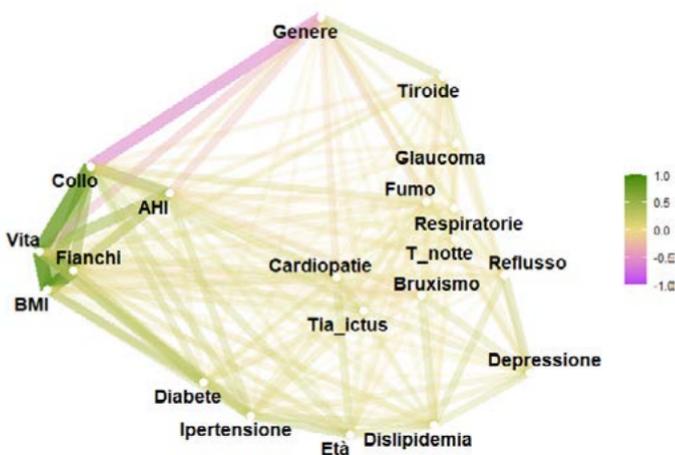


Fig. 5 – Correlazioni tra le variabili dello studio

Per verificare e confermare la significatività delle relazioni emerse tra l'AHI e i fattori rilevati nello studio quali comorbidità, caratteristiche fisiche e antropometriche, elementi legati alle abitudini lavorative e caratteristiche socio-demografiche, abbiamo eseguito un'analisi multivariata attraverso tre algoritmi di machine learning quali: la regressione logistica, il *Classification Tree* e il *Random Forest*.

I risultati dei modelli con regressione logistica sono riportati in Figura 6. Da entrambi i modelli risultano particolarmente significativi il genere e il BMI. Anche età e ipertensione risultano moderatamente significative.

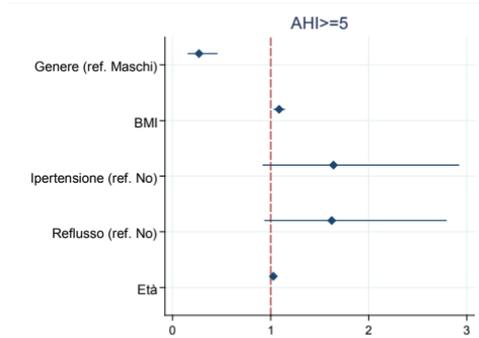


Fig. 6 – Risultati dei modelli di regressione logistica con variabile dipendente AHI

In Figura 7 sono riportati i modelli elaborati tramite l'algoritmo di *Classification Tree*. Dal modello con $AHI \geq 5$ risulta che il sottoinsieme con maggiori probabilit  di soffrire di OSAS sono i pazienti con una circonferenza della vita superiore ai 95 cm (89% di probabilit ); al contrario i pazienti che minore probabilit  di soffrire di OSAS riportano una circonferenza inferiore ai 95 cm, di genere femminile, che soffrono di ipertensione e un'et  superiore o uguale a 67 anni (22% di probabilit ). Dal grafico basato sul modello con $AHI \geq 15$ emerge che il sottoinsieme pi  a rischio sono i pazienti con una circonferenza del collo superiore ai 39cm e una circonferenza della vita superiore ai 138cm (100% di probabilit ). Il sottoinsieme meno a rischio riporta al suo interno pazienti con una circonferenza del collo superiore ai 39cm e una circonferenza della vita tra i 95cm e i 138cm e un BMI compreso tra 36 e 37 (11% di probabilit ).

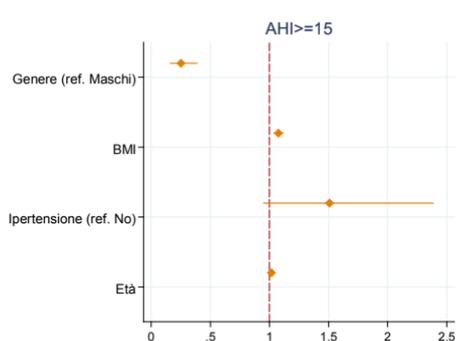


Fig. 7 – Risultati dei modelli di Classification Tree con variabile dipendente

In Figura 8 sono riportati i risultati dei modelli elaborati tramite *Random Forest*. Da entrambi i modelli emerge che il genere e le variabili espressione di caratteristiche fisiche e antropometriche hanno un maggiore valore predittivo sull'AHI.

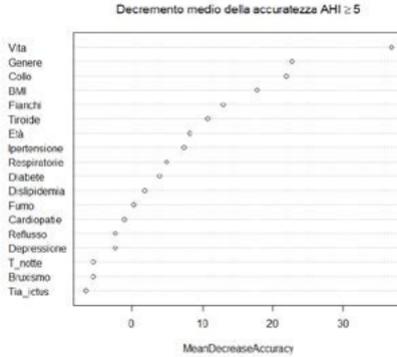


Fig. 8 – Risultati dei modelli di random forest con variabile dipendente AHI

Infine abbiamo analizzato nello specifico la relazione tra caratteristiche fisiche e misure antropometriche (tramite il BMI), il genere e l'AHI come variabile continua. Dai risultati del modello risulta che il genere ha un effetto significativo di moderazione. Come emerge infatti dalla Figura 9, il coefficiente angolare della retta di regressione stimato dal modello per i pazienti di maschi è significativamente più elevato del coefficiente angolare della retta per le pazienti femmine.

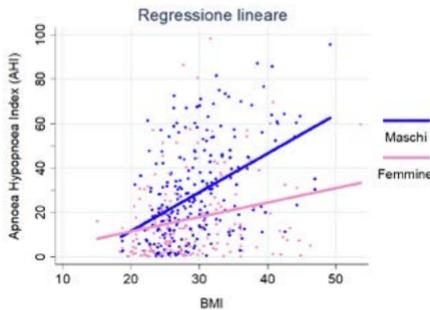


Fig. 9 – Risultati del modello di regressione lineare con variabile dipendente AHI e variabile indipendente BMI moderato dal genere.

4. Discussione e conclusioni

In conclusione, dalle analisi e da tutti i modelli elaborati tramite algoritmi di machine learning, emerge che determinati fenotipi clinici (soggetti in sovrappeso o obesi) sono più frequentemente associati ad OSAS, e che nei soggetti di sesso maschile questa associazione risulta ancora più significativa. L'interazione significativa tra genere e BMI nella capacità predittiva dell'AHI, pertanto, suggerisce di dividere il campione per genere o, nel caso in cui non ci sia una numerosità sufficiente, di tenere conto dell'effetto di moderazione.

I risultati del nostro studio, in accordo con le linee guida AA-SM, mostrano che gli algoritmi predittivi possono essere utilizzati nei pazienti con sospetta OSA ma non sono sufficienti a sostituire nel percorso diagnostico il gold standard ossia la PSG. Nei vari contesti clinici, ovviamente esclusi i centri specializzati sullo studio del sonno, questi strumenti possono essere molto utili per identificare i pazienti che sono ad aumentato rischio di OSA e formulare il sospetto diagnostico.

Infatti, come delineato dal Documento approvato dalla Conferenza Stato Regioni il 12 maggio 2016 “La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA)” “l'attenzione deve essere focalizzata sulla prevenzione”. “La prevenzione secondaria della sindrome, secondo il Documento, si sostanzia nella diagnosi precoce per consentire un tempestivo approccio terapeutico. Per garantire un soddisfacente rapporto costo/risultati, essa deve essere rivolta elettivamente alla popolazione a maggiore rischio, che deve essere individuata in soggetti che presentano uno o più sintomi sentinella (...) oppure facciano parte di categoria lavorativa a rischio. Una strategia preventiva che deve prevedere, attraverso un approccio multidisciplinare, azioni di prevenzione secondaria finalizzate alla diagnosi precoce (attivazione di “sentinelle epidemiologiche” quali la figura dell'odontoiatra e del medico del lavoro. L'utilizzo di algoritmi predittivi nell'OSA, come mostrato dai nostri dati e in accordo con i dati di letteratura può consentire di evidenziare i segni e sintomi maggiormente associati alla patologia, quindi stimare la probabilità che l'OSA sia presente in una popolazione con determinate caratteristiche fenotipiche, formulando precocemente il sospetto diagnostico.

Bibliografia

- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-91.
- Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008;108:812-21.
- Nagappa M, Liao P, Wong J, et al. Validation of the stop-bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: A systematic review and meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0143697. doi: 10.1371/journal.pone.0143697. eCollection 2015.

Digital Health Communication: tecnologie digitali e storytelling nella creazione di percorsi informativi in medicina

Maria Grazia Berlangieri¹, Emma Pietrafesa²

¹Dipartimento di Storia Antropologia Religioni Arte Spettacolo, Sapienza Università Di Roma; ²Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del lavoro e ambientale, Inail

ABSTRACT

La Digital Health Communication è un campo di ricerca e applicazione in continua crescita che utilizza strategie di comunicazione e tecnologie digitali per migliorare la comprensione e l'aderenza alle terapie nei pazienti. Le tecniche di computer grafica quali le animazioni 2D e 3D svolgono un ruolo cruciale in questo contesto. Mediante il loro utilizzo si possono semplificare concetti complessi e coinvolgere anche in maniera emotiva il pubblico. Nel progetto Sleep@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea le animazioni sono state utilizzate per illustrare la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA), per dare informazioni e offrire approfondimenti, oltre che cercare di sensibilizzare il target di riferimento attraverso l'uso di tecniche di storytelling nell'animazione del cortometraggio Conosci Mario. Lo storytelling è stato integrato per creare un legame emotivo tra pazienti e conoscenza medica, promuovendo la comprensione e la prevenzione. Questo approccio interdisciplinare riflette l'importanza della comunicazione digitale nella promozione della salute e nel miglioramento della qualità della vita. Si esporranno alcuni principi teorici generali riguardanti lo storytelling e l'utilizzo delle tecniche di animazione 2D e 3D e l'applicazione pratica nel caso studio.

KEYWORDS: Digital health communication; Storytelling; Tecnologie digitali; OSAS; Obstructive sleep apnea syndrome; Sleep@SA.

1. Introduzione

La Digital Health Communication è un campo in costante crescita che in ambito sanitario utilizza le strategie di comunicazione e le tecnologie digitali per migliorare la conoscenza e favorire l'aderenza alle terapie nei pazienti. La digitalizzazione del settore sanitario ha avuto un impatto significativo sulla comunicazione, consentendo la distribuzione rapida e capillare di maggiori informazioni relative alla salute e rendendo possibile un accesso semplificato anche

a contenuti prettamente tecnico-scientifici. La Digital Health Communication mira a raggiungere un vasto pubblico attraverso piattaforme digitali come siti web, app mobili, social media e video online. Le tecnologie digitali possono essere quindi utilizzate per creare percorsi informativi personalizzati e interattivi per i pazienti al fine di educare e coinvolgere la popolazione generale riguardo alla propria salute e benessere. Il Piano nazionale Prevenzione 2020-2025 sottolinea infatti che la comunicazione deve essere sviluppata sia come comunicazione sanitaria, sia come comunicazione per la salute, rispettivamente finalizzate alla “mappatura” e diffusione delle opportunità di salute presenti sul territorio e alla produzione e condivisione, all’interno della comunità, di conoscenza sui problemi di salute, con l’obiettivo di orientamento, responsabilizzazione, consapevolezza e motivazione delle persone e di supporto alle decisioni e alle politiche. Analogamente ad ogni altra azione di sanità pubblica, necessita quindi di essere adeguatamente pianificata e valutata negli effetti. In questo contesto, l’animazione in computer grafica svolge un ruolo cruciale, poiché permette di tradurre dati complessi e termini medici in contenuti accessibili e comprensibili per tutti. Segue quindi l’esposizione delle strategie di storytelling e dei prodotti 3D e 2D sviluppati per il progetto “*SleeP@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea: un’epidemia silenziosa*”.

2. Materiali e metodi

Nel progetto SLeep@SA è stato realizzato un video in animazione 3D e 2D con grafiche integrate per illustrare il meccanismo della respirazione e dell’ostruzione delle vie respiratorie (consultabile online sul sito www.sleeposas.it e inserito nella sezione “Respirazione e OSA: come funziona e cosa accade?”). Il video mostra come l’apnea ostruttiva si verifica durante il sonno e come questa condizione può influire sulla salute generale del paziente.

Ricerca e progettazione: il primo passo per la realizzazione del video in animazione 3D è stato quello del processo di ricerca e di progettazione. In collaborazione con i ricercatori e gli esperti del gruppo di ricerca, abbiamo raccolto informazioni sull’anatomia del sistema respiratorio e chiaramente sul meccanismo delle apnee ostruttive nel sonno. Una volta acquisite queste informazioni, ovvero una volta identificate delle reference anatomiche corrette, siamo passati alla

progettazione del video 3D, definendo la scena, il soggetto, e gli oggetti necessari per creare l'animazione.

b. *Storyboard*: poiché i costi di un'animazione 3D possono essere elevati, è sempre necessario realizzare preventivamente uno storyboard che identifichi le scene da realizzare definendole nei dettagli attraverso il maggior numero di indicazioni possibili, e visualizzandole attraverso l'ausilio della grafica e del testo.

c. *Modellazione e animazione*: completata la fase di progettazione, si è proceduto alla modellazione e all'animazione in computer grafica degli oggetti e della scena. Mediante l'utilizzo del software specializzato si è proseguito con la modellazione 3D e l'animazione dei modelli tridimensionali sviluppati. Abbiamo realizzato quindi un modello grafico anatomicamente preciso del sistema respiratorio e degli organi coinvolti nell'apnea ostruttiva del sonno.

d. *Rendering*: ultimata anche la fase della modellazione e quella dell'animazione, è seguita quella definita di rendering, ovvero l'elaborazione computazionale dei processi grafici realizzati.

e. *Compositing e visual effect*: per rendere il video ancora più coinvolgente, si possono aggiungere dei *visual effect*. Nel caso della simulazione del processo ostruttivo respiratorio, è possibile inserire la visualizzazione del flusso d'aria e degli effetti sonori. Questi effetti aumentano la sensazione di immersione dell'utente nel video e rendono più chiaro il meccanismo di ostruzione delle vie aeree.

f. *Voice-over e sottotitoli*: in collaborazione con i ricercatori e gli specialisti del gruppo di ricerca, è stato redatto un testo di accompagnamento, da esplicitare attraverso l'aggiunta di una narrazione *voice-over*, sottotitoli e delle grafiche illustrative del processo di ostruzione delle vie aeree durante il sonno. La narrazione e i sottotitoli sono stati scelti seguendo il criterio dell'utilizzo di un linguaggio chiaro e semplice.

3. Risultati e discussione

3.1 Animazione 2D nella Digital Health Communication

L'animazione 2D è uno degli strumenti più utilizzati nella Digital Health Communication. Questa tecnica implica la creazione di immagini bidimensionali, che vengono successivamente animate per raccontare una storia o spiegare un concetto. I vantaggi dell'animazione 2D includono costi relativamente contenuti e un processo di

produzione più rapido rispetto all'animazione 3D. Le animazioni 2D vengono utilizzate in diversi contesti della comunicazione digitale in ambito sanitario: possono essere utilizzate per fornire istruzioni dettagliate ai pazienti riguardo a procedure mediche, terapie farmacologiche e pratiche di auto-aiuto. Ad esempio, un video animato potrebbe spiegare il corretto utilizzo di un dispositivo medico o descrivere il funzionamento di un farmaco specifico in modo chiaro e conciso. Attraverso personaggi e storie coinvolgenti, gli utenti possono essere incoraggiati a seguire uno stile di vita adeguato, volto alla sensibilizzazione e all'attenzione finalizzata alla prevenzione su temi critici di salute pubblica, come la prevenzione dell'HIV, l'importanza della vaccinazione o la lotta contro il fumo e l'alcolismo. Un esempio di successo dell'uso dell'animazione nella Digital Health Communication è rappresentato dalla campagna di sensibilizzazione SmokeFreeTeen dell'American Lung Association. Attraverso una serie di animazioni 2D, la campagna ha fornito ai giovani informazioni dettagliate sugli effetti negativi del fumo sulla salute e sulle strategie per smettere di fumare. I personaggi animati hanno reso il messaggio accessibile e coinvolgente per un pubblico giovane, incoraggiandolo a prendere decisioni informate riguardo al fumo.

3.2 Animazione 3D nella Digital Health Communication

L'animazione 3D è una tecnica in computer grafica complessa che utilizza modelli tridimensionali per creare immagini e video. Questa tecnologia è particolarmente utile quando è necessaria un'illustrazione dettagliata e realistica di organi, tessuti o processi biologici. Sebbene il processo di produzione delle animazioni 3D sia più complesso e richieda risorse maggiori, i risultati possono essere sorprendenti in termini di realismo e coinvolgimento del pubblico. Le applicazioni possibili riguardano la chirurgia virtuale e le simulazioni mediche: nell'ambito della formazione medica, le animazioni 3D possono essere utilizzate per simulare procedure chirurgiche complesse o visualizzare gli effetti di determinate patologie sul corpo umano. Ciò consente ai professionisti della salute di acquisire competenze pratiche in modo sicuro e controllato. L'animazione 3D può essere utilizzata per visualizzare processi biologici difficili da rappresentare con altri mezzi. Ad esempio, possono essere create animazioni che illustrano il funzionamento del sistema cardiovascolare, la replicazione del DNA o il meccanismo d'azione di specifici farmaci. Il ricorso all'animazione 3D integrata con la tecnologia di realtà virtuale può inoltre creare espe-

rienze immersive per la terapia e la riabilitazione (anche a distanza). Ad esempio, la terapia del dolore o la gestione dello stress possono essere supportate attraverso ambienti virtuali rilassanti e coinvolgenti. Un esempio tra i molti delle varie risorse 3D oggi accessibili (anche online) è l'applicazione "BioDigital Human" che sfrutta l'animazione 3D per creare una visualizzazione interattiva e dettagliata del corpo umano. Questa applicazione consente agli utenti di esplorare virtualmente organi, sistemi e processi biologici, fornendo informazioni mediche complesse in un formato accessibile e coinvolgente.

3.3 Lo Storytelling e il progetto SLeP@SA

Lo Storytelling è una disciplina che usa i principi della retorica e della narratologia al fine di comunicare in maniera efficace e sintetica – anche mediante i nuovi media e le nuove tecnologie digitali – storie che abbiano un impatto emotivo al fine di veicolare messaggi al target di utenti soggetto della narrazione. Affinché uno *storytelling* possa dirsi efficace è necessario che la narrazione segua una struttura che miri a ridurre la distanza tra l'audience e l'oggetto della comunicazione attraverso l'inserimento di contenuti coinvolgenti. L'evocazione di emozioni coadiuva la fissazione dei ricordi e il trasferimento quindi del messaggio. L'economia della narrazione, ovvero la necessità della sintesi narrativa, è indispensabile per trasferire con un numero limitato di parole numerosi e complessi concetti. La "storia" non deve necessariamente avere un lieto fine, invece elemento importante è che accresca l'attenzione nell'utente e che trasmetta la percezione di autenticità. Le tecniche riferibili a ciò che viene definito *storytelling* sono state utilizzate all'interno del progetto Sleep@Osa per creare un legame emotivo tra pazienti, e rendere più efficace la conoscenza della sindrome OSA nel caso studio "Conosci Mario", trasposto in un'animazione 2D. Raccontare la storia di un paziente che ha vissuto la stessa esperienza può aiutare altri pazienti a comprendere meglio il disturbo del sonno e i possibili trattamenti. Inoltre, l'utilizzo di video educativi può fornire informazioni sulle terapie disponibili in modo chiaro e coinvolgente.

Ma come strutturare uno storytelling per comunicare in modo efficace in ambito medico? Innanzitutto, è stato necessario:

- Identificare il messaggio principale: è importante capire quale sia il messaggio che si vuole trasmettere e a quale target. Nel nostro caso esso consiste nel divulgare la conoscenza sulla sindrome OSA, ai fini della cura e della prevenzione.

– Trovare una storia che supporti il messaggio: una volta identificato il messaggio principale, bisogna trovare una storia che lo supporti. La storia può essere tratta da casi reali o inventata, ma deve essere credibile e coinvolgente.

– Identificare i personaggi: la storia deve avere dei personaggi che la rendono più interessante e coinvolgente. I personaggi possono essere i pazienti, i medici, i ricercatori, ecc.

– Scrivere la storia (*Script* e *Storyboard*): in collaborazione con gli specialisti e i ricercatori del progetto abbiamo quindi sviluppato uno script e uno storyboard.

– Strutturare la storia: la storia deve avere una struttura ben definita. Abbiamo iniziato con la presentazione del personaggio principale.

– Costruire il personaggio sui segni, sintomi, conseguenze: la prima parte dello storytelling riguarda la costruzione del personaggio in base ai segni, i sintomi e le conseguenze dell'OSA.

– “La crisi”, l'incidente lavorativo: per creare narrazione c'è bisogno della crisi e del “problema o prova che il personaggio deve affrontare”. In questo caso ciò è stato possibile scegliendo un caso studio tipico, che evidenzia un incidente lavorativo nel settore dei trasporti.

– La diagnosi: poi si passa alla descrizione della diagnosi della sindrome OSA. Attraverso la storia del personaggio l'utente, potendosi immedesimare in sintomi, segni, ecc., scopre la sindrome.

– Link al sito www.sleeposas.it per approfondimenti: il nostro ultimo obiettivo è stato quello di indirizzare al sito di progetto, grazie al quale si può approfondire la conoscenza sulla sindrome OSA, fare il test di auto valutazione e dove reperire tutte le informazioni necessarie.

– Utilizzare un linguaggio semplice: segni, sintomi, complicanze, prevenzione, ecc. Sono state privilegiate video grafiche animate poiché la comunicazione in ambito medico può essere molto complessa e tecnica. Quindi per rendere la storia comprensibile è importante utilizzare un linguaggio semplice e chiaro.

4. Conclusioni

Le animazioni 2D e 3D rivestono un ruolo essenziale nella Digital Health Communication, poiché permettono di trasmettere informazioni complesse in modo chiaro, coinvolgente ed efficace. Le animazioni facilitano la comprensione dei concetti di salute e fa-

voriscono il coinvolgimento del pubblico, incoraggiando comportamenti sani e migliorando la comunicazione tra professionisti della salute e pazienti. Con il costante sviluppo delle tecnologie digitali, l'utilizzo dell'animazione nella comunicazione sanitaria continuerà a crescere. La digital health communication può essere un'opzione efficace per informare e coinvolgere i pazienti. Riguardo al progetto SLeep@SA sono state utilizzate le tecnologie digitali e lo storytelling, per migliorare la conoscenza e la comprensione del disturbo del sonno e di una sindrome poco conosciuta e sottovalutata. Con l'obiettivo di dare un quadro completo, si è tracciato un percorso che va dalla prevenzione alle terapie, indicando così la possibilità di un miglioramento della qualità della vita nei pazienti affetti da OSA. Le nuove tecnologie e il digital storytelling influenzeranno ogni aspetto della vita umana; l'ambito medico potrà avere un enorme beneficio da un uso guidato e controllato di questi apparati.

Bibliografia

- Bonacini E, Storytelling culturale e piattaforme digitali. Manuale pratico con case study e best practice internazionali. Flaccovio Dario 2023.
- Cummings M, Bradley J, Teal G. Patient co-design of digital health storytelling tools for multimorbidity: A phenomenological study. *Health Expect.* 2022 Dec;25(6):3073-3084.
- Ferraro G, Teorie della narrazione. Dai racconti tradizionali all'odierno «storytelling», Carocci Editore, Roma 2020.
- Hammond Simon P, Cooper NJ, Jordan P. Mental health, identity and informal education opportunities for adolescents with experience of living in state care: a role for digital storytelling, in *Cambridge Journal of Education.* 2021, Vol. 51 Issue 6, p713-732. 20p. 1 Chart.
- Orzati D, Visual storytelling. Quando il racconto si fa immagine, Hoepli, Milano 2019.
- Pietrafesa E, Bartolomeo Z, Ferraro P, Martini A. Un caso-studio: conosciamo Mario Rossi. In *La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. Una lettura interdisciplinare del fenomeno* (pp. 189-196). Aracne. 2022.
- Storr W. *La Scienza dello Storytelling. Come le storie incantano il cervello*, Codice Edizioni, Torino 2020.
- Tsui EK, Starecheski A. Uses of oral history and digital storytelling in public health research and practice, *In Public Health* 2018; 154:24-30.

Sitografia

Become a smokefree teen, <https://teen.smokefree.gov/>

Biodigital, <https://www.biodigital.com/>

Frontiers in Digital Health, <https://www.frontiersin.org/journals/digital-health/sections/digital-health-communication>

SleeP@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstructive Sleep Apnea, <https://www.sleeposas.it/>

SESSIONE III

Sessione Poster

**I risultati della ricerca scientifica
nello studio osservazionale SleeP@SA**

Interazione tra abitudine al fumo e OSAS

Gabriele Piperno, Luisa Cotticelli

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali,
Sapienza Università, Roma

ABSTRACT

Le apnee ostruttive del sonno (obstructive sleep apnea syndrome – OSAS) e il fumo rappresentano entrambi un grave problema di salute pubblica. Lo scopo di questo studio è quello di valutare la relazione esistente tra OSAS e fumo in una popolazione di soggetti con comorbidità dismetaboliche. Le informazioni relative alle abitudini sul fumo sono raccolte attraverso un questionario somministrato ai soggetti, mentre l'OSAS è valutato per mezzo dell'indice di apnea – ipopnea (AHI), misurato tramite una polissonnografia domestica non supervisionata. Nel campione selezionato di 396 soggetti, la condizione di fumatore o ex fumatore si associa in maniera statisticamente significativa ad un peggioramento dell'AHI solo richiedendo che questi siano medi o grandi fumatori. Si osserva una correlazione di 0,22 ($p=0,037$) per i fumatori e di 0.25 ($p=0,024$) per gli ex fumatori tra il valore AHI e l'indice package year (PY). Infine, effettuando un fit lineare si osserva che il peggioramento dell'AHI in funzione del PY è simile tra le due popolazioni: $(0,28\pm 0,13)$ eventi/h (fumatori) e $(0,24\pm 0,10)$ eventi/h (ex fumatori) per un aumento unitario del PY. Questi risultati sembrerebbero indicare che il contributo al peggioramento dell'OSAS causato dal fumo sia dovuto quasi esclusivamente al solo PY raggiunto, indipendentemente dal fatto che si abbia smesso di fumare.

KEYWORDS: OSAS; Obstructive sleep apnea syndrome; Abitudine al fumo, AHI,

1. Introduzione

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (obstructive sleep apnea syndrome – OSAS) e il fumo costituiscono due importanti problemi di salute pubblica. Il primo è definito dall'American Academy of Sleep Medicine come “una serie di ripetuti collassi delle vie aeree superiori durante il sonno, che risultano in una riduzione totale o parziale del flusso d'aria,” e colpisce il 24% degli uomini e il 9% delle donne dai 30 ai 60 anni. Rischi e problematiche associati all'OSAS, oltre alla comorbidità, sono diversi, tra cui danni cardiovascolari e cerebrovascolari, morte improvvisa, sonnolenza diurna, ridotta concentrazione e una limitata qualità della vita sociale e lavorativa.

Per quanto concerne il fumo si stima che causi circa dai 5 ai 6 milioni di morti l'anno. Inoltre i fumatori risultano avere una frequenza di mortalità almeno 3 volte superiore rispetto a chi non ha mai fumato.

Sebbene sia plausibile ritenere che le due cose possano avere una associazione, questa risulta ancora dibattuta e non ben caratterizzata.

Lo scopo di questo lavoro è di studiare questa possibile associazione all'interno di una popolazione con comorbidità dismetaboliche, considerando le tre differenti categorie fumatore, non fumatore ed ex fumatore e utilizzando i due parametri indice di apnea – ipopnea e package year, per dare, rispettivamente, una valutazione della gravità dell'OSAS e una quantificazione dello stato di fumatore.

2. Materiali e metodi

Questo studio è stato condotto presso il Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali di Sapienza – Università di Roma, nell'ambito del progetto BRIC Inail SLeEP@SA, il cui scopo è una indagine epidemiologica con l'obiettivo di effettuare uno screening dell'OSAS in una popolazione adulta di lavoratori con comorbidità. I soggetti a cui è stato proposto di partecipare sono stati scelti tra quelli che effettuavano il primo accesso al Dipartimento e dopo essere stati sottoposti ad anamnesi ed esame clinico.

I dati sono stati raccolti per mezzo di un questionario e di una polissonnografia domestica non supervisionata, utilizzata per misurare la severità dell'OSAS. Il questionario colleziona informazioni riguardanti dati personali, incidentalità stradale, medicina del lavoro, qualità del sonno, terapie farmacologiche, dati antropometrici, abitudine al fumo, patologie, operazioni chirurgiche, esame odontoiatrico e delle vie aeree superiori, oltre a riportare i risultati della polissonnografia.

La gravità dell'OSAS è stata misurata per mezzo dell'indice di apnea – ipopnea (apnea-hypopnea index o AHI), dato dal numero medio di eventi di apnea o ipopnea che avvengono in un'ora, mentre la condizione di fumatore è descritta dal valore del package year (PY), definito dall'equazione: (media sigarette fumate al giorno \times anni di fumo/20).

È stata presentata un'analisi descrittiva del campione, che include percentuali, medie e deviazioni standard dei parametri riporta-

ti. Il test non parametrico di Kruskal – Wallis è stato usato per studiare la possibile associazione tra l'AHI e le condizioni di fumatore, non fumatore ed ex fumatore. Il coefficiente di correlazione di Pearson con il suo intervallo di confidenza al 95% è riportato per l'andamento dell'AHI in funzione del PY per le categorie dei fumatori e degli ex fumatori. Per questi andamenti è stato effettuato anche un fit lineare. L'analisi dati è stata condotta per mezzo del software RO-OT versione 6.24/04.

3. Risultati

I 396 individui selezionati per questo studio sono stati arruolati tra gennaio 2021 e settembre 2022. Il campione ha una età media di 54,2 anni con una deviazione standard di 12,0 anni ed è costituito da 238 uomini e da 158 donne, rispettivamente il 60,1% e il 39,9% del totale. Di seguito sono riportati i numeri (le percentuali) di non fumatori, fumatori ed ex fumatori: 223 (56,3%), 91 (23,0%) e 82 (20,7%).

Svolgendo un test di Kruskal – Wallis tra le distribuzioni dell'AHI delle tre categorie di fumatori, senza effettuare ulteriori selezioni, si ottiene un risultato non statisticamente significativo ($p=0,53$), mentre richiedendo che per i (ex) fumatori sia $PY>20$ (medi e grandi fumatori) risulta $p=1,4\times 10^{-4}$, con AHI medio maggiore di (ex) fumatori rispetto a chi non fuma. Questo risultato implica che il PY sia un parametro fondamentale, infatti non considerarlo e non richiedere per questo un valore minimo può portare a non osservare effetti statisticamente significativi quando si studiano fumo e OSAS.

Selezionando separatamente le due categorie di fumatori ed ex fumatori i coefficienti di correlazione di Pearson tra AHI e PY risultano statisticamente significativi e rispettivamente pari a 0,22 ($p=0,037$) e 0,25 ($p=0,024$). Il fatto che i coefficienti di correlazione siano minimi collima con l'ipotesi che l'OSAS sia causata da una concomitanza di diversi fattori e che, di conseguenza, considerarne uno solo non sia sufficiente a descriverne la gravità.

Infine, effettuando un fit lineare all'andamento dell'AHI in funzione del PY si ottiene un aumento dell'AHI di $(0,28\pm 0,13)$ eventi/h per i fumatori e di $(0,24\pm 0,10)$ eventi/h per gli ex fumatori per un aumento del PY di una unità. Considerando una media di 14.2 anni dal momento in cui gli ex fumatori del campione hanno smesso di fumare (calcolata su 78 soggetti), la differenza di circa il 15% tra i

due risultati e le correlazioni precedentemente ricavate sembrerebbero indicare che l'interruzione dell'abitudine al fumo aiuti a ridurre la componente dell'OSAS causata dal fumo e che questa sia dovuta quasi completamente al solo PY raggiunto, indipendentemente dalla condizione di fumatore o ex fumatore.

4. Discussione e conclusioni

I risultati del presente studio indicano che un parametro fondamentale quando si considerano OSAS e fumo è il PY: non tenerne conto e non richiedere che questo superi un valore minimo può portare a non osservare effetti statisticamente apprezzabili sull'AHI.

La bassa correlazione che si osserva tra AHI e PY sia per i fumatori sia per gli ex fumatori è in accordo con l'ipotesi che l'OSAS sia una sindrome causata da una concomitanza di fattori diversi e che, quindi, considerarne solamente uno renda impossibile descriverne la gravità in maniera completa.

Infine, la somiglianza tra i coefficienti angolari dei fit lineari agli andamenti dell'AHI in funzione del PY, oltre alle simili correlazioni, sembrerebbero implicare che smettere di fumare non riduca in maniera significativa la componente di AHI dovuta al fumo e che questa dipenda fundamentalmente dal valore di PY raggiunto.

Bibliografia

- Yoursleep (Homepage on the Internet). Darien: American Academy of Sleep Medicine. Understanding Sleep Apnea: Know All of the Facts. Available online: <http://yoursleep.aasmnet.org/Article.aspx?id=21> (accessed on 11 January 2013).
- Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American academy of sleep medicine task force. *Sleep* 1999, 22, 667.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ*. 2009 Aug;108(5):246-9. PMID: 19743755; PMCID: PMC2858234.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, Mehra R, Bozkurt B, Ndumele CE, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea

- and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67.
- Moon C, Hagen EW, Johnson HM, Brown RL, Peppard PE. Longitudinal sleep characteristics and hypertension status: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *J Hypertens*. 2021;39(4):683-691.
- Gami AS, Caples SM, Somers VK, Sleep-Disordered Breathing and Arrhythmias. In *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018; pp. 1045–1051, ISBN 9780323447331.
- Luzzi V, Mazur M, Guaragna M, Di Carlo G, Cotticelli L, Magliulo G, Marasca B, Pirro V, Di Giorgio G, Ndokaj A, Pasqualetti P, Simonelli I, Martini A, Pietrafesa E, Polimeni A. Correlations of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Daytime Sleepiness with the Risk of Car Accidents in Adult Working Population: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Gender-Based Approach. *J Clin Med*. 2022;11(14):3971.
- Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(9):655-64.
- Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, McAfee T, Peto R. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):341-50.
- Brun R, Rademakers F. ROOT — An Object Oriented Data Analysis Framework, Proceedings AIHENP'96 Workshop, Lausanne, 1996. *Nucl. Instig. Meth. Phys. Res.* 1997, 389, 81–86.

Interazione tra abitudine al fumo e OSAS

Gabriele Piperno, Luisa Cotticelli

CONVEGNO

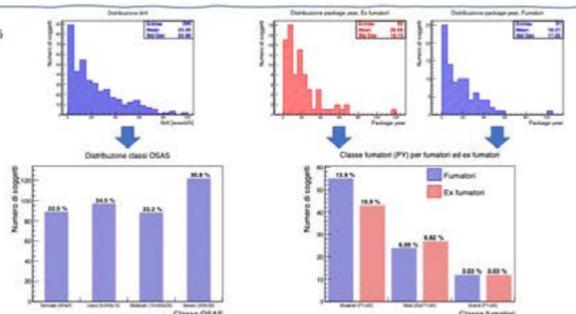
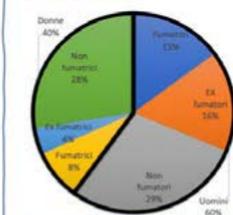
Incidentalità stradale, lavoro e salute: dal progetto Sleep@SA al progetto OSH-RO@D

ABSTRACT E INTRODUZIONE

OSAS e fumo rappresentano entrambi un grave problema di salute pubblica. Lo scopo di questo studio è quello di valutare la relazione esistente tra OSAS e fumo in una popolazione di soggetti con comorbidità dismetaboliche. Le informazioni relative alle abitudini sul fumo sono raccolte attraverso un questionario somministrato ai soggetti, mentre l'OSAS è valutato per mezzo dell'AHI tramite una polissonnografia domestica non supervisionata. Nel campione selezionato di 396 soggetti, la condizione di (ex) fumatore si associa in maniera statisticamente significativa ad un peggioramento dell'AHI solo richiedendo che questi siano medi o grandi fumatori ($p = 0.0014$). Si osserva una correlazione di 0.22 ($p = 0.037$) per i fumatori e di 0.25 ($p = 0.024$) per gli ex fumatori tra il valore AHI e l'indice package year (PY). Effettuando un fit lineare si osserva che il peggioramento dell'AHI in funzione del PY è simile tra le due popolazioni: (0.28 ± 0.13) eventi/h (fumatori) e (0.24 ± 0.10) eventi/h (ex fumatori) per un aumento unitario del PY. Questi risultati sembrerebbero indicare che il contributo al peggioramento dell'OSAS causato dal fumo sia dovuto quasi esclusivamente al solo PY raggiunto, indipendentemente dal fatto che si abbia smesso di fumare.

IL CAMPIONE

- Numero totale soggetti: 428
- Numero soggetti selezionati per lo studio: 396
- Media età: 54.2 anni RMS età: 12.0 anni
- Numero uomini: 238
- Numero donne: 158



RISULTATI

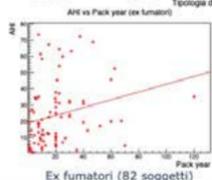
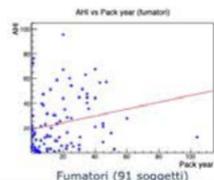
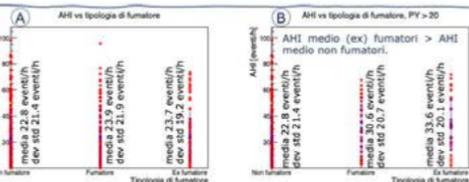
Test di Kruskal-Wallis per osservare eventuali differenze nelle distribuzioni dell'AHI tra le tre tipologie di fumatori:

A. senza richieste aggiuntive

Statistica test = 1.26
 p-value = 0.53

B. richiedendo un PY > 20 per (ex) fumatori

Statistica test = 13.2
 p-value = 0.0014 → **PY parametro fondamentale**



Piccoli coefficienti di correlazione: sostiene l'ipotesi che l'OSAS sia determinata da una concomitanza di diversi fattori...

Considerando una media di 14.2 anni dallo stop al fumo per gli ex fumatori

- Differenza del 15% tra le:
- le due correlazioni
 - le due pendenze dei fit

l'AHI non migliora smettendo di fumare.

Coeff. di correlazione	0.22
Intervallo di conf. al 95%	[0.017, 0.403]
p-value	0.037
Pendenza fit lin. [eventi/h/PY]	0.28 ± 0.13

Coeff. di correlazione	0.25
Intervallo di conf. al 95%	[0.037, 0.438]
p-value	0.024
Pendenza fit lin. [eventi/h/PY]	0.24 ± 0.10

CONCLUSIONI

- Parametro fondamentale quando si considerano OSAS e fumo è il PY: non tenerne conto e non richiedere che questo superi un valore minimo può portare a non osservare effetti statisticamente apprezzabili sull'AHI.
- La bassa correlazione che si osserva tra AHI e PY per (ex) fumatori è in accordo con l'ipotesi che l'OSAS sia una sindrome causata da una concomitanza di fattori diversi e che, quindi, considerarne solamente uno renda impossibile descriverne la gravità in maniera completa.
- La differenza del 15% circa tra le correlazioni e tra i coefficienti angolari dei fit lineari ai grafici di AHI vs PY, sembrerebbe implicare che smettere di fumare non riduca in maniera significativa l'AHI dovuta al fumo, ovvero che questa dipenda solo dal valore di PY raggiunto.

Modulazione vagale e variabilità della frequenza cardiaca: potenziale strumento predittivo in pazienti con OSAS

Rosario Statello, Michele Miragoli

Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università di Parma

ABSTRACT

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è una condizione associata ad alterazioni cardiovascolari, infiammatorie, metaboliche e neurovegetative. In questo studio abbiamo utilizzato tracciati elettrocardiografici facenti parte del database *Physionet Apnea-ECG* per stimare la variabilità della frequenza cardiaca (HRV), quale misura della regolazione autonoma cardiaca, in pazienti OSA, e valutare il ruolo dei parametri dell'HRV notturna come possibili predittori di disturbi respiratori ostruttivi del sonno. Abbiamo quindi eseguito l'analisi nel dominio del tempo e della frequenza dell'HRV notturna su ciascuna delle registrazioni del database suddivise in 3 categorie sulla base dell'indice di apnea-ipopnea (AHI) ("severe OSA", $AHI \geq 30$; "moderate-mild OSA", $5 \leq AHI < 30$; e "normal", $AHI < 5$). In secondo luogo, abbiamo condotto un'analisi di regressione logistica per identificare gli indici dell'HRV in grado di classificare le registrazioni nelle categorie d'interesse. Rispetto al gruppo "Normal", il gruppo "severe OSA" ha mostrato una minore potenza nella banda ad alta frequenza (HF) e una maggiore potenza in quella a bassa frequenza (LF) espresse in unità normalizzate (nu). L'indice SDNN (deviazione standard dei normali intervalli R-R) e l'RMS-SD (radice quadratica media delle differenze tra intervalli R-R successivi) sono risultati indipendentemente associati alla presenza di sindrome OSA grave. I nostri risultati suggeriscono un'alterata regolazione autonoma cardiaca con una ridotta componente parasimpatica nei pazienti OSA durante la notte e suggeriscono un ruolo dell'HRV notturna nella caratterizzazione e identificazione dei gravi disturbi ostruttivi respiratori del sonno.

KEYWORDS: *Obstructive sleep apnea syndrome; Attività elettrica cardiaca; Elettrocardiogramma; Variabilità della frequenza cardiaca; Apnea-ECG.*

1. Introduzione

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA) è caratterizzata da ricorrenti ostruzioni delle vie aeree superiori. Questo disturbo è accompagnato da una serie di alterazioni meccaniche, infiammatorie, e neurovegetative che rendono i pazienti OSA molto più inclini allo sviluppo di molteplici comorbidità, incluse le disfunzioni

a carico dell'apparato cardiocircolatorio. Anche se molte evidenze cliniche e sperimentali suggeriscono una relazione bidirezionale tra OSA e disfunzioni cardiovascolari, i meccanismi fisiopatologici sottostanti sono ancora solo parzialmente noti. Si ritiene che meccanismi diversi prendano parte a una patogenesi complessa che coinvolge disfunzioni endoteliali, autonome, infiammatorie e metaboliche. Un importante ruolo è svolto dal sistema nervoso autonomo. Anche se in letteratura sono presenti evidenze non sempre concordanti, un eccessivo tono simpatico è stato riportato nei pazienti OSA. Importante è anche il ritrovamento di alterazioni nello spessore e volume di aree chiave del "central autonomic network", come insula, talamo e corteccia del cingolo. Come indice della regolazione autonoma cardiaca, la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) è da tempo considerata un candidato marker della presenza di OSA e/o di comorbidità OSA-correlate. L'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare la regolazione autonoma cardiaca e l'utilità dei parametri dell'HRV notturna in pazienti OSA.

2. Materiali e metodi

Questo studio ha utilizzato il database "Apnea-ECG" disponibile all'indirizzo www.physionet.org. Tale database è costituito da 70 registrazioni elettrocardiografiche (ECG) notturne della durata di circa 8 ore, e suddivise in un "learning set" ed un "test set di uguali dimensioni (No. 35). Sulla base dell'AHI, le registrazioni del "learning set" sono state classificate in: "severe OSA", con $AHI \geq 30$, No. 17; "moderate-mild OSA", con $5 \leq AHI < 30$, No. 6; e "normal", con $AHI < 5$, No. 12. Il "learning set" è stato quindi utilizzato per confrontare i parametri dell'HRV tra le categorie (one-way ANOVA e post-hoc con correzione di Bonferroni) e per costruire un modello predittivo (regressione logistica multinomiale, backward stepwise) successivamente validato sul "test set". È stata quindi eseguita l'analisi dell'HRV sia nel dominio del tempo che delle frequenze così da ottenere, tra gli altri, indici che danno informazioni sulla variabilità totale, come l'SDNN (standard deviation of normal R-R intervals) e la total power (TP), e sulla modulazione vagale, come l'RMSSD (root mean square of successive R-R interval differences) e l'high frequency (HF). Nello specifico sono stati selezionati (senza alcuna informazione sulla polisonnografia ad eccezione del tracciato ECG)

ed analizzati i primi 5 minuti utili di ogni ora di registrazione. I dati HR e HRV sono stati quindi mediati per ciascuna registrazione e ulteriormente come media di gruppo/categoria.

3. Risultati

L'analisi statistica ha evidenziato che rispetto al gruppo di controllo "normal", il gruppo "severe OSA" mostrava una maggiore low frequency (LF, $M=74,43\pm 2,41$ vs. $M=60,74\pm 3,43$, $p<0,05$, $d=-1,33$) ed una minore HF ($M=21,86\pm 2,46$ vs. $M=35,54\pm 3,37$, $p<0,05$, $d=1,32$) in unità normalizzate. Tuttavia, gli indici HRV durante il sonno non variavano significativamente tra il gruppo "normal" e quello "moderate-mild OSA" né tra i gruppi "severe OSA" e "moderate-mild OSA".

I dati ottenuti dal "learning set" sono poi stati utilizzati per costruire il modello di regressione logistica multinomiale. Sia l'SDNN ($b=0,10$, Wald $\chi^2_{(1)}=5,55$, $p<0,05$) che l'RMSSD ($b=-0,15$, Wald $\chi^2_{(1)}=6,76$, $p<0,01$) erano indipendentemente associati alla presenza o meno di OSA. Nello specifico, come indicato dall'odds ratio, l'incremento unitario dell'SDNN era associato ad un aumento dell'11% della probabilità di essere affetti da OSA grave piuttosto che non soffrirne. Al contrario, l'aumento di una unità nell'RMSSD portava ad una riduzione del 14% nella probabilità di soffrire di OSA grave piuttosto che non soffrirne. Il "test set" è stato quindi utilizzato per validare e valutare le prestazioni di classificazione del modello. Nello specifico, il modello ha raggiunto una accuratezza del 58,8% ed è stato classificato in modo corretto rispettivamente il 100%, il 60% e lo 0% dei soggetti "severe OSA", "normal", e "moderate-mild OSA". Anche se questo potrebbe indicare una scarsa performance di classificazione, il nostro modello di regressione logistica offre un netto miglioramento dell'accuratezza rispetto al modello "baseline" (ovvero il modello più semplice che identifica ogni osservazione del test set come appartenente al gruppo "severe OSA") che aveva una accuratezza del 41,1%.

4. Discussione e conclusioni

Nel presente studio, come atteso, è stato evidenziato che i disturbi respiratori ostruttivi nel sonno possono essere accompagnati da alterazioni della regolazione autonoma cardiaca. Nello specifico,

i nostri risultati suggeriscono un'alterata funzione vagale cardiaca durante il sonno notturno. Questa potrebbe anche essere compatibile con una complessiva iperattività simpatica che è stata a lungo ipotizzata per questa popolazione clinica. Inoltre, questo lavoro mostra che alcuni indici classici che descrivono l'HRV notturna possono essere utilizzati come predittori di sindrome OSA grave. In particolare, indici HRV nel dominio del tempo e di uso comune, quali SDNN e RMSSD, sono stati in grado di distinguere sufficientemente tra i soggetti che avevano una sindrome OSA grave e quelli che mostravano meno di cinque eventi di apnea o ipopnea per ora di sonno. Tuttavia, questi indici non riuscivano a discriminare i soggetti con sindrome OSA moderata, e cioè la maggior parte dei pazienti valutati nei laboratorio clinici del sonno e che potrebbe rappresentare una condizione "borderline" degna di attenzione. Pertanto, la valutazione della funzione autonoma cardiaca basata solo sugli indici HRV nei pazienti con sospetta OSA sembra avere ancora limitata rilevanza clinica. D'altra parte, in questo contesto, l'analisi dell'HRV può rappresentare uno strumento conveniente per indagare possibili sequele cardiovascolari in pazienti OSA e fornire una solida base per lo sviluppo di algoritmi predittivi. Secondo il nostro punto di vista, nei prossimi anni, i progressi nell'intelligenza artificiale e l'implementazione di approcci integrativi capaci di prendere in considerazione diversi marcatori della sindrome OSA (marcatori infiammatori e metabolici, specie reattive dell'ossigeno, ecc.) porteranno a notevoli miglioramenti in questo campo.

Bibliografia

- Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest.* 2014 124(4):1454-7.
- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-698.
- Cheng AC, Wu GJ, Chung CH, Wu KH, Sun CA, Wang ID, Chien WC. Effect of Obstructive Sleep Apnea on the Risk of Injuries-A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(24):13416.

- Floras J.S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An Enigmatic Risk Factor. *Circ. Res.* 2018, 122, 1741–1764.
- Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK, Stanley HE. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiological signals. *Circulation.* 2000;101(23):E215-20.
- Herrscher TE, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Westheim AS. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail.* 2011;17(5):420-5
- Idiaquez J, Santos I, Santin J, Del Rio R, Iturriaga R. Neurobehavioral and autonomic alterations in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2014;15(11):1319-23.
- Léger D, Stepnowsky C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2020;51:101275.
- Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31(8):1079-85. PMID: 18714779; PMCID: PMC2542953.
- McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007 ;29(1):156-78.
- Moyer CA, Sonnad SS, Garetz SL, Helman JJ, Chervin RD. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *Sleep Med.* 2001;2(6):477-91
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA.* 2000 12;283(14):1829-36.
- Penzel T, Moody GB., Mark RG, Goldberger AL, Peter J.H. Apnea-ECG Database. *Comput. Cardiol.* 2000, 27, 255–258.
- Qin H, Keenan BT, Mazzotti DR, Vaquerizo-Villar F, Kraemer JF, Wessel N, Tufik S, Bittencourt L, Cistulli PA, de Chazal P, Sutherland K, Singh B, Pack AI, Chen NH, Fietze I, Gislason T, Holfinger S, Magalang UJ, Penzel T. Heart rate variability during wakefulness as a marker of obstructive sleep apnea severity. *Sleep.* 2021 14;44(5):zsab018.
- Sequeira VCC, Bandeira PM, Azevedo JCM. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Sci.* 2019;12(3):214-221.

- Taylor KS, Millar PJ, Murai H, Haruki N, Kimmerly DS, Bradley TD, Floras JS. Cortical autonomic network gray matter and sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2018;41(2):zsx208.
- Ucak S, Dissanayake HU, Sutherland K, de Chazal P, Cistulli PA. Heart rate variability and obstructive sleep apnea: Current perspectives and novel technologies. *J Sleep Res*. 2021;30(4):e13274.
- Urbanik D, Gać P, Martynowicz H, Poręba M, Podgórski M, Negrusz-Kawecka M, Mazur G, Sobieszkańska M, Poręba R. Obstructive sleep apnea as a predictor of reduced heart rate variability. *Sleep Med*. 2019 ;54:8-15.
- World Health Organization. Global Surveillance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases: A Comprehensive Approach. 2007. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43776> (accessed on 1 February 2022).
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, Mehra R, Bozkurt B, Ndumele CE, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67. .



Ridotta modulazione vagale dell'attività cardiaca notturna in pazienti con apnee ostruttive del sonno e la variabilità della frequenza cardiaca come potenziale strumento predittivo

R. Statho^{1,2}, S. Rossi², F. Pisani², M. Bonzini², R. Andreoli^{2,4}, A. Martini², M. Puligheddu², P. Cocco⁷ and M. Miragoli^{2,3,4}

¹Department of Medical Sciences and Public Health, University of Cagliari, Cagliari, Italy; ²Martini of Medicine and Surgery, University of Parma, Parma, Italy; ³Humanitas Clinical and Research Center – IRCCS – Rozzano, Italy; ⁴Center of Excellence for Toxicological Research, University of Parma, Parma, Italy; ⁵Child Neuropsychiatric Unit, Department of Human Neuroscience, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ⁶Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy; ⁷Centre for Occupational and Environmental Health, Division of Population Health, Health Services Research & Primary Care, University of Manchester, Manchester, UK; ⁸INAIL, The National Institute for Insurance against Accidents at Work, Department of Medicine, Epidemiology, Workplace and Environmental Hygiene, Rome, Italy.

INTRODUZIONE

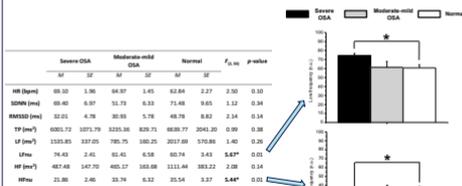
La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA, Obstructive sleep apnea) risulta associata ad alterazioni meccaniche, infiammatorie e neurovegetative che possono portare a gravi complicazioni cardiovascolari e metaboliche. L'identificazione di possibili markers di comorbidità OSA-correlate assume quindi importante valore diagnostico e prognostico. Come indice della regolazione autonoma cardiaca, la variabilità della frequenza cardiaca (HRV, heart rate variability) è da tempo considerata un promettente candidato. In questo studio, l'analisi dell'HRV notturna è stata usata per valutare la **regolazione autonoma cardiaca e l'utilità dei parametri dell'HRV in pazienti affetti da OSA.**

MATERIALI E METODI

L'analisi dell'HRV nel dominio del tempo e della frequenza è stata effettuata su 35 tracciati elettrocardiografici (ECG) notturni classificati sulla base dell'indice apnea/ipopnea (AHI) in "Severe OSA" (AHI≥30, No. 17), "Moderate-mild OSA" (5≤AHI<30, No. 6), e "Normal" (AHI<5, No. 12). Tali registrazioni costituiscono il "learning set" del database "Apnea-ECG" disponibile su www.physionet.org. I parametri dell'HRV sono stati confrontati tra le tre categorie ed usati per costruire un modello di regressione logistica multinomiale, successivamente validato sul "test set" dello stesso database.

RISULTATI

HR e indici dell'HRV in pazienti OSA durante la notte



Dati espressi come media (M) ± errore standard (SE). One-way ANOVA and post-hoc test con correzione di Bonferroni sono stati usati per evidenziare differenze significative tra le medie. Severe OSA (No. 17), Moderate-mild OSA (No. 6), e Normal (No. 12). * $p < 0.05$.

Il gruppo "Severe OSA" mostra una minore HFnu e maggiore LFnur rispetto al gruppo "Normal". Nessuna differenza statisticamente significativa è stata invece evidenziata tra i gruppi "Severe OSA" e "Moderate-mild OSA" così come tra "Normal" e "Moderate-mild OSA".

Analisi di regressione logistica multinomiale (backward stepwise)

	Model 1 - Full model			Model 2			Model 3			Model 4 - Final model		
	95% CI for Odds Ratio			95% CI for Odds Ratio			95% CI for Odds Ratio			95% CI for Odds Ratio		
	Lower	Upper	Ratio									
Severe OSA vs. Normal												
HRnu	0.92	1.06	1.21	0.93	1.06	1.19	0.99	1.09	1.02	1.02	1.11*	1.21
RMSSD	0.77	0.89	1.01	0.71	0.86	1.02	0.76	0.91	1.02	0.77	0.97	0.90
Total power	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
LFnu	0.00	1.00	1.82	0.00	1.00	1.88	0.00	1.00	1.87	0.00	1.00	1.84
HFnu	0.12	0.99	1.88	0.12	0.99	1.88	0.12	0.99	1.87	0.12	0.99	1.84
Moderate-mild OSA vs. Normal												
SDNN	0.83	1.02	1.27	0.84	1.02	1.23	0.89	1.03	1.13	0.90	0.99	1.10
RMSSD	0.79	0.90	1.14	0.80	0.95	1.14	0.81	0.93	1.13	0.87	0.98	1.10
Total power	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
LFnu	0.11	0.90	1.90	0.09	1.02	1.90	0.00	1.02	1.95	0.00	1.00	1.91
HFnu	0.12	0.98	1.84	0.12	0.98	1.84	0.12	0.98	1.84	0.12	0.98	1.84

Note. Full model: $r^2 = 0.41$ (Cox-Snell), 0.47 (Nagelkerke); $\chi^2(10) = 17.14$, $p = 0.07$. Model 2: $r^2 = 0.41$ (Cox-Snell), 0.47 (Nagelkerke); $\chi^2(8) = 17.13$, $p < 0.05$. Model 3: $r^2 = 0.40$ (Cox-Snell), 0.46 (Nagelkerke); $\chi^2(6) = 16.53$, $p < 0.05$. Final model: $r^2 = 0.37$ (Cox-Snell), 0.43 (Nagelkerke); $\chi^2(4) = 15.45$, $p < 0.01$. * $p < 0.01$.

Incrementi unitari degli indici SDNN e RMSSD, identificati come significativi predittori della presenza di OSA, erano rimpiazzati associati ad un aumento dell'11% e ad una riduzione del 14% della probabilità di soffrire di una sindrome OSA grave piuttosto che non soffrire.

Validazione e performance di classificazione del modello



Il modello classifica correttamente il 100% delle registrazioni "Severe OSA" e il 60% delle registrazioni "Normal" del "test set" pur non riuscendo ad identificare nessuna registrazione "Moderate-mild OSA". Dopo validazione sul "test set", l'accuratezza del modello scendeva quindi al 58.8% risultando inferiore a quella ottenuta sul "learning set" ma restando comunque ben oltre l'accuratezza del modello "baseline" pari a 41.1%.

CONCLUSIONI

Pazienti affetti da sindrome OSA grave mostrano una ridotta modulazione vagale dell'attività cardiaca durante la notte. Tale alterazione della regolazione autonoma cardiaca potrebbe anche essere compatibile con l'iperattività simpatica a lungo ipotizzata in questa popolazione clinica. In questo contesto gli indici dell'HRV notturna possono quindi fornire importanti informazioni e contribuire come predittori all'identificazione delle forme gravi di OSA.

Rosario Statho, Stefano Rossi, Francesco Pisani, Matteo Bonzini, Roberta Andreoli, Agnese Martini, Monica Puligheddu, Pierluigi Cocco, Michele Miragoli.
"Nocturnal Heart Rate Variability Might Help in Predicting Severe Obstructive Sleep-Disordered Breathing"
2023 *Biology* 12, no. 4: 533.
<https://doi.org/10.3390/biology12040533>

Sleep@sa
"Incidentalità stradale, lavoro e salute: dal progetto SLEEP@SA al progetto OSH-RO@D"
17 Maggio 2023

OSAS, obesità e stress ossidativo: quale correlazione?

Chiara Maccari, Roberta Andreoli

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma,
CERT, Centro di Eccellenza per la Ricerca Tossicologica, Università di Parma

ABSTRACT

La sindrome da apnea ostruttiva del sonno e l'obesità sono due patologie con elevata frequenza nella popolazione generale e con un forte impatto sulla salute pubblica. Lo stress ossidativo, l'infiammazione e la disregolazione metabolica sono fattori coinvolti nella patogenesi di queste malattie. Associazioni tra OSAS, obesità e biomarcatori urinari di stress ossidativo sono state approfondite in questo studio e sono state riscontrate correlazioni significative tra indicatori di gravità delle patologie, come AHI e BMI, e con indicatori di danno ossidativo alle proteine (ADMA/SDMA) e agli acidi nucleici (8OH-Gua, 8OHGuo e 8OHdGuo).

KEYWORDS: LC-MS/MS; Stress ossidativo; OSAS; Sindrome delle apnee ostruttive del sonno; Indice di massa corporea, Obesità; ADMA; 8d- GUO.

1. Introduzione

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, OSAS), è una condizione che si manifesta con l'occlusione delle vie respiratorie superiori e il conseguente disturbo del sonno. Genera numerose e gravi problematiche, a partire da quelle quotidiane che si riflettono sulla qualità della vita a livello sociale e lavorativo, fino ad arrivare a fenomeni di neuro-degenerazione, o insorgenza di patologie cardiovascolari, insieme a stati infiammatori che possono cronicizzare. Inoltre, si stima che nella maggior parte dei casi (dal 40 al 70%) la patologia non sia diagnosticata.

L'obesità è una malattia che si caratterizza per un accumulo patologico di grasso corporeo con conseguenze anche importanti per lo stato di salute e la qualità di vita; inoltre, ad oggi, è uno dei maggiori problemi di salute pubblica a livello mondiale e incide in maniera significativa sulla durata della vita perché è un fattore di rischio per l'insorgenza di molteplici patologie, tra cui le apnee notturne.

Obesità e OSAS sembrano avere diverse caratteristiche in comune, tra cui l'incremento della produzione di radicali liberi che, se in eccesso, provocano danno a lipidi, proteine, e acidi nucleici. Il fenomeno può avere effetti sul normale funzionamento cellulare andando ad alterare l'omeostasi, a danneggiare la membrana cellulare e, portando lo stress nel reticolo endoplasmatico, a modificare la sintesi proteica con conseguente mis-folding e alterazione della funzionalità, nonché a cambiare la sequenza degli acidi nucleici con possibile alterazione dei sistemi di riparo degli acidi nucleici.

Lo stress ossidativo porta all'attivazione degli enzimi responsabili della metilazione dell'arginina (PRMTs) con conseguente aumento di ADMA e SDMA e un'inibizione degli enzimi che idrolizzano l'ADMA stessa (DDAH) causando uno squilibrio del ciclo dell'ossido nitrico.

Tra le basi degli acidi nucleici, la guanina è il principale bersaglio dei radicali liberi e modificazioni a tale base possono portare a mutazioni ed alternazioni dell'espressione genica. Tra i diversi prodotti che si possono generare dalla guanina a seguito di danno ossidativo e dell'attivazione dei vari meccanismi di riparo del DNA, quelli maggiormente studiati nella matrice urina sono 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8OHdGuo), 8-idrossiguanosina (8OHGuo) e 8-idrossiguanina (8OHGua). A seconda della matrice in cui sono dosati, dei diversi meccanismi/enzimi di riparo attivati e della tecnica analitica utilizzata per la loro quantificazione, questi indicatori rappresentano il danno subito dagli acidi nucleici e non riparato, oppure il danno subito e riparato.

2. Materiali e metodi

I soggetti reclutati per questo studio sono stati 164, suddivisi in due gruppi: a. Casi, soggetti affetti da OSAS e b. Controlli, soggetti senza OSA.

a) I centri di Roma hanno reclutato 43 soggetti affetti da obesità, da OSAS o da entrambe le patologie, ai quali è stato chiesto di raccogliere un campione di urina estemporaneo per l'analisi degli indicatori. Il gruppo era composto da 24 maschi e 19 femmine, con età media di 55,7+11,9 anni, con BMI medio di 31,8+6,2 kgm⁻².

b) I 121 controlli, nessuno dei quali affetto da OSAS, sono stati reclutati su base volontaria presso il Laboratorio di Tossicologia In-

dustriale e metodiche analitiche avanzate dell'Università di Parma. Il gruppo è composto da 64 maschi e 57 femmine, di età media di 34,4±15,9 anni e con BMI 23,2±4 kgm⁻².

I parametri AHI e BMI sono stati raggruppati in variabili categoriche come segue: AHI<5 “sano”; 5<AHI<30 OSAS “OSAS lieve o moderata”; AHI>30 “OSAS Grave”; e BMI in “Sottopeso” se BMI<18,49; “Normopeso” se 18,50<BMI<24,99; “Sovrappeso” se 25<BMI<29,99 e “obeso” se BMI>30 kgm⁻² per studiare le differenze tra sottogruppi, mentre come variabili continue per lo studio delle correlazioni.

L'analisi quantitativa sui campioni di urina è stata effettuata con il metodo delle aggiunte in matrice e l'utilizzo dei relativi standard interni mediante l'utilizzo di un cromatografo liquido ad alta prestazione (Agilent 1100 Series) accoppiato ad uno spettrometro di massa a triplo quadrupolo (API 4000, AB-SCIEX). La separazione cromatografica è stata ottenuta utilizzando una colonna Atlantis dC18 (Waters 100mmx 2.0 id., 3µm) in gradiente di eluizione. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS/PC+ (28.0 per Windows). Le variabili sono risultate non normalmente distribuite, per cui sono stati utilizzati test non parametrici per valutare le differenze fra i sottogruppi e i test sono stati considerati significativi per p<0,05.

3. Risultati

La metodica analitica utilizzata è risultata sufficientemente sensibile per la determinazione di tutti gli indicatori di stress ossidativo in tutti i campioni di urina dei soggetti reclutati. Poiché i valori dei composti analizzati possono essere influenzati da variabili come fumo e genere, le prime analisi statistiche sono state effettuate stratificando la popolazione per abitudine al fumo e genere. È emerso che nella popolazione reclutata il fumo e il genere non influenzano l'escrezione degli indicatori; si è quindi proceduto andando a considerare le variabili OSAS e obesità in funzione della loro gravità (AHI e BMI).

Analizzando il danno alle proteine in letteratura è riportato che nel sangue dei pazienti con OSAS il livello di NO è inferiore, mentre quello di ADMA superiore alla norma; questi valori suggeriscono che l'OSAS possa essere un fattore di rischio per l'insorgenza

di problematiche cardiovascolari. Ma pochi sono i lavori che oltre all'OSAS considerano anche l'obesità.

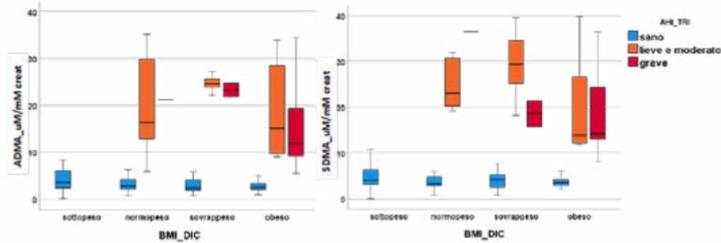


Fig. 1 – Concentrazioni urinarie di ADMA e SDMA, espresse in $\mu\text{M}/\text{mM}$ di creatinina, suddividendo i gruppi sia per BMI che per gravità di OSAS

In Figura 1 sono riportate le concentrazioni urinarie di ADMA e SDMA, stratificando i soggetti sia per BMI che per gravità di OSAS. Analogamente a quanto riscontrato nel sangue, ADMA e SDMA urinari risultano essere significativamente inferiori nei soggetti senza OSAS rispetto ai soggetti con OSAS, mentre si osserva un leggero decremento della concentrazione urinaria di ADMA e SDMA nei soggetti sovrappeso passando da OSAS lieve e moderata a grave. Non si osservano differenze significative in funzione del peso nei soggetti senza OSAS.

Nonostante la ridotta numerosità campionaria e l'elevata variabilità delle concentrazioni urinarie di ADMA e SDMA, le differenze osservate fra soggetti senza OSAS e con OSAS sono significative. Tale risultato supporta il legame riportato in letteratura tra sindrome OSA e disfunzioni cardiovascolari di natura neurovegetativa ed emodinamica.

La severità dell'OSAS è correlata anche con gli indicatori di danno ossidativo agli acidi nucleici, in particolare alla guanina contenuta nel DNA e nell'RNA. Rispetto ai tre indicatori di danno ossidativo analizzati si osservano due andamenti distinti. Le concentrazioni urinarie di 8OHGua, indicatore di danno subito dal DNA e riparato a seguito dell'attivazione dell'enzima hOGG1, aumentano sia nei soggetti senza OSAS che nei soggetti con OSAS all'aumentare del BMI. In particolare, a parità di classe di BMI, si osservano differenze statisticamente significative all'aumentare della gravità dell'OSAS, confermando che i soggetti affetti da OSAS hanno un aumentato stress ossidativo che viene efficacemente riparato.

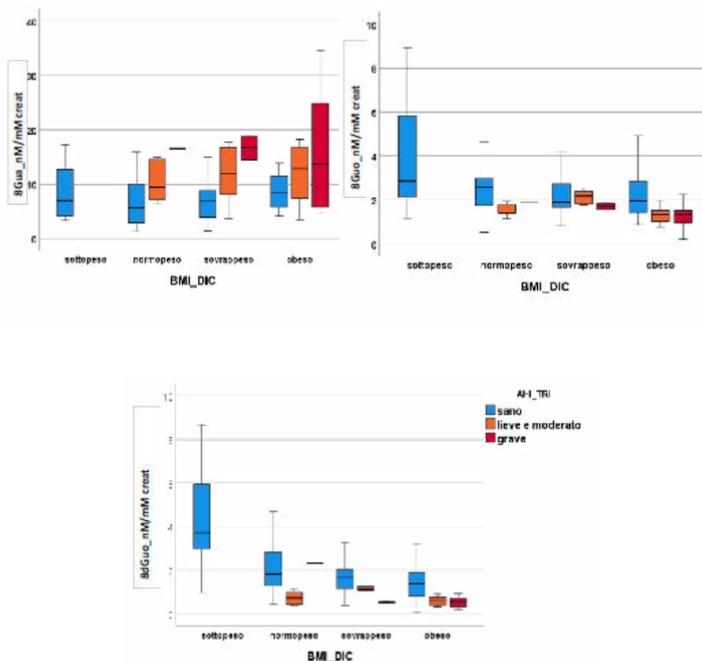


Fig. 2 – Concentrazioni urinarie di 8OHGua, 8OHGuo e 8OHdGuo, espresse in nM/mM di creatinina, suddividendo i gruppi sia per BMI che per gravità di OSAS

Le concentrazioni urinarie di 8OHdGuo, indicatore di danno subito dal DNA e riparato, e 8OHGuo, indicatore di danno subito dall'RNA e riparato, diminuiscono all'aumentare del BMI sia nei soggetti senza OSAS che con OSAS. A differenza dell'8OHGua, per questi due indicatori non è noto uno specifico meccanismo di riparo; è ipotizzabile che all'aumentare del BMI e/o della gravità dell'OSAS e del relativo stress ossidativo causato da queste due patologie, si osservi una parziale riduzione o inibizione dell'efficacia dei meccanismi di riparazione non specifici per questo tipo di danno.

La letteratura riporta concentrazioni di 8OHdGuo più elevate nei soggetti con OSAS rispetto ai soggetti sani ma è importante notare che la maggior parte dei lavori pubblicati quantifica questo prodotto di ossidazione in campioni di siero o di plasma dopo aver estratto e tagliato selettivamente il DNA. In queste matrici e

con questa preparazione del campione prima dell'analisi, la concentrazione di 8OHdGuo misurata rappresenta la quota di danno subito dal DNA e non ancora riparata. Se dosato tal quale in urina, invece, lo stesso composto rappresenta la quota di danno che è stata fisiologicamente riparata ed eliminata. L'8OHdGuo mostra un andamento decrescente, se pur di minore entità, anche in relazione con la progressione dell'OSAS (AHI). Tali risultati potrebbero indicare una riduzione dell'efficienza dei meccanismi di riparo, con conseguente riduzione delle concentrazioni urinarie degli indicatori di stress ossidativo, col peggioramento dello stato di salute del soggetto, così come osservato per l'obesità.

Infine, sono state valutate le correlazioni tra BMI, AHI e le concentrazioni urinarie degli indicatori di danno ossidativo applicando il test di correlazione di Spearman (Tab. I).

	AHI	8OHGua	8OHGuo	8OHdGuo	ADMA	SDMA
BMI	,459**	0,148	-,194*	-,461**	,369**	,378**
AHI		,237**	-,271**	-,594**	,737**	,730**
8OHGua			,173*	-0,037	,292**	,316**
8OHGuo				,483**	-0,050	-0,028
8OHdGuo					-,355**	-,409**
ADMA						,936**

Tabella I – Correlazioni di Spearman

La gravità dell'OSAS, misurata attraverso il parametro AHI, correla positivamente con BMI, quindi con obesità. È interessante notare la correlazione positiva tra AHI e 8OHGua, indicatore di danno ossidativo al DNA efficacemente riparato attraverso l'attivazione dell'enzima hOGG1, e le forme dimetilate dell'arginina, il cui aumento di concentrazione nelle matrici biologiche riflette un'aumentata attività delle PRMT causate da agenti ossidanti, correlazione che conferma quanto visto nelle differenze tra i sottogruppi. Tra AHI e 8OHdGuo e 8OHGuo invece si osservano correlazioni negative, andamento che è attribuibile come accennato in precedenza ad una parziale riduzione dell'efficienza dei sistemi di riparo.

AHI e BMI mostrano andamenti analoghi in relazione ai vari indicatori a conferma della comorbidità tra OSAS e obesità.

4. Discussione e conclusioni

I dati ottenuti mostrano che le concentrazioni urinarie degli indicatori di stress ossidativo sono influenzate dal peso e dalla gravità della patologia OSAS. In particolare, si riscontra un calo di escrezione di 8OHdGuo nei campioni di urina di soggetti affetti da OSAS rispetto a quella dosata nei campioni dei controlli, mentre un andamento opposto si osserva per le concentrazioni di ADMA, SDMA e 8OHGua. Analogo andamento si osserva se si analizzano i risultati ottenuti considerando l'indice di massa corporea dei soggetti reclutati. Questo dato, se da una parte conferma la stretta correlazione tra OSAS e obesità, dall'altra necessita di ulteriori approfondimenti per determinare la causa della minor escrezione di taluni indicatori di danno ossidativo, in particolare 8OHdGuo con all'aggravarsi della patologia e/o all'aumento di peso corporeo.

Bibliografia

- Arlouskaya Y, Sawicka A, Glowala M, Giebultowicz J, Korytowska N, Tałaj M, Nowicka G, Wrzosek M. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA) Concentrations in Patients with Obesity and the Risk of Obstructive Sleep Apnea (OSA). *J Clin Med*. 2019; 8(6):897.
- Lüneburg N, Harbaum L, Hennigs JK. The endothelial ADMA/NO pathway in hypoxia-related chronic respiratory diseases. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:501612.
- Graille M, Wild P, Sauvain J, Hemmendinger M, Canu IG, Hopf NB. Urinary 8-OHdG as a Biomarker for Oxidative Stress: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(11), 3743.



OSAS, obesità e stress ossidativo: quale correlazione?

Chiara Maccari, Roberta Andreoli; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

Patologia=OSAS
AHI=apnea ipopnea index



Sintomi

Apnee, russamento, microrisvegli, sonno disturbato

Sonnolenza diurna

Impatto sulla qualità della vita a livello sociale e lavorativo

Fattori di rischio

Obesità

Abitudine al fumo
Assunzione di alcol

Genere
Età

Conseguenze

Cicli di desaturazione-reossigenazione del sangue

Stress ossidativo (ROS)

Insorgenza di problematiche cardio-circolatorie, ipertensione, ictus

Patologia = Obesità



BMI

Materiali e metodi

Urine:

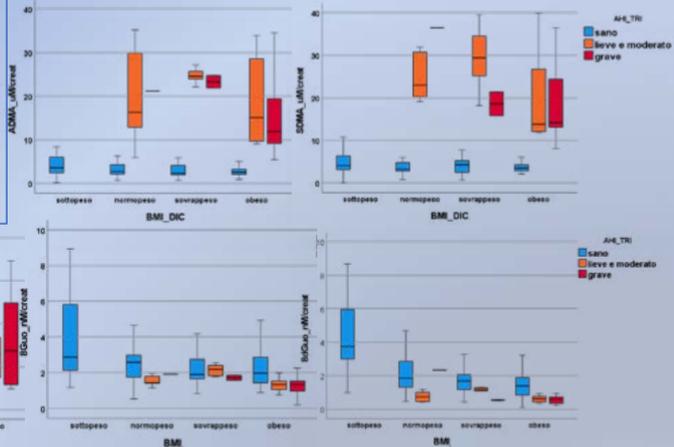
- 43 soggetti con OSAS
- 121 soggetti sani

Tecnica analitica:

HPLC-MS/MS

Indicatori:

- ADMA e SDMA
- 8dGuo, 8Guo e 8Gua



È presente un aumento nell'escrezione di 8Gua col peggioramento dello stato di salute del soggetto ed un calo per 8Guo e 8dGuo.

Correlazioni di Spearman

	AHI	8OHGuo	8OHGuo	8OHdGuo	ADMA	SDMA
BMI	.459**	0,148	-,194*	-,461**	,369**	,378**
AHI		-,237**	-,271**	-,594**	,737**	,730**
8OHGuo			,173*	-,037	,292**	,316**
8OHGuo				,483**	-,050	-,028
8OHdGuo					-,355**	-,409**
ADMA						,936**

*p<0,05, **p<0,01

AHI correla positivamente con 8-OHGuo e negativamente con 8-dGuo e 8Guo probabilmente a causa di diversi meccanismi di riparo al DNA.

Entrambe le patologie influenzano l'escrezione urinaria di ADMA e SDMA

A conferma della comorbidità tra OSA e obesità, AHI correla positivamente con BMI



Posizione della lingua di Friedman e parametri antropometrici in pazienti adulti con apnea ostruttiva del sonno: uno studio osservazionale

Federica Altieri, Valentina Pirro

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali,
Sapienza Università, Roma

ABSTRACT

La Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS) rappresenta un rilevante problema di sanità pubblica; i dentisti possono svolgere un ruolo importante nello screening dei pazienti con disturbi del sonno utilizzando strumenti validati e indirizzando i pazienti a uno specialista, promuovendo così un approccio interdisciplinare. Lo scopo dello studio è identificare se la gravità dell'OSAS, misurata dall'indice di apnea-ipopnea (AHI), e alcune misurazioni antropometriche sono associate alla posizione della lingua di Friedman (FTP) all'interno di una popolazione con comorbidità di-smetaboliche. Sebbene l'FTP non fosse direttamente associato alla gravità dell'OSAS, i risultati mostrano che un aumento dell'FTP è associato ad un aumento dei parametri antropometrici considerati, può essere quindi utilizzato quale strumento clinico a supporto per la formulazione del sospetto diagnostico.

KEYWORDS: OSAS, Parametri occlusali, test di Kolmogorov-Smirnov.

1. Introduzione

La sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS) è un rilevante problema di salute pubblica e l'odontoiatria può svolgere un ruolo importante nello screening dei pazienti con disturbi del sonno, utilizzando strumenti validati e indirizzando il paziente a uno specialista, promuovendo così l'approccio interdisciplinare. Lo scopo dello studio è identificare se la gravità dell'OSAS, misurata dall'indice di apnea-ipopnea (AHI), e alcune misurazioni antropometriche sono associate alla posizione della lingua di Friedman (FTP), all'interno di una popolazione con comorbidità di-smetaboliche.

2. Materiali e metodi

È stato somministrato un questionario contenente informazioni sui dati clinici tra cui altezza, peso, indice di massa corporea (BMI), circonferenza del collo, circonferenza della vita, circonferenza dei fianchi e FTP (Figura1).

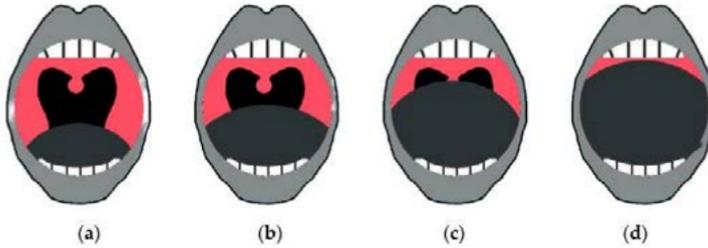


Fig. 1 – Posizione della lingua di Friedman

3. Risultati

Sono stati analizzati 357 soggetti. L'associazione tra FTP e AHI non è stata trovata statisticamente significativa. Al contrario l'AHI ha mostrato una correlazione positiva con il BMI e la circonferenza del collo (Figure 2, 3).

AHI vs. BMI—General			
FTP Grade	n. of Sub.	Corr. Coeff.	p-Value
1	21	0.11 [-0.30, 0.49]	0.63
2	51	0.42 [0.18, 0.62]	$1.9 \times 10^{-3} *$
3	103	0.35 [0.17, 0.51]	$2.5 \times 10^{-4} *$
4	182	0.37 [0.24, 0.49]	$2.2 \times 10^{-7} *$
All	357	0.36 [0.27, 0.45]	$1.5 \times 10^{-12} *$

Fig. 2 – Associazione tra FTP e BMI

AIII vs. Neck Circumference—General				
FTP Grade	n. of Sub.	Corr. Coeff.	p-Value	Slope + Err. (Events/h/cm)
1	21	0.26 [- 0.16, 0.60]	0.25	1.11 ± 0.93
2	51	0.49 [0.25, 0.67]	2.9 × 10 ⁻⁴ *	2.21 ± 0.57
3	103	0.58 [0.43, 0.69]	2.0 × 10 ⁻¹⁰ *	2.10 ± 0.30
4	182	0.48 [0.37, 0.59]	4.0 × 10 ⁻¹² *	2.15 ± 0.29
All	357	0.50 [0.47, 0.57]	<10 ⁻¹³ *	—

Fig. 3 – Associazione tra FTP e Circonferenza collo

Il valore AHI è stato misurato per mezzo di un dispositivo polisonografico domiciliare. Sono stati calcolati i coefficienti di correlazione Pearson e sono stati eseguiti test di Kruskal-Wallis, Kolmogorov-Smirnov e di indipendenza, per valutare le possibili relazioni tra i parametri investigati. La significatività è stata considerata positiva con $p \leq 0,05$. È stata trovata un'associazione statisticamente significativa tra il numero di soggetti con collo di dimensioni maggiori e l'aumento del grado della scala di Friedman in entrambi i sessi (Figura 4A, 4B).

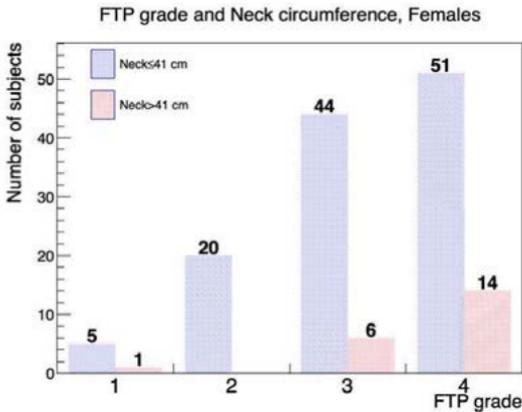


Fig. 4A – Classificazione di FTP e circonferenza collo nei pazienti di genere femminile

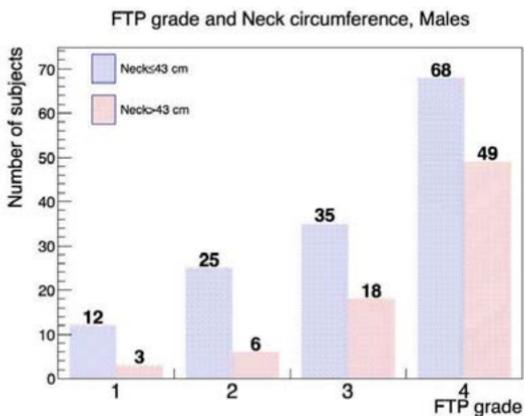


Fig. 4B – Classificazione di FTP e circonferenza collo nei pazienti di genere maschile

Il BMI, la circonferenza del collo, dei fianchi e della vita sono risultati essere associati alla scala FTP.

4. Conclusioni

Sebbene l'FTP non sia direttamente associato alla gravità dell'OSAS, vi è anche evidenza che un aumento dell'FTP è associato ad un aumento dei parametri antropometrici considerati e può essere uno strumento clinico nella valutazione del rischio per i fattori di rischio dell'OSAS.

Bibliografia

- Martini A, Pietrafesa M, Luzzi V, Guaragna M, Polimeni A. La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. Una lettura interdisciplinare del fenomeno. Aracne Editore. 2022. ISBN 9791259945471.
- Narang I, Al-Saleh S, Amin R, Propst EJ, Bin-Hasan S, Campisi P, Ryan C, Kendzerska T. Utility of Neck, Height, and Tonsillar Size to Screen for Obstructive Sleep Apnea among Obese Youth. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(4):745-751
- Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. *Respirology.* 2012;17(2):213-22.

- Luzzi V, Mazur M, Guaragna M, Di Carlo G, Cotticelli L, Magliulo G, Marasca B, Pirro V, Di Giorgio G, Ndokaj A, Pasqualetti P, Simonelli I, Martini A, Pietrafesa E, Polimeni A. Correlations of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Daytime Sleepiness with the Risk of Car Accidents in Adult Working Population: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Gender-Based Approach. *J Clin Med*. 2022 Jul 8;11(14):3971.
- Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, Liu PL. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985 Jul;32(4):429-34.
- Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(4):540-7.
- Friedman M, Salapatas AM, Bonzelaar LB. Updated Friedman Staging System for Obstructive Sleep Apnea. *Adv Otorhinolaryngol*. 2017;80:41-48.
- Luzzi V, Altieri F, Di Carlo G, Guaragna M, Pirro V, Marasca B, Cotticelli L, Mazur M, Di Giacomo P, Di Paolo C, Brunori M, Piperno G, Magliulo G, Martini A, Pietrafesa E, Polimeni A. OSAS Severity and Occlusal Parameters: A Prospective Study among Adult Subjects with Comorbidities. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5517.
- Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2003;21(2):248-52
- Kale SS, Kakodkar P, Shetiya SH. Assessment of oral findings of dental patients who screen high and no risk for obstructive sleep apnea (OSA) reporting to a dental college – A cross sectional study. *Sleep Sci*. 2018 ;11(2):112-117.
- Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):740-8.
- Ucok K, Aycicek A, Sezer M, Fidan F, Akgun L, Akkaya M, Unlu M. Resting metabolic rate and anthropometric measurements in male sleep apnea patients. *Intern Med*. 2011;50(8):833-8.
- Rodrigues MM, Real Gabrielli MF, Watanabe ER, Batatinha JA, Pereira Filho VA, Passeri LA. Correlation between the Friedman Staging System and the upper airway volume in patients with obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(1):162-7.
- Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, Claman DM. Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006;29(7):903-8.

FRIEDMAN TONGUE POSITION (FTP) E PARAMETRI ANTROPOMETRICI IN PAZIENTI ADULTI CON APNEA OSTRUTTIVA DEL SONNO: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE

Valeria Luzzi, Federica Altieri, Mariana Guaragna, Valentina Pirro, Beatrice Marasca, Luisa Coticcini, Marta Mazur, Gabriele Di Carlo, Paola Di Giacomo, Carlo Di Paolo, Marco Brunori, Gaetano Ierardo, Gabriele Piperno, Giuseppe Magliulo, Annalisa Pace, Giannicola Iannella, Paolo Palange, Agnese Martini, Emma Pietrafesa, Antonella Polimeni

Introduzione: La sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS) è un rilevante problema di salute pubblica e l'odontoiatria può svolgere un ruolo importante nello screening dei pazienti con disturbi del sonno, utilizzando strumenti validati e indirizzando il paziente a uno specialista, promuovendo così l'approccio interdisciplinare. Lo scopo dello studio è identificare se la gravità dell'OSAS, misurata dall'indice di apnea-ipopnea (AHI), e alcune misurazioni antropometriche sono associate alla posizione della lingua di Friedman (FTP), all'interno di una popolazione con comorbidità dismetaboliche.

Materiali e Metodi: È stato somministrato un questionario contenente informazioni sui dati clinici tra cui altezza, peso, indice di massa corporea (BMI), circonferenza del collo, circonferenza della vita, circonferenza dei fianchi e FTP (Figura 1). Il valore AHI è stato misurato per mezzo di un dispositivo polisomnografico domiciliare. Sono stati calcolati i coefficienti di correlazione Pearson e sono stati eseguiti test di Kruskal-Wallis, Kolmogorov-Smirnov e di indipendenza per valutare le possibili relazioni tra i parametri investigati.

La significatività è stata settata con $P \leq 0.05$.



Figura 1

Risultati: Sono stati analizzati 357 soggetti. L'associazione tra FTP e AHI non è stata trovata statisticamente significativa. Al contrario l'AHI ha mostrato una correlazione positiva con il BMI e la circonferenza del collo (Figure 2, 3).

AHI vs. BMI - General			
FTP Grade	n. of Subj.	Corr. Coeff	p-Value
1	21	0.11 [-0.30, 0.48]	0.63
2	51	0.42 [0.18, 0.62]	$1.9 \times 10^{-7} **$
3	103	0.35 [0.17, 0.51]	$2.3 \times 10^{-6} **$
4	192	0.35 [0.18, 0.48]	$2.2 \times 10^{-7} **$
All	357	0.26 [0.27, 0.48]	$1.5 \times 10^{-10} **$

Figura 2

AHI vs. Neck Circumference - General				
FTP Grade	n. of Subj.	Corr. Coeff	p-Value	Spear. r Em. Circum/Vita
1	21	0.26 [-0.16, 0.68]	0.25	1.11×0.95
2	51	0.39 [0.25, 0.47]	$2.9 \times 10^{-6} **$	2.25 ± 0.97
3	103	0.38 [0.43, 0.49]	$2.7 \times 10^{-10} **$	2.83 ± 0.90
4	192	0.49 [0.37, 0.59]	$4.3 \times 10^{-12} **$	3.19 ± 0.79
All	357	0.36 [0.42, 0.57]	$<10^{-13} **$	-

Figura 3

È stata trovata un'associazione statisticamente significativa tra il numero di soggetti con collo di dimensioni maggiori e l'aumento del grado della scala di Friedman in entrambi i sessi (Figura 4A, 4B).

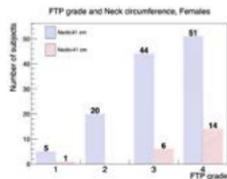


Figura 4A

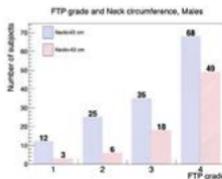


Figura 4B

Il BMI, la circonferenza del collo, dei fianchi e della vita sono risultati essere associati alla scala FTP.

Conclusioni: Sebbene l'FTP non sia direttamente associato alla gravità dell'OSAS, vi è anche evidenza che un aumento dell'FTP è associato ad un aumento dei parametri antropometrici considerati e può essere uno strumento clinico nella valutazione del rischio per i fattori di rischio dell'OSAS.

Gravità dell'OSAS e parametri occlusali: uno studio prospettico tra soggetti adulti con comorbidità

Mariana Guaragna, Beatrice Marasca

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali,
Sapienza Università, Roma

ABSTRACT

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno è un grave problema di salute che impatta notevolmente sulla qualità di vita di chi ne soffre. Lo scopo di questo studio è valutare le associazioni tra i parametri occlusali ed antropometrici e la gravità dell'OSAS in una popolazione affetta da dismetabolismi. Per valutare le possibili associazioni tra questi parametri è stato condotto il test di Kolmogorov-Smirnov. È stato valutato un campione di 199 soggetti e nessun dato è andato perduto. Non sono state trovate associazioni statisticamente significative tra i parametri occlusali e la gravità dell'OSAS. È stata riscontrata un'associazione tra la circonferenza del collo e l'AHI nei soggetti di sesso femminile.

KEYWORDS: OSAS, Parametri occlusali, test di Kolmogorov-Smirnov

1. Introduzione

Lo scopo di questo lavoro scientifico è quello di valutare l'associazione tra la gravità dell'OSAS e i parametri occlusali, definiti dai parametri ortodontici, e il fenotipo antropometrico. In letteratura, infatti, è noto come i fattori craniofacciali influenzino il volume delle vie aeree superiori. I soggetti affetti da OSAS presentano frequentemente un retrognatismo mandibolare o bimascellare. Per valutare la possibile associazione tra questi parametri è stato condotto il test di Kolmogorov-Smirnov su un campione di 199 soggetti. Non sono state riscontrate associazioni statisticamente significative.

2. Materiali e metodi

I segni clinici occlusali registrati durante la visita odontoiatrica sono stati i seguenti: la presenza di overjet aumentato, ovvero, la distanza esistente tra la superficie palatale del bordo incisale degli incisivi superiori rispetto alla superficie vestibolare degli incisivi inferiori: se

questa è maggiore di 4 mm può indicare un retro-posizionamento della mandibola del soggetto; l'overbite aumentato, che si definisce come la sovrapposizione sul piano orizzontale degli incisivi superiori rispetto a quelli inferiori di entità maggiore di 4 mm; l'edentulia parziale, ovvero la mancanza di tre o più denti per arcata; infine il bruxismo, definito come una contrazione involontaria e apparentemente immotivata dei muscoli deputati alla masticazione. I parametri antropometrici raccolti sono i seguenti: l'indice di massa corporea (BMI), valutato con la formula standard $BMI = \text{peso (kg)} / \text{altezza}^2 \text{ (m)}$, e la circonferenza del collo, che è stata misurata al centro del collo tra la metà cervicale della colonna vertebrale e la linea superiore della membrana cricotiroidea, con il paziente in posizione eretta. La gravità dell'OSAS è stata misurata dal valore AHI definito come numero di episodi di ipopnea all'ora calcolati in media durante la notte. Per valutare l'associazione tra l'AHI e i segni clinici occlusali è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov. L'associazione tra AHI, BMI e circonferenza del collo è stata valutata con il coefficiente di correlazione di Pearson.

3. Risultati

Il campione oggetto di questo studio è stato reclutato tra Gennaio 2021 e Febbraio 2022 e comprende 199 soggetti, di cui 128 uomini e 71 donne, con una età media di 53 anni e una deviazione standard di 11 anni. I numeri e le percentuali dei soggetti del campione che presentavano uno dei quattro segni clinici orali considerati sono stati: morso profondo 42 (21%) overjet aumentato 27 (14%), edentulia parziale 60 (30%) e bruxismo 44 (22%). Nessuna associazione statisticamente significativa è stata dimostrata. È stata invece dimostrata una correlazione positiva tra l'AHI e il BMI ($P=0.025$) e la circonferenza del collo ($P=2,8; 10^{-5}$). La circonferenza del collo sembra essere un fattore predittivo migliore rispetto al BMI, specialmente nel sesso femminile.

4. Discussione e conclusioni

I risultati del presente studio non evidenziano un'associazione statisticamente significativa tra i parametri clinici occlusali, valutati

in maniera qualitativa, e la gravità dell'OSAS, ad eccezion fatto per l'edentulia parziale. Questi risultati suggeriscono come sia necessaria una valutazione specialistica basata su criteri quantitativi di misure cefalometriche e analisi dei modelli in gesso. D'altra parte i parametri antropometrici esaminati, BMI e circonferenza del collo, presentano entrambi un'associazione significativa con l'AHI, con una significatività maggiore della circonferenza del collo per i soggetti di sesso femminile. La circonferenza del collo è un parametro clinico facilmente misurabile e rilevabile e può, dunque, rappresentare un valido indicatore associato alla gravità dell'OSAS.

Bibliografia

- Martini A, Pietrafesa M, Luzzi V, Guaragna M, Polimeni A. La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. Una lettura interdisciplinare del fenomeno. Aracne Editore. 2022. ISBN 9791259945471.
- Luzzi V, Lerardo G, Di Carlo G, Saccucci M, Polimeni A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Pediatric Age: The Role of the Dentist. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23:9–14.
- Gami AS, Caples SM, Somers VK. Sleep-Disordered Breathing and Arrhythmias. In *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*; Elsevier, 2018; pp. 1045–1051. ISBN 9780323447331.
- Susarla SM, Thomas RJ, Abramson ZR, Kaban LB. Biomechanics of the Upper Airway: Changing Concepts in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 39:1149–1159.
- Banno K, Kryger MH. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med.* 2007; 8(4):400-26.
- Alqahtani ND, Algowaifly MI, Almehezia FA, Alraddadi ZA, Al-Sehaibany FS, Almosa NA, Albarakati SF, Bahammam AS. The characteristics of dental occlusion in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2018; 39(9):928-934.
- Wetselaar P, Manfredini D, Ahlberg J, Johansson A, Aarab G, Papagianni CE, Reyes Sevilla M, Koutris M, Lobbezoo F. Associations between tooth wear and dental sleep disorders: A narrative overview. *J Oral Rehabil.* 2019; 46(8):765-775.
- Lerardo G, Mazur M, Luzzi V, Calcagnile F, Ottolenghi L, Polimeni A. Treatments of sleep bruxism in children: A systematic review and meta-analysis. *Cranio.* 2021; 39(1):58-64.

da Costa Lopes AJ, Cunha TCA, Monteiro MCM, Serra-Negra JM, Cabral LC, Júnior PCS. Is there an association between sleep bruxism and obstructive sleep apnea syndrome? A systematic review. *Sleep Breath*. 2020; 24(3):913-921.



OSAS severity and occlusal parameters: a prospective study among adult subjects with comorbidities

Università degli studi di Roma La Sapienza-Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali
Direttore Prof. Umberto Romeo

Valeria Luzzi, Federica Altieri, Gabriele Di Carlo, Mariana Guaragna, Valentina Pirro, Marco Brunori, Beatrice Marasca, Luisa Cotticelli, Marta Mazur, Paola Di Giacomo, Carlo Di Paolo, Gabriele Piperno, Giuseppe Magliulo, Agnese Martini, Emma Pietrafesa, Antonella Polimeni

INTRODUZIONE

Lo scopo di questo studio è valutare le associazioni tra i parametri occlusali ed antropometrici e la gravità dell'OSAS in una popolazione affetta da dismetabolismi. Per valutare la possibile associazione tra questi parametri è stato effettuato il test di Kolmogorov-Smirnov su un campione di 199 soggetti. Lo scopo di questo lavoro scientifico è valutare l'associazione tra la gravità dell'OSAS e i parametri occlusali che sono definiti dai parametri ortodontici e dal fenotipo antropometrico. In letteratura è noto come i fattori craniofacciali influenzino il volume delle vie aeree superiori. I soggetti affetti da OSAS presentano frequentemente retrognatismo mandibolare o bimaxcellare.

MATERIALI E METODO

I segni clinici occlusali registrati durante la visita odontoiatrica sono stati: presenza di Overjet aumentato; l'Overbite aumentato maggiore a 4 mm; l'Edentulia parziale ovvero la mancanza di tre o più denti per arcata e il Bruxismo. I parametri antropometrici raccolti sono stati: l'Indice di Massa Corporea (BMI) e la circonferenza del collo. La gravità dell'OSAS è stata misurata in base al valore di AHI definito come numero di episodi di ipopnea all'ora calcolati in media durante la notte. Per valutare l'associazione tra l'AHI e i segni clinici occlusali è stato utilizzato il test di Kolmogorov-Smirnov. L'associazione tra AHI, BMI, e circonferenza del collo è stata valutata con il coefficiente di correlazione di Pearson.



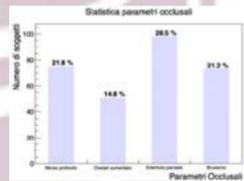
Morso Profondo



Over Jet aumentato



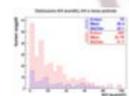
Edentulia parziale



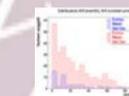
Numeri e percentuale dei soggetti affetti da anomalie occlusali considerate

RISULTATI

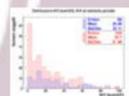
Il campione è stato reclutato tra Gennaio 2021 e Febbraio 2022 e comprende 199 soggetti con un'età media di 54 anni e una deviazione standard di 12 anni. Di questi 199 soggetti presi in esame 42 (21%) presentano Morso Profondo, 27 (14%) presentano Overjet aumentato, 60 (30%) presentano edentulia parziale e 44 (20%) bruxismo. Non è stata dimostrata nessuna associazione statisticamente significativa. È stata invece dimostrata una correlazione positiva tra l'AHI e il BMI e la circonferenza del collo. La circonferenza del collo sembra essere un fattore predittivo migliore rispetto al BMI specialmente nelle donne.



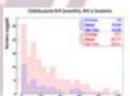
Distribuzione dell'AHI per i soggetti affetti e non affetti da morso profondo



Distribuzione dell'AHI per i soggetti affetti e non affetti da overjet aumentato



Distribuzione dell'AHI per i soggetti affetti e non affetti da edentulia parziale



Distribuzione dell'AHI per i soggetti affetti e non affetti da bruxismo

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio non evidenziano un'associazione statisticamente significativa tra i parametri clinici occlusali e la gravità dell'OSAS ad eccezione fatta per l'edentulia parziale. Per questo si vede necessaria una valutazione specialistica basata su criteri quantitativi di misure cefalometriche e analisi dei modelli in gesso.

Il BMI e la circonferenza del collo presentano un'associazione significativa con l'AHI, specialmente nelle donne.

*Martini, A., Pietrafesa, M., Luzzi, V., Guaragna, M., Polimeni, A. La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. Una lettura interdisciplinare del fenomeno. Editore, A., Ed.: 2022. pp. 13-20 ISBN 9791259945471. 303

Luzzi, V.; Ierardo, G.; Di Carlo, G.; Scazzoci, M.; Polimeni, A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Pediatric Age-The Role of the Dentist. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019, 23, 9-14.

Ierardo, G.; Mazur, M.; Luzzi, V.; Calcioglu, F.; Ottolenghi, L.; Polimeni, A. Treatments of Sleep Bruxism in Children: 348A Systematic Review and Meta-Analysis. Cranio 2021, 39, 58-64. 349

da Costa Lopes AI, Cunha TA, Monteiro MCM, Serra-Negra JM, Cabral LC, Junior PCS. Is there an association between 350Sleep bruxism and obstructive sleep apnea syndrome? A systematic review. Sleep Breath. 2020; 24(3):913-921. 951

Correlazioni dell'OSAS e della sonnolenza diurna con il rischio di incidenti automobilistici nella popolazione lavorativa adulta

Marta Mazur, Gabriele Di Carlo

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali,
Sapienza Università, Roma

ABSTRACT

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è una condizione clinica sottostimata e sottodiagnosticata, correlata all'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) e alla compromissione dell'idoneità alla guida. Lo scopo principale di questa revisione sistematica, sviluppata nell'ambito del progetto Sleep@OSA, è stato quello di determinare le relazioni tra OSAS, EDS e rischio di incidenti stradali nella popolazione attiva adulta. Sono stati inclusi studi clinici e studi che riportavano dati sulla frequenza degli incidenti stradali che coinvolgevano la popolazione attiva adulta con EDS e/o OSAS. Rispetto ai controlli, la probabilità di incidenti automobilistici è risultata più che doppia nei soggetti con OSAS (OR=2,36; IC 95% 1,92-2,91; $p<0,001$). Sono necessarie azioni che coinvolgano in maniera attiva la popolazione generale: emersione del fenomeno OSAS, programmi di screening, percorsi di informazione e formazione finalizzati ad una cultura della sicurezza stradale responsabile.

KEYWORDS: OSAS; Incidenti stradali; Eccessiva sonnolenza diurna; Guida; Meta-analisi; Obstructive sleep apnea syndrome.

1. Introduzione

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è una condizione clinica poco riconosciuta ed è correlata alla sonnolenza e alla compromissione delle funzioni cognitive. L'obiettivo primario di questa revisione sistematica, sviluppata nell'ambito del progetto Sleep@OSA, è stato quello di determinare le correlazioni tra la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS), la sonnolenza diurna (ESS ≥ 10) e la respirazione disturbata dal sonno (SDB) con il rischio di incidenti automobilistici in popolazioni lavorative adulte.

2. Materiali e metodi

Sono stati inclusi studi clinici con dati sulla frequenza degli incidenti automobilistici che coinvolgevano la popolazione lavorativa adulta con OSAS, sonnolenza diurna e SDB rispetto a un gruppo di controllo di partecipanti.

Le ricerche di letteratura a testo libero e con termini MeSH sono state effettuate utilizzando PubMed, Google Scholar, la Cochrane Library e Scopus dal 1952 al 3 maggio 2021. Definizioni dei casi:

- incidenti automobilistici in soggetti con OSAS e numero totale di soggetti con OSAS;

- incidenti automobilistici in soggetti con OSAS e numero totale di incidenti automobilistici, entrambi analizzati in base ai diversi tipi di conducenti (CMVD, conducenti di veicoli a motore commerciali e NCMVD, conducenti di veicoli a motore non commerciali);

- incidenti stradali in soggetti con $ESS \geq 10$ e totale dei soggetti con $ESS \geq 10$;

- incidenti stradali in soggetti con SDB e soggetti totali con SDB.

Definizione dei controlli:

- incidenti automobilistici in soggetti senza OSAS e totale dei soggetti senza OSAS;

- incidenti non automobilistici in soggetti con OSAS e numero totale di incidenti non automobilistici, entrambi analizzati in base ai diversi tipi di conducenti (CMVD, conducenti di veicoli a motore commerciali e NCMVD, conducenti di veicoli a motore commerciali);

- incidenti automobilistici in soggetti senza $ESS \geq 10$ e soggetti totali senza $ESS \geq 10$ incidenti stradali in soggetti senza SDB e soggetti totali senza SDB.

3. Risultati

La strategia di ricerca ha identificato 2.138 articoli potenziali. Di questi, 49 articoli sono stati inclusi nella sintesi qualitativa e 30 nella meta-analisi. Rispetto ai controlli, la probabilità di incidenti automobilistici è risultata più che doppia nei soggetti con OSAS (OR = 2,36; 95% CI 1,92-2,91; $p < 0,001$), con un rischio simile tra i conducenti di veicoli a motore commerciali (OR = 2,80; 95% CI 1,82-4,31) e i conducenti di veicoli a motore non commerciali (OR = 2,32; 95% CI

1,84-2,34). Non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra sonnolenza e incidenti automobilistici, ma i soggetti con respirazione disturbata dal sonno avevano un rischio maggiore di incidenti automobilistici (OR=1,81; 95% CI 1,42-2,31; $p < 0,001$).

4. Conclusioni

In sintesi, le migliori evidenze disponibili suggeriscono che i soggetti con OSAS presentano un rischio di incidente automobilistico più di due volte maggiore rispetto alla popolazione senza OSAS. Non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra sonnolenza e incidenti automobilistici. La SDB è risultata significativamente correlata al rischio di incidenti automobilistici. In conclusione, i disturbi del sonno dovrebbero essere considerati sistematicamente quando si indaga sull'idoneità alla guida, sia nei non addetti ai lavori, sia nei conducenti professionisti. Sono necessari programmi di sicurezza stradale e screening epidemiologici sia nella popolazione femminile che in quella maschile, oltre a programmi di informazione dei conducenti e delle comunità sul rischio esistente.

Bibliografia

- Luzzi V, Mazur M, Guaragna M, Di Carlo G, Coticelli L, Magliulo G, Marasca B, Pirro V, Di Giorgio G, Ndokaj A, Pasqualetti P, Simonelli I, Martini A, Pietrafesa E, Polimeni A. Correlations of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Daytime Sleepiness with the Risk of Car Accidents in Adult Working Population: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Gender-Based Approach. *J Clin Med.* 2022;11(14):3971.
- Garbarino S, Guglielmi O, Sanna A, Mancardi GL, Magnavita N. Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep.* 2016; 39(6):1211-8.
- Martini A, Pietrafesa E, Luzzi V, Guaragna M, Polimeni A. La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno. Una Lettura Interdisciplinare del Fenomeno. *Aracne*; Rome, Italy: 2022. p. 200.
- Martini A, Luzzi V, Pietrafesa E, Di Carlo G, Guaragna M, Mazur M, Coticelli L, Di Giacomo P, Piperno G, Brunori M, et al. Workers with obstructive sleep apnea syndrome: Proposal of a clinical-anamnestic tool for the occupational health surveillance. *Saf Health Work.* 2022; 13:S113-S111.

Correlazioni dell' OSAS e della sonnolenza diurna con il rischio di incidenti automobilistici nella popolazione lavorativa adulta: revisione sistematica con meta-analisi ed approccio di genere

Valeria Luzzi¹, Marta Mazur^{1*}, Mariana Guaragna¹, Gabriele Di Carlo¹, Luisa Cotticelli¹, Giuseppe Magliulo², Patrizio Pasqualetti³, Beatrice Marasca⁴, Valentina Pirro⁵, Gianni Di Giorgio¹, Artnora Ndokaj¹, Ilaria Simonelli¹, Agnese Martini⁶, Emma Pietrafesa⁷, Antonella Polimeni¹

¹Department of Oral and Maxillofacial Sciences, Sapienza University of Rome, Via Caserta 6, 00181 Rome, Italy
²Department of Surgery, Digestive and Hepato-Biliary Unit, Sapienza University of Rome, 00181 Rome, Italy
³Department of Public Health and Forensic Sciences, Section of Medical Statistics, Sapienza University of Rome, 00181 Rome, Italy
⁴Department of Health, Behavior and Society, Section of Occupational Epidemiology for Health Services and Environment, Sapienza University of Rome, Italy
⁵Department of Medicine, Epidemiology, Occupational and Environmental Hygiene, INAIL, Via Fontana Candida 1, Monte Porzio Catone, 00281 Rome, Italy



Obiettivo: La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è una condizione clinica poco riconosciuta ed è correlata alla sonnolenza e alla compromissione delle funzioni cognitive. L'obiettivo primario di questa revisione sistematica, sviluppata nell'ambito del progetto Sleep@OSA, è stato quello di determinare le correlazioni tra la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS), la sonnolenza diurna (ESS ≥ 10) e la respirazione disturbata dal sonno (SDB) con il rischio di incidenti automobilistici in popolazioni lavorative adulte; l'obiettivo secondario è stato quello di analizzare i dati epidemiologici con un approccio basato sul genere per identificare le differenze tra donne e uomini nei dati e nei fattori di rischio associati.

Materiali e metodi: Sono stati inclusi studi clinici con dati sulla frequenza degli incidenti automobilistici che coinvolgevano la popolazione lavorativa adulta con OSAS, sonnolenza diurna e SDB rispetto a un gruppo di controllo di partecipanti. Le ricerche di letteratura a testo libero e con termini MeSH sono state effettuate utilizzando PubMed, Google Scholar, la Cochrane Library e Scopus dal 1952 al 3 maggio 2021 (Figura 1).

Definizioni dei casi:

- (i) incidenti automobilistici in soggetti con OSAS e numero totale di soggetti con OSAS
- (ii) incidenti automobilistici in soggetti con OSAS e numero totale di incidenti automobilistici, entrambi analizzati in base ai diversi tipi di conducenti (CMVD, conducenti di veicoli a motore commerciali e NCMVD, conducenti di veicoli a motore non commerciali).
- (iii) incidenti stradali in soggetti con ESS ≥ 10 e totale dei soggetti con ESS ≥ 10
- (iv) incidenti stradali in soggetti con SDB e soggetti totali con SDB.

Definizione dei controlli:

- (i) incidenti automobilistici in soggetti senza OSAS e totale dei soggetti senza OSAS
- (ii) incidenti non automobilistici in soggetti con OSAS e numero totale di incidenti non automobilistici, entrambi analizzati in base ai diversi tipi di conducenti (CMVD, conducenti di veicoli a motore commerciali e NCMVD, conducenti di veicoli a motore non commerciali).
- (iii) incidenti automobilistici in soggetti senza ESS ≥ 10 e soggetti totali senza ESS ≥ 10
- (iv) incidenti stradali in soggetti senza SDB e soggetti totali senza SDB.

Risultati: La strategia di ricerca ha identificato 2.138 articoli potenziali. Di questi, 49 articoli sono stati inclusi nella sintesi qualitativa e 30 nella meta-analisi (Figura 1). Rispetto ai controlli, la probabilità di incidenti automobilistici è risultata più che doppia nei soggetti con OSAS (OR = 2,36; 95% CI 1,92-2,91; $p < 0,001$), con un rischio simile tra i conducenti di veicoli a motore commerciali (OR = 2,80; 95% CI 1,82-4,31) e i conducenti di veicoli a motore non commerciali (OR = 2,32; 95% CI 1,84-2,34). Non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra sonnolenza e incidenti automobilistici, ma i soggetti con respirazione disturbata dal sonno avevano un rischio maggiore di incidenti automobilistici (OR = 1,81; 95% CI 1,42-2,31; $p < 0,001$). Con nostra sorpresa, sebbene gli studi epidemiologici sul rischio di incidenti stradali nella popolazione adulta con OSAS e sonnolenza diurna siano attualmente molto rappresentati, non sono disponibili dati specifici sulla popolazione femminile. I risultati sono presentati nelle Figure 2-5 (in senso antiorario dalla prima in alto a sinistra).



Figura 1. Flow chart della ricerca

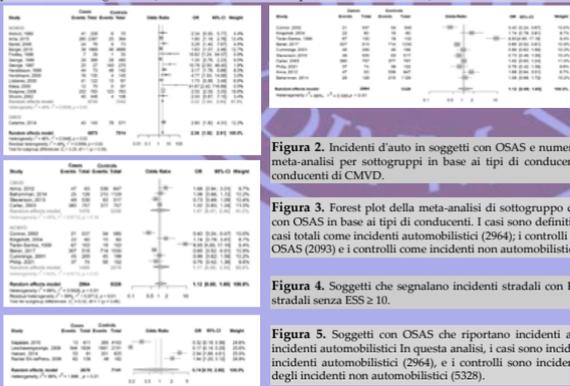


Figura 2. Incidenti d'auto in soggetti con OSAS e numero totale di soggetti con OSAS. È stata eseguita una meta-analisi per sottogruppi in base ai tipi di conducenti. Solo uno studio ha preso in considerazione i conducenti di CMVD.

Figura 3. Forest plot della meta-analisi di sottogruppo degli incidenti automobilistici e non automobilistici con OSAS in base ai tipi di conducenti. I casi sono definiti come incidenti automobilistici con OSAS (1000) e i casi totali come incidenti automobilistici (2964); i controlli sono definiti come incidenti non automobilistici con OSAS (2093) e i controlli come incidenti non automobilistici (5328).

Figura 4. Soggetti che segnalano incidenti stradali con ESS ≥ 10 rispetto a persone che segnalano incidenti stradali senza ESS ≥ 10 .

Figura 5. Soggetti con OSAS che riportano incidenti automobilistici rispetto a persone con OSAS senza incidenti automobilistici. In questa analisi, i casi sono incidenti automobilistici con OSAS (1000) sul totale degli incidenti automobilistici (2964), e i controlli sono incidenti non automobilistici con OSAS (2093) sul totale degli incidenti non automobilistici (5328).

Conclusioni:

In sintesi, le migliori evidenze disponibili suggeriscono che i soggetti con OSAS hanno un OR di 2,36 di rischio di incidente automobilistico rispetto alla popolazione senza OSAS. Non è stata trovata alcuna correlazione significativa tra sonnolenza e incidenti automobilistici. La SDB è risultata significativamente correlata al rischio di incidenti automobilistici. In conclusione, i disturbi del sonno dovrebbero essere considerati sistematicamente quando si indaga sull' idoneità alla guida sia nei non addetti ai lavori sia nei conducenti professionisti. Sono necessari programmi di sicurezza stradale e screening epidemiologici sia nella popolazione femminile che in quella maschile, oltre a programmi di informazione dei conducenti e delle comunità sul rischio esistente.

Luzzi V, Mazur M, Guaragna M, Di Carlo G, Cotticelli L, Magliulo G, Marasca B, Piro V, Di Giorgio G, Ndokaj A, Pasqualetti P, Simonelli I, Martini A, Pietrafesa E, Polimeni A. Correlations of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Daytime Sleepiness with the Risk of Car Accidents in Adult Working Population: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Gender-Based Approach. J Clin Med. 2022 Jul 14;11(14):3971. doi: 10.3390/clin11143971. PMID: 35887735; PMCID: PMC9319534.

Finito di stampare nel mese di marzo 2024