

***Documento su disturbi del sonno, ipertensione
arteriosa e malattie cardiovascolari***

A cura della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA)

Indice

Razionale

Guido Grassi, Rita Del Pinto, Claudio Ferri.....3

Fisiologia e patologia del sonno

Martino F. Pengo, Carolina Lombardi, Gianfranco Parati.....11

Patologie del sonno malattie cardiovascolari

Giacomo Pucci, Massimo Salvetti.....24

Terapia dei disturbi del sonno

Carolina Lombardi, Martino F. Pengo, Gianfranco Parati.....41

Conclusioni

Guido Grassi, Rita Del Pinto, Claudio Ferri.....55

Autori

Guido Grassi

Presidente SIIA

Università Milano Bicocca – Dipartimento di Medicina e Chirurgia –
Ospedale San Gerardo dei Tintori – Monza (MI)

Claudio Ferri

Già Presidente SIIA – Università dell’Aquila – Dipartimento MeSVA –
Ospedale San Salvatore – Coppito (AQ)

Gianfranco Parati

Università Milano Bicocca – Istituto Scientifico Ospedale San Luca – IRCCS
Istituto Auxologico Italiano

Giacomo Pucci

Dipartimento di Medicina – Università degli Studi di Perugia – Struttura
Complessa di Medicina Interna, A.O. “S. Maria”, Terni.

Massimo Salvetti

Clinica Medica, Università di Brescia – 2a Medicina Spedali Civili di Brescia

Carolina Lombardi

Università Milano Bicocca – Istituto Scientifico Ospedale San Luca – IRCCS
Istituto Auxologico Italiano

Martino F. Pengo

Università Milano Bicocca – Istituto Scientifico Ospedale San Luca – IRCCS
Istituto Auxologico Italiano

Rita Del Pinto

Gruppo Giovani SIIA – Università dell’Aquila – Dipartimento MeSVA –
Ospedale San Salvatore – Coppito (AQ)

Razionale

Guido Grassi, Rita del Pinto, Claudio Ferri

Un corretto ciclo sonno-veglia influenza marcatamente una moltitudine di sistemi neuro-endocrini, tutti profondamente coinvolti nell'omeostasi cardiovascolare e metabolica ¹. In accordo con ciò, i disturbi qualitativi e/o quantitativi del sonno influiscono negativamente sulla fisiologia dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, del metabolismo glico-lipidico e dell'apparato cardiovascolare, esercitando così un notevole impatto sul rischio cardiometabolico globale ².

In particolare, studi osservazionali ed evidenze sperimentali sostengono compiutamente l'esistenza di una stretta associazione tra disturbi del sonno ed ipertensione arteriosa, malattia cardiovascolare, diabete mellito e/o obesità ³. In ragione dell'onere che tutte queste patologie rappresentano per il sistema sanitario nazionale, dei rischi di avere incidenti sia nel corso del lavoro che durante la guida di autoveicoli e, infine, delle perdite riconducibili alla ridotta produttività lavorativa, il risvolto economico, sociale e produttivo dei disturbi del sonno – inclusivi dell'ipersonnia diurna che frequentemente li accompagna – è rilevante e ne giustifica appieno l'inserimento tra le *problematiche di salute pubblica*.

Stante quanto sopra, l'adeguata conoscenza dei disturbi del sonno e delle relative soluzioni rappresenta, per ogni clinico impegnato nella prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari e metaboliche, un imprescindibile bagaglio per gestire multidimensionalmente ogni paziente.

Relativamente agli effetti sulla pressione arteriosa, i disturbi del sonno, principalmente la deprivazione di sonno e le apnee ostruttive notturne, si associano ad aumento del rischio di ipertensione incidente e di ipertensione resistente alla terapia ⁴. È dimostrato come anche in soggetti giovani e sani la deprivazione di sonno sia in grado di influire negativamente sul profilo pressorio diurno e sulla fisiologica riduzione pressoria notturna ("dipping"), con conseguente aumento del rischio di eventi cardiovascolari e di danno d'organo, sia in popolazioni "generiche" che in pazienti ipertesi. Anche posticipare l'inizio del sonno aumenta le probabilità di ipertensione, con un rischio stimato del 300% (odds ratio: 3.27; intervallo di confidenza al 95%: 1.20–8.96) ⁵. Nelle donne, la deprivazione di sonno può costituire una causa di particolare vulnerabilità all'aumento del rischio di ipertensione e di eventi cardiovascolari ^{6,7}.

Per converso, anche un sonno eccessivamente prolungato si associa ad un profilo di rischio cardiovascolare sfavorevole. Infatti, studi su popolazioni sia "generiche" che "specifiche" indicano l'esistenza di un'associazione ad U tra

durata del sonno e mortalità per tutte le cause ⁸⁻¹⁰. In pazienti con coronaropatia clinicamente manifesta che riferivano una durata di sonno inferiore alle 6.5 ore o superiore alle 7.5 ore è stato descritto un aumento del rischio di mortalità da tutte le cause di oltre il 40% rispetto ad una durata di sonno compresa tra gli stessi estremi, con picchi del 96% e dell'84% tra coloro che riferivano un riposo inferiore alle 4.5 ore o superiore alle 8.5 ore, rispettivamente ⁸.

In parallelo ai disturbi di durata del sonno, l'apnea ostruttiva notturna è ormai riconosciuta tra i fattori causali modificabili di ipertensione arteriosa resistente e tra i fattori aggravanti il rischio cardiovascolare globale ⁴. Infatti, gli eventi di apnea ostruttiva notturna si accompagnano a cambiamenti acuti nei parametri cardiovascolari, quali il verificarsi di ampie oscillazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, associati ad alterazioni a lungo termine dell'omeostasi dei fluidi, che aumentano il rischio di eventi fatali e non fatali quali lo scompenso cardiaco e lo stroke ¹¹. In accordo con ciò, le Linee Guida enfatizzano l'importanza di indagare la presenza di apnea ostruttiva notturna in pazienti con ipertensione arteriosa resistente e perdita del fisiologico dipping pressorio notturno, nonché la necessità di un trattamento multidimensionale del problema, che includa tanto modifiche allo stile di vita (dieta, esercizio fisico, calo ponderale) che farmaci ⁴.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'associazione tra disturbi del sonno ed ipertensione arteriosa dipende soprattutto da uno stato di relativa iperattività del sistema nervoso simpatico. Nel caso delle apnee notturne, tale fenomeno è in gran parte dovuto alla riduzione della pressione parziale di ossigeno ed all'ipercapnia. I cicli di ipossia-riossigenazione notturni, infatti, facilitano la generazione di specie reattive dell'ossigeno, l'attivazione dell'endotelio vascolare e – conseguentemente – sia uno stato di infiammazione vascolare cronica a bassa intensità, sia una consistente riduzione della sensibilità insulinica ^{7,11}. Gli eventi negativi, d'altra parte, non sono certo temporalmente circoscritti alla notte. Persino episodi brevi ed occasionali di deprivazione di sonno notturno, infatti, esercitano complessi effetti durante l'attività diurna, non solo limitati all'ipersonnia ¹². Persino l'espressione di oltre 700 geni coinvolti in molteplici funzioni, tra cui il controllo metabolico e dello stato redox, risulta infatti modificata dalla deprivazione di sonno ¹³. Per questo motivo si vanno progressivamente qualificando delle strategie di approccio al problema fondate sulla triade *“corretta e tempestiva diagnosi” - “modificazioni dello stile di vita” - “resetting del corretto ritmo sonno-veglia”*. Un'anamnesi accurata relativa a possibili disturbi del sonno è, quindi, un atto imprescindibile nella valutazione del paziente iperteso e/o ad aumentato rischio cardiovascolare e/o metabolico

⁴. Gli effetti dei disturbi del sonno sulla pressione arteriosa si prestano ad essere meglio studiati attraverso il monitoraggio ambulatorio della pressione delle 24 ore (ABPM), che trova specifica indicazione nella valutazione dei valori di pressione arteriosa notturna e del dipping pressorio notturno ⁴. L'intervento sullo stile di vita passa anche attraverso dieta ed esercizio fisico, soprattutto laddove l'eccesso ponderale costituisca un fattore favorente il disturbo del sonno. In parallelo, l'impiego di dispositivi a pressione positiva e l'approccio cognitivo-comportamentale (per migliorare compliance, aderenza e persistenza nei confronti del trattamento e ridurre così al fisiologico ritmo sonno-veglia) rappresentano i cardini della gestione del paziente con apnee ostruttive del sonno e concomitante insonnia ¹⁴⁻¹⁶. L'impiego di farmaci ipnotici è, infatti, controverso in tali pazienti ^{15,17}, mentre emerge il possibile contributo del ripristino della corretta funzione del sistema melatoninergico grazie alla somministrazione orale di melatonina che, soprattutto se a dosaggi adeguati e a rilascio prolungato, garantisce una dismissione idonea a ripristinare il corretto fluire del sonno ed intervenire nella protezione cardiometabolica. La melatonina, infatti, è un ormone i cui bassi livelli sono stati frequentemente associati allo sviluppo di ipertensione arteriosa ¹⁸, e la cui somministrazione nell'insonnia è indicata anche nell'adulto con comorbidità cardiovascolare ¹⁹.

Il documento che segue questa breve premessa, pertanto, è promosso dalla Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa al fine riassumere lo stato dell'arte sui correlati cardiovascolari e metabolici legati ai disturbi del sonno. Scopo del medesimo documento è generare uno strumento formativo ed informativo aggiornato e condiviso, volto ad uniformare l'approccio dei clinici al problema e ad ottimizzare la gestione multidimensionale del paziente iperteso.

Bibliografia

1. Adam K, Oswald I. Protein synthesis, bodily renewal and the sleep-wake cycle. *Clin Sci* . 1983;65(6):561-567.
2. Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, Kales A, Gold PW, Chrousos GP. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol* . 1999;51(2):205-215.
3. Tobaldini E, Fiorelli EM, Solbiati M, Costantino G, Nobili L, Montano N. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(4):213-224.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
5. Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Insomnia with physiological hyperarousal is associated with hypertension. *Hypertension*. 2015;65(3):644-650.
6. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala N-B, et al. Gender-specific

associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension*. 2007;50(4):693-700.

7. Aggarwal B, Makarem N, Shah R, et al. Effects of Inadequate Sleep on Blood Pressure and Endothelial Inflammation in Women: Findings From the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(12). doi:10.1161/JAHA.118.008590

8. Kim JH, Hayek SS, Ko Y-A, et al. Sleep Duration and Mortality in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2019;123(6):874-881.

9. Xiao Q, Keadle SK, Hollenbeck AR, Matthews CE. Sleep duration and total and cause-specific mortality in a large US cohort: interrelationships with physical activity, sedentary behavior, and body mass index. *Am J Epidemiol*. 2014;180(10):997-1006.

10. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2010;33(5):585-592.

11. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012;30(4):633-646.

12. Hor CN, Yeung J, Jan M, et al. Sleep-wake-driven and circadian contributions to daily rhythms in gene expression and chromatin accessibility in the murine cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(51):25773-25783.

13. Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(12):E1132-E1141.

14. Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJ Jr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):196-204.
15. Ong JC, Crawford MR. Insomnia and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*. 2013;8(3):389-398.
16. Janssen HCJP, Venekamp LN, Peeters GAM, Pijpers A, Pevernagie DAA. Management of insomnia in sleep disordered breathing. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153). doi:10.1183/16000617.0080-2019
17. Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD011090.
18. Forman JP, Curhan GC, Schernhammer ES. Urinary melatonin and risk of incident hypertension among young women. *J Hypertens*. 2010;28(3):446-451.
19. Palagini L, Manni R, Aguglia E, et al. Expert Opinions and Consensus Recommendations for the Evaluation and Management of Insomnia in Clinical Practice: Joint Statements of Five Italian Scientific Societies. *Front Psychiatry*. 2020;11:558.

Fisiologia e patologia del sonno

Martino F. Pengo, Carolina Lombardi, Gianfranco Parati

“Unico e comune è il mondo per coloro che son desti, mentre nel sonno ciascuno si rinchiude in un mondo suo proprio e particolare”, così scriveva Eraclito di Efeso, sottintendendo il concetto di sonno come un processo attivo e specifico per ogni soggetto. Il sonno è una delle più importanti caratteristiche comportamentali dell'uomo e degli animali, che costringe a passare una significativa proporzione della vita in uno stato in cui le reazioni agli stimoli ambientali sono inibite e durante il quale si sviluppano importanti processi cognitivi.

Benché rimangano ancora numerosi aspetti da definire, relativi in particolare al significato e alla funzione del sonno, la ricerca in ambito neurofisiologico degli ultimi 30 anni ha consentito di chiarire alcuni concetti fondamentali come ad esempio il ciclo sonno-veglia e i ritmi circadiani.

Come anticipato, il sonno è uno stato reversibile di interruzione delle interazioni motorie con l'ambiente ed è presente in moltissime specie animali perfino in organismi semplici come il lievito. E' suddiviso in sonno con movimenti oculari rapidi (REM) contrapposto al sonno non-REM ove questa caratteristica oculografica non si presenta.

Tale definizione descrittiva si associa alla presenza/assenza di una serie di funzioni fisiologiche che caratterizzano sonno REM e non-REM. Nel primo, oltre ai noti movimenti oculari, è presente una marcata atonia muscolare dei muscoli antigravitari che risparmia il diaframma. Il sonno non-REM, che rappresenta circa l'80% del tempo totale di sonno, è ulteriormente suddiviso in 4 categorie, secondo la prima classificazione di Rechtschaffen and Kales, ridotte a 3 (N1, N2 ed N3) nel 2007 dopo una rivalutazione da parte dell'Accademia Americana di Medicina del Sonno ^{1,2}. Durante il sonno non-REM il cervello lavora con una modalità a basso consumo visibile a livello elettroencefalografico attraverso onde lente ed ampie; la frequenza cardiaca, respiratoria e la pressione arteriosa diminuiscono nei valori assoluti e divengono meno variabili (**Figura 1**).

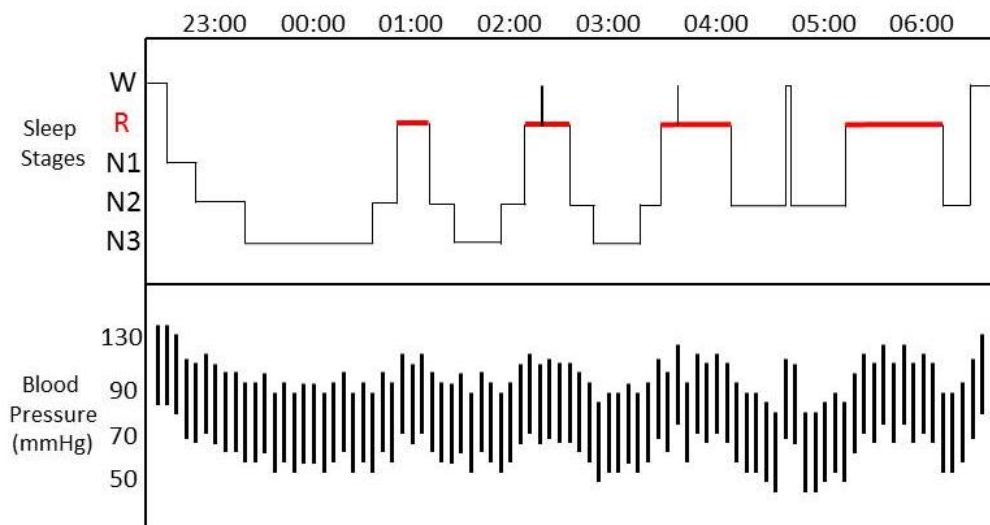


Figura 1. Variazioni pressorie nel sonno

L'alternanza di sonno REM e non-REM si verifica diverse volte (in media 4-5) durante la notte con una periodicità di circa 90-120 minuti. Lo stadio N3 del sonno non-REM è più abbondante nella prima parte del sonno mentre il sonno REM lo è nella seconda parte.

L'alternanza sonno-veglia si inserisce in un meccanismo più complesso che risponde al nome di ritmo circadiano. Il ritmo circadiano è un concetto più ampio che si definisce con una caratteristica fondamentale: è un processo endogeno che può verificarsi anche in maniera indipendente dal variare delle caratteristiche ambientali, tuttavia, allo stesso tempo, è un processo in grado di adattarsi agli stimoli ambientali pur mantenendo la propria periodicità.

La capacità di una cellula o di un organismo complesso di mantenere traccia del tempo è insita in una serie di meccanismi molecolari la cui scoperta è valsa il premio Nobel a Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young nel 2017 grazie ad una serie di studi su modelli di *Drosophila melanogaster*.

La presenza di tali meccanismi molecolari in grado di definire il ritmo circadiano in maniera ubiquitaria nelle cellule e nei tessuti di un organismo pone lo stesso al rischio di mancanza di sincronizzazione.

Questo rischio è minimizzato dalla presenza di un'organizzazione gerarchica di cellule in grado di mantenere un ritmo circadiano, al cui capo si trova il

nucleo sovrachiasmatico (SCN) dell'ipotalamo. Il nucleo SCN è localizzato in una zona strategica ovvero in prossimità del chiasma ottico.

In questo modo riesce infatti a ricevere stimoli ottici da uno dei più importanti fattori esterni (Zeitgeber, dal tedesco "che dà il tempo"), in grado di sincronizzare un orologio biologico, ovvero la luce.

La straordinaria capacità del nucleo SCN di coordinare l'orologio biologico di un organismo è stata confermata in esperimenti dove, disperdendo i singoli neuroni SCN in coltura, si osservavano i ritmi molecolari di ogni neurone che, tuttavia, risultavano tra loro fuori fase ³.

Nel nucleo SCN intatto, invece, si osserva una precisa coordinazione dei vari neuroni tramite le terminazioni sinaptiche, che utilizzano vari neurotrasmettitori tra cui l'acido gamma ammino butirrico (GABA), consentendo un *output* comune e sincronizzato.

L'attività del nucleo SCN caratterizza un'ampia varietà di cellule e tessuti del nostro corpo, a partire dal nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo su cui esercita un'azione inibitoria condizionando l'attività del sistema endocrino e del sistema nervoso autonomo con particolare riguardo alla produzione di melatonina. Essendo quindi l'attività del SCN dipendente dagli stimoli luminosi, un suo aumento durante l'esposizione alla luce è effettivamente in

grado di ridurre la produzione di melatonina da parte della ghiandola pineale

4.

La melatonina è un neuro-ormone fondamentale per la sincronizzazione dell'orologio biologico: viene prodotta dalla ghiandola pineale durante le ore notturne raggiungendo concentrazioni massime nel sangue tra le 2 e le 4 di notte per poi ridursi gradualmente all'approssimarsi del mattino.

I neuroni a sede nel tronco cerebrale sono anche coinvolti nella regolazione circadiana dell'attività simpatica e vagale e della relativa modulazione da parte del sistema nervoso autonomo dell'apparato cardiovascolare tra giorno e notte ⁵.

I disturbi del sonno possono essere suddivisi sulla base di diverse classificazioni, una delle più utilizzate è l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD), giunta alla terza edizione ed elaborata dall'Accademia Americana di Medicina del Sonno ⁶.

Tale classificazione suddivide i disturbi del sonno nelle seguenti categorie:

- 1) Insonnie
- 2) Disturbi del Respiro in Sonno
- 3) Ipersonnie di Origine Centrale
- 4) Disturbi del Ritmo Circadiano
- 5) Parasonnie

6) Disturbi del Movimento in Sonno

Il primo gruppo include l'insonnia che si definisce come un disturbo caratterizzato da difficoltà ad iniziare o mantenere il sonno, o da un sonno non ristoratore. Tale disturbo influenza la sensazione soggettiva di benessere, fino a determinare alterazioni diurne di tipo psichico, cognitivo e somatico.

Tale patologia rappresenta il disturbo del sonno più frequentemente riportato nella pratica clinica e nella popolazione generale. E' frequentemente associato ad altri disturbi: in particolare, la relazione più conosciuta e descritta nella letteratura scientifica è senza dubbio quella con i disturbi mentali. Nello specifico, è stato dimostrato come la presenza di insonnia sia in grado di predire l'insorgenza di un episodio depressivo, ansia, abuso di alcol, psicosi, e rappresenti un rischio per lo sviluppo di ideazioni e comportamenti suicidari ⁷.

L'insonnia è associata anche ad un'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare in particolare quando è accompagnata da una durata del sonno breve ⁸. Una possibile spiegazione di tale associazione potrebbe essere l'alterato profilo pressorio nelle 24 ore dei pazienti insonni con ridotto dipping e ipertensione notturna ⁹.

Il secondo gruppo racchiude tutti i disturbi respiratori che si verificano durante il sonno tra cui il più prevalente è la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS). L'OSAS è determinata da una transitoria ma ripetuta interruzione del respiro durante il sonno. Tale fenomeno determina un'alterazione qualitativa del riposo notturno che può portare alla comparsa di sintomi durante la veglia come l'eccessiva sonnolenza diurna e la stanchezza.

Come visto in precedenza, il sonno induce uno stato di rilassamento generale della muscolatura, in particolare nello stadio REM. La riduzione a perdita del tono muscolare può far sì che le pareti delle vie aeree superiori (ipofaringe) si avvicinino ed inizino a vibrare producendo in questo modo il ben noto fenomeno del russamento. In condizioni estreme si può verificare un vero e proprio collasso delle pareti sino all'interruzione completa del respiro. In questo caso il nostro cervello interrompe transitoriamente il sonno con un risveglio, ciò comporta il recupero di un adeguato tono muscolare ponendo fine al fenomeno dell'apnea. I pazienti che soffrono di OSA, possono comunque non avere consapevolezza dei numerosi risvegli legati alle apnee perché talvolta i risvegli o gli alleggerimenti del sonno non sono così intensi o prolungati da raggiungere uno stato di consapevolezza. Al risveglio mattutino, tuttavia, può essere presente, sovente, la sensazione di

un riposo notturno non ristoratore e possono comparire, inoltre, sintomi come l'eccessiva sonnolenza, la stanchezza, la cefalea, caratteristiche espressioni di una cattiva qualità del sonno.

Numerosi studi hanno dimostrato l'associazione tra ipertensione ed OSAS sia dal punto di vista fisiopatologico, documentando transitori rialzi pressori dovuti ad un aumento del tono simpatico durante gli eventi ostruttivi, sia dal punto di vista epidemiologico ¹⁰.

Oltre alle apnee ostruttive, si riscontrano frequentemente in pazienti con patologie cardiovascolari come lo scompenso cardiaco anche le apnee centrali. Durante le apnee centrali non vi è alcuna ostruzione a carico delle vie aeree superiori, si verificano invece pause respiratorie dovute alla mancanza di movimenti inspiratori toracici o addominali. Le cause di tale disturbo sono molteplici e vanno ricercate nel meccanismo del controllo del respiro a livello del sistema nervoso centrale (SNC). Lo stimolo respiratorio verso i principali muscoli coinvolti nella respirazione come il diaframma dipende da diversi input, tra cui afferenze nervose originate nei chemocettori: un respiro instabile che predispone all'iperventilazione e a cadute della PaCO₂ sotto la soglia apnoica determina una riduzione dell'output ai muscoli respiratori e quindi ad un'apnea centrale.

Molti dei disturbi respiratori del sonno determinano ipersonnia diurna dovuta ad un sonno disturbato da apnee ed altri eventi respiratori. Vi sono invece altri disturbi del sonno che sono caratterizzati da un'ipersonnia diurna non secondaria ad alterazioni funzionali del sonno significative.

E' il caso delle ipersonnie primarie tra cui emerge la narcolessia, una patologia caratterizzata da eccessiva sonnolenza diurna, spesso vissuta come ricorrenti attacchi di sonno incoercibili, che si manifestano nel corso della giornata. Essa è causata da un'incapacità del cervello a regolare in maniera fisiologica il ritmo sonno-veglia. Nei soggetti affetti da narcolessia si assiste ad una rapida ed atipica emergenza di sonno REM, nei 15-20 minuti che intercorrono dopo l'addormentamento, e ad intrusioni di sonno REM durante il giorno. Gli attacchi di sonno diurni compaiono in genere ogni 90-120 minuti e, spesso, al risveglio da un sonnellino di 5-15 minuti, il soggetto ricorda di aver sognato e si sente discretamente riposato. La Narcolessia colpisce in media 1 persona su 2000 (0.05% della popolazione) ed è caratterizzata, oltre che dalla sonnolenza diurna, da tre sintomi cardine causati dall'intrusione del sonno REM nella veglia: la cataplessia, un improvviso breve e reversibile episodio di debolezza muscolare che accade in concomitanza con stimoli emozionali, la paralisi nel sonno, un'esperienza che accade nel sonno durante la quale il soggetto si sente improvvisamente

incapace di muoversi o parlare e le allucinazioni ipnagogiche o ipnopompiche, esperienze simil-oniriche vivide che si verificano all'addormentamento o al risveglio dal sonno rispettivamente.

La classificazione ICSD comprende inoltre i disturbi del ritmo circadiano che originano da una mancata sincronizzazione tra il ritmo sonno veglia e i ritmi imposti dalle esigenze-sociali, con conseguente comparsa di fatica, scarse performance lavorative e scolastiche, disturbi del sonno tra cui soprattutto difficoltà di addormentamento o di risveglio agli orari desiderati.

I disturbi del ritmo circadiano comprendono: la sindrome da fase di sonno ritardata, in cui i soggetti tendono ad addormentarsi tra le 3:00 e le 6:00 e risvegliarsi tra le 12:00 e le 15:00, la sindrome da fase di sonno anticipata, in questi soggetti si verifica una tendenza ad anticipare di alcune ore il momento di addormentamento e di risveglio rispetto al setting convenzionale, la sindrome da jet-lag, nei soggetti che effettuano viaggi che li conducono ad attraversare almeno due diversi fusi-orari e la sindrome da turnismo, frequente nei lavoratori con turni alternati diurni e notturni.

Le parasonnie rappresentano un gruppo ampio ed eterogeneo di disturbi del sonno che consistono in comportamenti anomali e involontari durante il sonno, talvolta finalizzati al raggiungimento di un obiettivo.

Si suddividono ulteriormente in parasonnie del sonno NREM come il sonnambulismo e i terrori notturni, e parasonnie del sonno REM come il disturbo comportamentale in sonno REM.

Quest'ultimo è caratterizzato dalla perdita della fisiologica paralisi muscolare durante il sonno REM pertanto, durante gli episodi, i pazienti presentano una eccessiva attività motoria, spesso caratterizzata da comportamenti bruschi (come urlare, tirare pugni e calci), in rapporto al contenuto dei loro sogni.

Tale patologia si può associare nel 40% dei casi ad alcune patologie neurodegenerative, come Parkinson, Atrofia Multisistemica e alcune forme di demenza.

Infine i disturbi del movimento in sonno ovvero patologie neurologiche caratterizzate dalla comparsa di movimenti semplici e ripetitivi che disturbano il sonno e il suo inizio. Comune è la sindrome delle gambe senza riposo (RLS) che si manifesta con una sensazione di irrequietezza agli arti inferiori a riposo, tipicamente alla sera, che spinge a muovere le gambe e a camminare, compromettendo l'addormentamento e la continuità del sonno. Spesso si accompagna a movimenti ritmici degli arti durante il sonno, che contribuiscono a disturbare il sonno e sono associati a micro risvegli oltre che a transitori aumenti di frequenza cardiaca e pressione arteriosa nel sonno.

Considerato l'impatto dei movimenti periodici agli arti inferiori sulla pressione notturna ^{11,12}, l'RLS è stata associata allo sviluppo di patologie cardiovascolari ¹¹. Tuttavia tale relazione necessita di conferma da parte di successivi studi longitudinali.

Bibliografia

1. AASM Scoring Manual v2.5.0. 2018 - American Academy of Sleep Medicine. Accessed September 17, 2020. <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/>
2. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects", the Rechtschaffen & Kales (1968) standard.
3. Mancia, G. & Mark, A. L. Arterial Baroreflexes in Humans. In: *Comprehensive Physiology*. Vol 20. John Wiley & Sons, Inc.; 2011:52.
4. Ito E, Inoue Y. The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index. *Nihon Rinsho*. 2015;73(6):916-923.
5. Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of Affective Disorders*. 2011;135(1-3):10-19. doi:10.1016/j.jad.2011.01.011
6. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019;43:96-105.
7. Pigeon WR, Pinquart M, Conner K. Meta-Analysis of Sleep Disturbance and Suicidal Thoughts and Behaviors. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2012;73(09):e1160-e1167. doi:10.4088/jcp.11r07586

8. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(1):57-64. doi:10.1177/2047487312460020
9. Lanfranchi PA, Pennestri M-H, Fradette L, Dumont M, Morin CM, Montplaisir J. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2009;32(6):760-766.
10. Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 34):S4231-S4243.
11. Winkelman JW, Blackwell T, Stone K, Ancoli-Israel S, Redline S. Associations of Incident Cardiovascular Events With Restless Legs Syndrome and Periodic Leg Movements of Sleep in Older Men, for the Outcomes of Sleep Disorders in Older Men Study (MrOS Sleep Study). *Sleep*. 2017;40(4). doi:10.1093/sleep/zsx023
12. Sieminski M, Partinen M. Nocturnal systolic blood pressure is increased in restless legs syndrome. *Sleep Breath*. 2016;20(3):1013-1019.

Patologie del sonno e malattie cardiovascolari

Giacomo Pucci, Massimo Salvetti

Per molti anni il ruolo del sonno nella fisiopatologia umana è stato oggetto di attenzione quasi esclusivamente da parte di psicologi ed esperti di neuroscienze, ma in tempi più recenti si è andato affermando il concetto in base al quale il sonno rappresenta un momento ristoratore in senso più ampio, esteso alle funzioni fisiologiche dell'intero organismo. I ritmi di vita moderni hanno comportato una alterazione significativa della durata e della qualità del sonno rispetto al passato, con un aumento, negli anni più recenti, della proporzione di soggetti che affermano di dormire meno di 7 ore al giorno (dal 22 % osservato nel 1977 al 29% nel 2009)^{1,2}. Nel tempo sono andate accumulandosi evidenze a supporto di una relazione significativa fra durata del sonno e patologie metaboliche e cardiovascolari².

Durata del sonno, alterazioni metaboliche e malattie cardiovascolari

Il legame fra abnorme durata del sonno e malattie era stato già ipotizzato da Ippocrate, che aveva osservato che *“Sia il sonno che l'insonnia, oltre la giusta misura, sono malattie”*. L'insonnia rappresenta il principale disturbo

del sonno, riscontrabile in circa un terzo dei soggetti nella popolazione generale in Europa ¹.

Durata del sonno e fattori di rischio cardiovascolari

Un sonno di breve durata (short sleep duration, SSD), definito come < 6 o 7 ore al giorno di sonno, è associato ad una maggiore prevalenza di **obesità**; anche i risultati di alcuni studi longitudinali sembrano supportare una relazione fra SSD e obesità, con un aumento del rischio del 55%; la relazione pare particolarmente evidente quando la durata del sonno scende sotto le 4 ore ². Alcune casistiche indicano che i soggetti con SSD tendono ad assumere più spesso cibo fuori pasto, ad ingerire più calorie e ad assumere cibi più grassi. Anche i soggetti che dormono troppo, o “long sleepers” (LS), sono più spesso obesi e tendono ad assumere più calorie e cibo meno salutare; più complessa e meno studiata è invece la relazione fra anomalie della durata del sonno e consumo energetico, anche se sembra evidente il ruolo di una alterazione del rapporto fra introito energetico e consumo di calorie sia nei soggetti SSD che LS ².

Le anomalie della durata del sonno si associano anche ad una maggiore prevalenza di **diabete mellito**. Una metanalisi che ha incluso più di 10.000 soggetti ha evidenziato un rischio significativo di sviluppare diabete in chi

dorme meno di 5-6 ore per notte o più di 8-9 ore, con un rischio relativo di sviluppare diabete pari a 1.28 e 1.48, rispettivamente, durante un follow up medio di circa 10 anni ³.

Alcuni studi hanno riportato una relazione anche fra breve durata del sonno ed **ipertensione arteriosa**, ma i dati sono piuttosto eterogenei. La più recente metanalisi ⁴ sembra indicare una relazione a U negli studi trasversali, con un aumento del rischio di ipertensione sia per i soggetti con ridotta durata del sonno che per coloro che hanno una aumentata durata del sonno. Negli studi longitudinali invece emerge una relazione significativa con l'ipertensione arteriosa per i soggetti con breve durata del sonno ma non per i LS⁴. Tale relazione sembra essere meglio evidente fra i giovani: una recente analisi dei dati disponibili ha evidenziato un aumento del rischio di ipertensione arteriosa del 51 % tra gli adolescenti con sonno di breve durata, in assenza di significative associazioni con sonno di lunga durata ⁵.

Durata del sonno e malattia cardiovascolare conclamata

L'associazione sin qui descritta fra durata del sonno ed obesità, alterazioni metaboliche ed ipertensione arteriosa rappresenta un valido presupposto anche per una relazione con patologie cardiovascolari conclamate, che è stata descritta in vari studi, anche se con una discreta eterogeneità nei

risultati riportati. Fra i più recenti, una analisi trasversale effettuata su 32152 soggetti nell'ambito del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ⁶ ha mostrato una associazione significativa fra durata del sonno e patologie cardiovascolari, ed in particolare, nei pazienti con breve durata del sonno era osservabile una maggiore prevalenza di soggetti con storia clinica di ictus cerebrale (odds ratio, OR, 1.45; IC 95% 1.23-1.70), e scompenso cardiaco (OR 1.65; IC 95% 1.40-1.95), anche dopo correzione per numerosi possibili fattori confondenti. Anche una lunga durata del sonno è risultata associata alla presenza di malattie cardiovascolari, ed in particolare all'ictus cerebrale (OR 1.81; IC 95% 1.37-2.34) e scompenso cardiaco (OR 1.47; IC 95% 1.08- 1.97). L'interpretazione dei risultati di parte degli studi disponibili è limitata dalla natura trasversale degli stessi, che non consente di attribuire un nesso causale certo fra durata del sonno ed eventi osservati. Per quanto riguarda gli studi longitudinali, un'ampia metanalisi ⁷ che ha incluso 15 studi e 474.684 soggetti, ha analizzato la relazione esistente fra della durata del sonno e rischio di eventi cardiovascolari nel lungo termine, con una durata follow up compresa tra 6.9 e 25 anni). Per quanto riguarda il rischio di **ictus cerebrale** gli autori hanno descritto un aumento del rischio di ictus (mortale e non mortale) nei soggetti con breve durata del sonno (rischio relativo, RR, 1.48, IC 95% 1.22–1.80, p=0.0001)

ed anche nei soggetti con lunga durata del sonno (RR 1.65, IC 95%: 1.45–1.87, $p=0.0001$) (**Figura 1**).

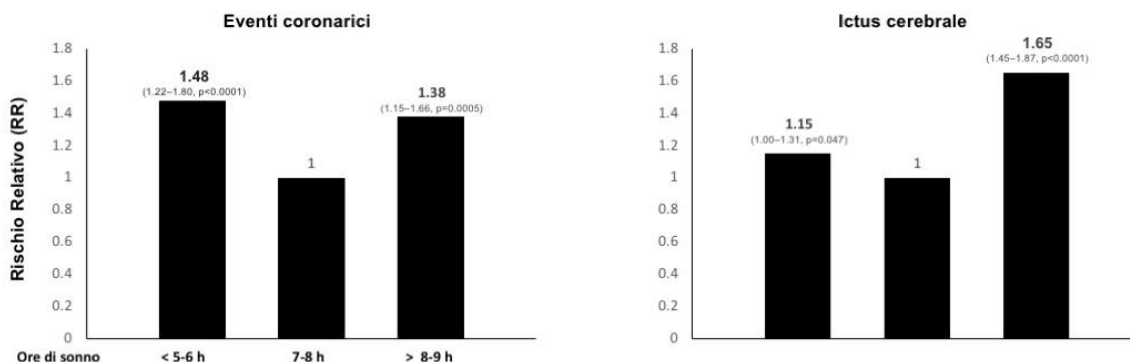


Figura 1. Durata del sonno e rischio relativo di eventi coronarici e cardiovascolari ⁷

Analoghe conclusioni sono emerse anche per quanto riguarda il rischio di **eventi coronarici** (mortalità e non mortalità), con rischio relativo pari a 1.48 (IC 95%: 1.22–1.80, $p=0.0001$) per i soggetti con breve durata del sonno e pari a 1.38 (IC 95%: 1.15–1.66, $p=0.0005$) per coloro che riportavano lunga durata del sonno (**Figura 1**). La metanalisi ha mostrato risultati non conclusivi per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari totali e per la mortalità cardiovascolare; tale riscontro può essere in parte legato ad una definizione meno precisa degli eventi su cui è basata l'analisi, ma potrebbe anche essere giustificato dalla presenza di fattori confondenti non considerati nel modello multivariato adottato in questo studio e che

potrebbero avere influenzato anche altri studi analoghi in letteratura. L'analisi dei dati relativi alla United Kingdom Biobank (500,000 soggetti adulti in buona salute) ha recentemente confermato l'aumento del rischio di infarto miocardico nei soggetti con sonno di durata inferiore alle 6 ore (20% di aumento del rischio), evidenziando anche un aumento del rischio del 34% associato a sonno di durata superiore alle 9 ore ⁸. I risultati, nello stesso studio, della analisi di randomizzazione mendeliana supportava un nesso di causalità fra breve durata del sonno e rischio di infarto miocardico acuto. Ben pochi dati sono disponibili riguardo la relazione tra durata del sonno ed eventi cardiovascolari in pazienti con patologia cardiovascolare conclamata. Recentemente Kim et al⁷ hanno analizzato la relazione tra durata del sonno e rischio di eventi in circa tremila **pazienti con malattia coronarica** nota inclusi nel "Emory Cardiovascular Biobank" ⁹. Il sonno di breve o di lunga durata si è associato ad un aumento significativo del rischio di morte per tutte le cause durante un follow up medio di 2.8 anni; quando gli autori si sono focalizzati sulla mortalità per cause cardiovascolari, è emersa una relazione significativa con sonno di breve durata ma non per sonno di lunga durata, dopo correzione per possibili fattori confondenti.

Per quanto riguarda la relazione tra durata del sonno e fibrillazione atriale, i dati disponibili in letteratura non sono conclusivi, anche se alcune, ma non

tutte, le casistiche sembrano suggerire una relazione ad U, come per gli eventi cerebrovascolari e coronarici ^{10,11}.

In conclusione, i dati epidemiologici, pur eterogenei, supportano in maniera convincente la presenza di una relazione fra breve durata del sonno e rischio di eventi cardiovascolari (**Tabella 1**); tale relazione è anche ragionevolmente supportata dal possibile ruolo di alterazioni ormonali associate ad una ridotta durata del sonno (possibile aumento dei livelli di cortisolo, soppressione dei livelli di leptina ed incremento di grelina, riduzione dei livelli di melatonina, alterazioni a carico del sistema degli endocannabinoidi), insulino-resistenza, perturbazioni del comportamento alimentare che possono condurre a sovrappeso e obesità, rilascio di citochine proinfiammatorie ². Meno definita sembra essere la relazione con la lunga durata del sonno e rischio di complicanze cardiovascolari. Infatti numerosi fattori confondenti potrebbero svolgere un ruolo significativo in tale relazione. Studi prospettici con rigorosa standardizzazione, con analisi di tutti i possibili fattori confondenti e valutazione della durata del sonno in maniera quantitativa potranno meglio definire la relazione esistente fra durata del sonno ed eventi cardiovascolari.

	Breve durata del sonno (<7 h)	Lunga durata del sonno (>9h)
Introduzione di calorie	↑	↑
Dispendio energetico	+/-	+/-
Rapporto calorie introdotte/consumate	↑	↑
Obesità	↑	↑
Ipertensione arteriosa	↑	↑
Diabete Mellito	↑	↑
Cardiopatía ischemica	↑	↑
Ictus cerebrale	↑	↑
Eventi cardiovascolari	x	↑

Tabella 1. Relazione tra durata del sonno ed eventi cardiovascolari

Alterazioni qualitative del sonno e rischio cardiovascolare

Le alterazioni della qualità del sonno rappresentano l'altro elemento, oltre alla durata, in grado di esercitare influenze negative sul sistema cardiovascolare.

Non è semplice classificare correttamente la presenza di alterazioni qualitative del sonno; spesso infatti per una corretta diagnosi occorre sottoporsi ad indagini complesse, quali la polisonnografia, difficilmente applicabili come metodica di screening nella popolazione generale. Inoltre non è sempre possibile discriminare in quale misura le alterazioni qualitative del sonno esercitino un effetto sfavorevole sul sistema cardiovascolare indipendentemente dalle loro ripercussioni sulla durata del sonno stesso.

Tra le alterazioni qualitative del sonno possono essere inclusi i frequenti risvegli notturni, causa di sonno eccessivamente frammentato, i disturbi respiratori nel sonno, tra cui le apnee ostruttive nel sonno, ed i movimenti periodici degli arti nel sonno, categoria quest'ultima che comprende la sindrome delle gambe senza riposo (**Tabella 2**).

Definizione	Descrizione	Associazione con i fattori di rischio CV	Associazione con gli eventi CV
Insonnia	Disordine quantitativo e qualitativo del sonno caratterizzato da difficoltoso addormentamento, frequenti interruzioni notturne, risveglio precoce, accompagnato ad un corteo di sintomi diurni legati a tale condizione	↑↑	↑↑↑
Sonno frammentato	Alterazione qualitativa del sonno caratterizzata da frequenti e brevi risvegli	↑=	↑↑
Disturbi respiratori nel sonno	Gruppo di condizioni cliniche caratterizzate da anomalie della respirazione durante il sonno. Comprendono: apnee ostruttive, apnee centrali, ipoventilazione ed ipossiemia sonno-correlate	↑↑	↑↑
Apnee ostruttive nel sonno	Episodi di chiusura parziale o completa delle vie aeree superiori durante il sonno che portano a interruzione respiratoria, desaturazione e risveglio. Se si accompagna a sintomi diurni, si definisce «sindrome delle apnee ostruttive nel sonno»	↑↑↑↑	↑↑↑
Movimenti periodici degli arti nel sonno	Contrazioni ripetitive degli arti superiori o inferiori durante il sonno, che spesso sono causa di frequenti risvegli e sonno frammentato	=	=
Sindrome delle gambe senza riposo	Stato di irrequietezza motoria, movimenti incontrollati e contrazioni a carico degli arti inferiori che insorge nelle fasi di addormentamento, sonno e risveglio. Quando cosciente, il paziente avverte sensazione di fastidio alle gambe, accompagnato alla necessità di muoverle continuamente.	↑↑	↑
Alterazioni del ritmo circadiano del sonno	Alterazioni causate dalla desincronizzazione tra i ritmi sonno-veglia endogeni e il normale ciclo esterno luce-buio, da cause endogene (fasi del sonno ritardate o avanzate) o esogene (turni di lavoro notturni ad intermittenza)	↑↑↑	↑↑

Tabella 2. Disturbi del sonno ed eventi cardiovascolari

Un aspetto nei confronti del quale l'interesse scientifico è in costante crescita è quello rappresentato dai disturbi del ritmo del sonno circadiano, che interessa spesso gli *shift workers*, cioè coloro che frequentemente intervallano il lavoro quotidiano nelle ore diurne con turni di lavoro notturni. La presenza di un **sonno frammentato** da frequenti risvegli, indipendentemente dalle sue cause, esercita un'azione negativa sul sistema cardiovascolare nella misura in cui viene alterata la struttura del sonno, cioè

la successione temporale delle varie fasi del sonno. Sono molte le evidenze scientifiche che attribuiscono un significato protettivo alla durata del sonno REM (rapid eye movement) nei confronti della malattia cardiovascolare. Tra di esse vi sono i dati dal Cardiovascular Health Study che hanno osservato una relazione lineare ed inversa tra la durata del sonno REM ed il rischio di insorgenza di fibrillazione atriale ¹². Tra i meccanismi effettori del danno sono stati individuati un incremento del tono simpatico ed un decremento del tono parasimpatico, fattori associati anche ad elevati livelli di pressione arteriosa notturna e ridotto calo pressorio notturno. Sebbene ancora si tratti di osservazioni preliminari, acquistano importanza in tale contesto i risultati di alcuni studi che hanno ipotizzato un legame tra il sonno frammentato, indipendentemente dalla durata totale, ed il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa ¹³.

Le **apnee ostruttive nel sonno** (obstructive sleep apnea, OSA), una patologia che interessa all'incirca il 49% degli uomini ed il 23% delle donne che vivono in Europa ¹⁴, rappresentano di gran lunga la categoria di disturbi del sonno più studiati in relazione alla patologia cardiovascolare. Alcuni studi su larga scala hanno ipotizzato l'esistenza un legame dose-dipendente tra il numero delle OSA ed il rischio di sviluppare ipertensione arteriosa, che insorge anche per forme lievi (tra 5 e 10 eventi di apnea-ipopnea per ora)¹⁵.

Altrettanto interessanti, in tale contesto, sono i dati a supporto di un legame tra OSA, dislipidemia aterogena ¹⁶ ed insorgenza di sindrome metabolica ¹⁷. Uno tra i principali meccanismi che condizionano l'elevato rischio cardiovascolare nell'OSA è il cosiddetto "carico ipossico", cioè un indice combinato di frequenza ed entità degli episodi di desaturazione durante il sonno, in grado di agire da vero e proprio "trigger" di disfunzione endoteliale ed infiammazione sistemica ¹⁸.

Il potenziale nesso di causalità tra OSA ed eventi cardiovascolari è suffragato dai risultati di studi prospettici longitudinali. Nello Sleep Heart Study, nei soggetti con età inferiore a 70 anni, l'OSA è risultato predittore indipendente di incidenza a 5 anni di eventi coronarici (HR 1.10), di ictus ischemico (HR 1.58) e di scompenso cardiaco congestizio (HR 2.38)¹⁹. Non altrettanto chiaro appare al momento il potenziale effetto protettivo del trattamento delle OSA in termini di riduzione di rischio cardiovascolare.

I movimenti periodici degli arti nel sonno (periodic limb movements in sleep, PLMS) spesso accompagnano gli episodi di apnea-ipopnea notturni nei soggetti con OSA. Tali anomalie possono presentarsi anche isolate (PLMS primari) oppure nel contesto di altre patologie, come neuropatie periferiche, nefropatia o disturbi psichiatrici (PLMS secondari). I soggetti con PLMS caratteristicamente presentano fasi più brevi di sonno N3 e sonno

REM. Sebbene ciò sia sufficiente ad ipotizzare una relazione tra PLMS, ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare, le osservazioni epidemiologiche attuali, in contrasto con quelle iniziali, non sembrerebbero supportare una relazione tra PLMS e fattori di rischio cardiovascolare indipendente dall'effetto dei fattori confondenti ²⁰.

Se, tuttavia, nell'analisi della relazione tra PLMS e rischio CV si restringe il campo d'indagine a coloro che presentano sintomi compatibili con la **sindrome delle gambe senza riposo** (Restless Leg Syndrome, RLS), caratterizzata dalla sensazione di fastidio che compare a livello delle gambe durante il riposo, è possibile trovare traccia di una possibile relazione tra tale condizione e rischio cardiovascolare. Nel Nurses' Health Study, infatti, i soggetti che riportavano sintomi compatibili con RLS apparivano a maggior rischio di sviluppare nel tempo infarto del miocardio (OR 1.8) e morte da cardiopatia ischemica (OR 1.5); tale rischio risultava ancora maggiore considerando i soggetti con durata dei sintomi superiore ad almeno 3 anni²¹. In contrasto, molti altri studi successivi non hanno confermato tali iniziali evidenze, adducendo come possibile spiegazione l'eterogeneità della definizione e classificazione della RLS, le modalità per la diagnosi, nonché l'impatto concomitante sul rischio cardiovascolare di condizioni associate a

RLS secondaria come ad esempio la neuropatia diabetica, spesso non adeguatamente considerate nell'analisi dei risultati.

Nella categoria dei disturbi qualitativi del sonno rientrano le problematiche cardiovascolari legate allo **shift working**, una condizione a cui è esposto un numero sempre crescente di lavoratori. Si calcola che in Europa circa il 18% dei lavoratori svolga almeno il 25% del carico di lavoro in orari notturni. Sebbene parte degli effetti avversi sul sistema cardiovascolare degli *shift workers* sia da ricondurre ad una deprivazione di sonno, vi sono altri potenziali meccanismi del danno identificabili nella perturbazione del ritmo circadiano del sonno e nell'aumentata predisposizione a squilibri alimentari e stili di vita poco salubri ²².

In una meta-analisi che ha tentato di quantificare gli effetti sfavorevoli dello *shift working* sul sistema cardiovascolare, è stato osservato che tale condizione aumenta del 17% il rischio di eventi cardiovascolari, in particolar modo di eventi coronarici. Inoltre, tale rischio sembrerebbe incrementare in maniera cumulativa a partire dal quinto anno di *shift working* ²³. Lo studio del potenziale impatto dei periodi di riposo prolungati successivi alla turnazione notturna e della tipologia di turnazione (oraria, antioraria) sulla qualità di vita nonché sul rischio cardiovascolare associato allo *shift working* rappresenta a tutt'oggi oggetto di grande interesse nel panorama scientifico corrente.

In conclusione, i dati disponibili in letteratura, riassunti nella tabella 2, supportano l'esistenza di una significativa relazione tra alterazioni qualitative del sonno e patologia cardiovascolare conclamata.

Bibliografia

1. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med* (2002) 3:115–20. doi: 10.1016/S1389-9457(01)00158-7
2. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, et al. Sleep Duration and Quality: Impact on Lifestyle Behaviors and Cardiometabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(18):e367-e386. doi: 10.1161/CIR.0000000000000444
3. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:414–420. doi: 10.2337/dc09-1124.
4. Guo X, Zheng L, Wang J, et al. Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2013;14(4):324-332. doi:10.1016/j.sleep.2012.12.001
5. Jiang W, Hu C, Li F, Hua X, Zhang X. Association between sleep duration and high blood pressure in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hum Biol*. 2018;45(6-8):457-462. doi:10.1080/03014460.2018.1535661
6. Krittanawong C, Kumar A, Wang Z, et al. Sleep Duration and Cardiovascular Health in a Representative Community Population (from NHANES, 2005 to 2016). *Am J Cardiol*. 2020;127:149-155. doi:10.1016/j.amjcard.2020.04.012

7. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1484-1492. doi:10.1093/eurheartj/ehr007
8. Daghlas I, Dashti HS, Lane J, et al. Sleep Duration and Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):1304-1314. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.022
9. Kim JH, Hayek SS, Ko YA, et al. Sleep Duration and Mortality in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2019;123(6):874-881. doi:10.1016/j.amjcard.2018.11.057.
10. Chokesuwattanaskul R, Thongprayoon C, Sharma K, Congrete S, Tanawuttiwat T, Cheungpasitporn W. Associations of sleep quality with incident atrial fibrillation: a meta-analysis. *Intern Med J*. 2018;48(8):964-972. doi:10.1111/imj.13764
11. Morovatdar N, Ebrahimi N, Rezaee R et al, Sleep Duration and Risk of Atrial Fibrillation: a Systematic Review. *J Atr Fibrillation*. 2019;11(6):2132. Published 2019 Apr 30. doi:10.4022/jafib.2132
12. Christensen MA, Dixit S, Dewland TA et al. Sleep characteristics that predict atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2018 Sep;15:1289-1295. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.05.008.
13. Ramos AR, Weng J, Wallace DM et al. Sleep Patterns and Hypertension Using Actigraphy in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest* 2018;153:87-93. doi: 10.1016/j.chest.2017.09.028.
14. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3:310-318. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
15. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT et al, Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med* 2020;16:889-898. doi: 10.5664/jcsm.8354.

16. Gündüz C, Basoglu OK, Hedner J et al,. Obstructive sleep apnoea independently predicts lipid levels: Data from the European Sleep Apnea Database. *Respirology* 2018;23:1180-1189. doi: 10.1111/resp.13372.
17. Ayas NT, Hirsch AAJ, Laher I et al, New frontiers in obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)* 2014;127:209-216. doi: 10.1042/CS20140070.
18. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL et al, The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J* 2019;40:1149-1157. doi: 10.1093/eurheartj/ehy624.
19. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al, Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010 27;122:352-360. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
20. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Tობback NJ et al., Clinical significance of periodic limb movements during sleep: the HypnoLaus study. *Sleep Med* 2018;41:45-50. doi: 10.1016/j.sleep.2017.09.014.
21. Gottlieb DJ, Somers VK, Punjabi NM et al, Restless legs syndrome and cardiovascular disease: a research roadmap. *Sleep Med* 2017;31:10-17. doi: 10.1016/j.sleep.2016.08.008.
22. Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 1999;25:85-99. doi: 10.5271/sjweh.410.
23. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand J Work Environ Health* 2018;44:229-238. doi: 10.5271/sjweh.3700.

Terapia dei disturbi del sonno

Carolina Lombardi, Martino F. Pengo, Gianfranco Parati

Per impostare correttamente il trattamento dei disturbi del sonno, soprattutto se associati ad ipertensione arteriosa o ad altri fattori di rischio cardiovascolari, occorre porre una corretta diagnosi ipnologica che si basa su una corretta raccolta anamnestica, sull'esame obiettivo e spesso sull'esecuzione di un esame polisonnografico della tipologia più adatta per il sospetto diagnostico specifico.

L'anamnesi deve essere mirata, oltre alla raccolta generale dei dati del paziente e all'anamnesi farmacologica, anche all'individuazione delle abitudini di sonno (orario di addormentamento e di risveglio, numero di risvegli durante la notte, presenza di periodi di sonno diurni, ecc), e della presenza di sintomi specifici per i diversi disturbi del sonno (ad esempio russamento, sonnolenza diurna, cefalea al mattino, grado di ristoro al mattino, movimenti involontari nel sonno, e così via).

L'esame obiettivo è utile principalmente per identificare i segni associati alle apnee ostruttive durante il sonno, in particolare l'obesità soprattutto di tipo centrale, la macroglossia, la conformazione di ugola, tonsille e palato, alterazioni scheletriche della mascella, della mandibola, un'eventuale

ostruzione nasale che, pur non rappresentando la causa del disturbo respiratorio, può complicare in particolare la gestione del trattamento con dispositivi a pressione positiva.

L'esame obiettivo cardio toracico è essenziale per ricercare eventuali segni di pneumopatia, cardiopatia di base o di patologie scheletriche della colonna vertebrale come la cifoscoliosi. Per tutti i disturbi del sonno non respiratorio è indicato anche un approfondito esame obiettivo neurologico.

Gli approfondimenti diagnostici sono solitamente richiesti quando i sintomi e segni specifici suggeriscono la presenza di una sindrome delle apnee notturne, epilessia con crisi nel sonno, narcolessia, disturbo da movimenti periodici degli arti, o di altri disturbi per i quali la diagnosi è basata sull'identificazione di caratteristici reperti polisonnografici. In altri casi (come quello di insonnia psicofisiologica, cattive abitudini di sonno, stress transitorio, disturbo del sonno da turni di lavoro), gli approfondimenti polisonnografici non sempre sono necessari. In alcuni casi al monitoraggio polisonnografico si può associare una videoregistrazione ed in questo caso l'esame viene eseguito all'interno del centro di medicina del sonno. Nella stragrande maggioranza dei casi comunque gli esami eseguibili al domicilio con polisonnografi portatili sono sufficienti a definire una corretta diagnosi soprattutto nel contesto dei disturbi del respiro nel sonno.

L'impostazione terapeutica per i disturbi del sonno è quindi strettamente legata alla diagnosi specifica che viene eseguita dallo specialista di Medicina del Sonno. In questa sede approfondiremo nel dettaglio la terapia dei due disturbi del sonno più strettamente correlati alle patologie cardiovascolari ed all'ipertensione arteriosa: l'insonnia e le apnee ostruttive nel sonno, discutendo anche l'impatto di tali terapie sui livelli di pressione arteriosa.

Trattamento delle Apnee Ostruttive nel Sonno

La terapia di scelta per i disturbi respiratori nel sonno, in particolare per le apnee ostruttive (OSA), si basa sostanzialmente sulla severità del disturbo, sulle caratteristiche generali del paziente e sulla eventuale presenza di comorbidità.

Sicuramente di fronte alla presenza di sovrappeso/obesità il primo passo è l'ottenimento di calo ponderale cercando di modificare in parallelo alla dieta anche lo stile di vita con incremento dell'attività fisica quotidiana.

Utili poi evitare un consumo eccessivo di alcoolici alla sera e di farmaci sedativi che possono aggravare il disturbo respiratorio notturno.

Il gold standard del trattamento dell'OSA rimane l'utilizzo di apparecchi a pressione positiva continua (CPAP) o intermittente (BIPAP) attraverso

maschere nasali o oronasali a seconda della conformazione del viso del paziente.

Tali supporti di ventilazione erogano pressione positiva che consente di mantenere la pervietà delle vie aeree in sonno; per poter individuare la pressione terapeutica specifica per ogni paziente in grado di correggere le apnee ostruttive ed il russamento è necessario titolare la pressione dell'aria erogata dallo strumento mediante poligrafia notturna di adattamento.

Nel caso di apnee posizionali (cioè che si manifestano quando il paziente dorme in decubito supino) può essere utile l'utilizzo di distrattori della posizione supina, che obbligano sostanzialmente il paziente al decubito laterale durante il sonno.

Negli ultimi anni sono stati poi sviluppati dei dispositivi di avanzamento mandibolare (mandibular advancement device - MAD), che vengono indossati durante il sonno e servono a fissare la mandibola in posizione lievemente avanzata rispetto alla mascella, in modo che non tenda ad ostruire le vie aeree durante il sonno.

Esistono poi una serie di soluzioni chirurgiche per il russamento e per le apnee che vanno dalla chirurgia delle alte vie aeree alla chirurgia bariatrica nei pazienti gravemente obesi. Il tipo di intervento a carico delle alte vie aeree deve essere comunque valutato da specialisti esperti di medicina del

sonno dopo indagini fibroscopiche e funzionali, in modo da stabilire la corretta indicazione chirurgica ¹.

Trattamento dell'insonnia

Il trattamento di prima linea per l'insonnia è la terapia cognitivo-comportamentale, che idealmente dovrebbe essere effettuata prima che vengano prescritti gli ipnotici. Una buona igiene del sonno è una componente della terapia cognitivo-comportamentale che è importante qualunque sia la causa ed è spesso il solo trattamento di cui necessitano i pazienti con problemi lievi.

La terapia cognitivo-comportamentale per l'insonnia si concentra sulla gestione dei pensieri, delle preoccupazioni e dei comportamenti comuni che interferiscono con il sonno.

Le linee guida generali per l'utilizzo di ipnotici mirano a minimizzarne l'abuso, l'uso scorretto e la dipendenza.

Tutti gli ipnotici (eccetto il ramelteon, basse dosi di doxepina e suvorexant) agiscono sul sito di riconoscimento per le benzodiazepine sul recettore γ -aminobutirrico (GABA) e aumentano gli effetti inibitori dell'acido gamma-aminobutirrico. Non agisce sui recettori del GABA invece la melatonina che in Italia è registrata come farmaco nella sua formulazione retard da 2 mg e

che ha un'indicazione specifica di prima linea sull'insonnia nel paziente di età superiore ai 55 anni ².

Gli ipnotici differiscono soprattutto per l'eliminazione, l'emivita e il principio d'azione. Alcuni ipnotici (es., le benzodiazepine di prima generazione) hanno maggiori possibilità di indurre sedazione residua al mattino, soprattutto dopo un uso prolungato e/o nell'anziano, nel quale possono aumentare anche il rischio di cadute, episodi confusionali e compromissione delle performances cognitive.

Negli ultimi decenni sono stati poi sviluppati farmaci ipnoinduttori selettivi, i cosiddetti Z-drugs (come lo zolpidem e lo zopiclone) che in linea teorica possono essere assunti anche in coincidenza di un risveglio infraipnico purché i pazienti abbiano la possibilità di dormire per almeno 4 h dopo la somministrazione.

Gli ipnotici devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza respiratoria. Negli anziani, qualunque ipnotico, anche a dosi ridotte, può causare irrequietezza, agitazione psicomotoria, o esacerbazione di stati quali il delirium e la demenza.

Le difficoltà possono essere ridotte al minimo usando la più bassa dose efficace per brevi periodi e riducendo gradualmente la dose prima di sospendere il farmaco.

Da ricordare inoltre che sia le linee guida europee che una consensus italiana indicano la melatonina 2 mg a rilascio prolungato come prima scelta terapeutica in soggetti insonni di età maggiore di 55 anni per un periodo fino a 13 settimane ^{2,3} Oltre alle benzodiazepine e gli ipnoinducenti, vi poi sono molti altri farmaci non specificamente indicati per l'insonnia che vengono usati per indurre e mantenere il sonno. Gli antistaminici come ad esempio la doxilamina e la difenidramina possono indurre il sonno. Tuttavia, la loro efficacia è variabile; inoltre, tali farmaci possono causare effetti avversi come confusione, ritenzione urinaria e possibili effetti anticolinergici sistemici, potenzialmente gravi negli anziani.

Gli antidepressivi presi a basse dosi al momento di coricarsi (es. paroxetina 5-20 mg, trazodone 50 mg, trimipramina 75-200 mg) possono migliorare il sonno. Tuttavia, devono essere usati a basse dosi principalmente quando gli ipnotici standard non sono tollerati (raro), o in alte dosi (antidepressive) quando è presente una concomitante depressione del tono dell'umore.

La melatonina è un ormone che viene secreto dalla ghiandola pineale (e che si trova naturalmente in alcuni alimenti come l'avena, le mandorle, il mais per esempio). L'oscurità ne stimola la secrezione, e la luce la inibisce. Attraverso il legame con i recettori della melatonina nel nucleo soprachiasmatico, la melatonina regola il ritmo circadiano ed in particolar

modo il ritmo sonno-veglia. L'integrazione esogena di melatonina può essere indicata in diverse condizioni di alterazione del sonno: nel jet-lag, in caso di sonno frammentato o nel caso della sindrome da fase posticipata di sonno. La melatonina orale può essere somministrata in diversi dosaggi e formulazioni a seconda della condizione che andiamo a trattare (tipicamente da 0,5 a 5 mg prima di coricarsi) ... L'elemento fondamentale è l'orario di somministrazione, che deve essere regolare e scelto sulla base del disturbo del sonno del quale ci stiamo occupando ^{4,5} Nodale è poi la scelta del prodotto che andiamo ad assumere perché la maggior parte dei prodotti disponibili a base di melatonina sono integratori "da banco" talvolta non ben controllati per quello che riguarda il dosaggio reale della melatonina che contengono.

In Italia esiste un unico prodotto registrato come farmaco a base di melatonina retard al dosaggio di 2 mg. ³

Impatto del trattamento dei disturbi del sonno sulla pressione sanguigna

Apnee ostruttive

Numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento dell'OSA può consentire una riduzione significativa, sebbene modesta, della PA. In particolare, tra i

trattamenti specifici per OSA, quelli che sono stati studiati per quanto riguarda il loro effetto sulla PA sono gli apparecchi a pressione positiva continua (CPAP) e i dispositivi di avanzamento mandibolare (MAD). Recenti meta-analisi indicano una significativa ma piccola riduzione dei valori di PA nei pazienti con OSA trattati con CPAP⁶⁻⁸, con effetti più evidenti sui pazienti con ipertensione resistente e sui valori di PA notturna. Ciò è interessante perché il ruolo della pressione arteriosa notturna nello sviluppo di malattie cardiovascolari e la sua associazione con la mortalità e la morbilità cardiovascolare sia nei pazienti ipertesi che nella popolazione generale è stato confermato in diversi studi longitudinali e di popolazione⁹. Oltre a valori di PA basale più elevati, un'eccessiva sonnolenza diurna e, in particolare, una maggiore compliance al trattamento sono anche associati a maggiori effetti positivi del trattamento CPAP sulla PA^{10,11}.

I dispositivi orali sono indicati per il trattamento dell'OSA da lieve a moderata e il loro effetto sui valori di PA è promettente, simile a quello ottenuto con la CPAP secondo alcuni studi. Recentemente, una meta-analisi⁹ comprendente i dati di 68 studi randomizzati controllati che confrontavano CPAP o dispositivi di avanzamento mandibolare (MAD) con un trattamento passivo o attivo, ha dimostrato che la CPAP era associata a una riduzione media della PA di -2,09 (95% CI -2,78-1,40) mmHg per la pressione sistolica

e -1,92 (95% CI -2,40-1,43) mmHg per la pressione diastolica, mentre i valori corrispondenti per i MAD erano -1,27 (95% CI -2,34- -0,20) mmHg per la pressione arteriosa sistolica e -1,11 (95% CI -1,82- -0,41) mmHg per la pressione diastolica. Un'analisi per sottogruppi ha mostrato che i pazienti con valori di pressione arteriosa più elevati prima del trattamento, i pazienti di età <60 anni e i pazienti con carico ipossico più elevato avevano maggiori probabilità di mostrare un effetto ipotensivo più pronunciato in risposta al trattamento con CPAP.

Per quanto riguarda la terapia medica, la classe più promettente di farmaci antipertensivi in grado di ridurre sia la gravità dell'OSA che i valori di PA sono i diuretici, in particolare gli antagonisti dei recettori mineralcorticoidi, i cui effetti benefici in questo contesto si ritiene derivino dalla riduzione dell'edema periferico e del sovraccarico di volume ¹². Inoltre, sono state testate altre classi di farmaci antipertensivi che hanno mostrato risultati convincenti; Eskandari e coautori hanno dimostrato che l'acetazolamide da sola e in associazione con CPAP riduceva i valori di PA, rigidità vascolare e disturbi respiratori del sonno in pazienti con OSA e ipertensione arteriosa ¹³. Inoltre in uno studio francese è stato dimostrato che, in pazienti con OSA, il trattamento con valsartan ha permesso di ottenere una maggiore riduzione

della PA rispetto alla sola CPAP, non solo durante il giorno, ma anche durante la notte ¹⁴.

Altri disturbi del Sonno

Per quanto riguarda le alterazioni del sonno non respiratorie, una revisione sistematica degli effetti del prolungamento del tempo di sonno sui fattori di rischio cardiometabolico ¹⁵ ha incluso solo tre studi su piccola scala nei quali è stata valutata la PA, in nessuno di questi è stato descritto un effetto positivo significativo. Viceversa, un recente studio che ha applicato la terapia cognitivo-comportamentale per prolungare il sonno negli adulti “brevi dormitori” e con preipertensione o ipertensione di stadio 1 ha riscontrato riduzioni significative della PA con il trattamento ¹⁶. Anche i dati sull'effetto benefico del trattamento dell'insonnia e della RLS sulla PA sono scarsi e spesso controversi.

Dati incoraggianti riguardo alla possibilità di ridurre la pressione in chi soffre di disturbi del sonno sono disponibili per la somministrazione serale di melatonina 2 mg a rilascio prolungato ^{17,18}.

Nei pazienti con RLS da moderata a grave, la rotigotina rispetto al placebo sembra ridurre significativamente i rialzi acuti della PA associati al PLMS ¹⁹. Infine, poco numerosi sono gli studi sugli effetti pressori della terapia per i

disturbi del sonno nel lavoratore a turni. Una recente revisione sistematica Cochrane degli interventi farmacologici per la sonnolenza e i disturbi del sonno causati dal lavoro a turni ha evidenziato la necessità di ulteriori e migliori studi di qualità sugli effetti e sui costi di tutti gli agenti farmacologici che inducono il sonno o promuovono la vigilanza nei turnisti, sia con e senza una diagnosi di disturbo del sonno da lavoro a turni ²⁰.

Bibliografia

1. Malhotra A, Mesarwi O, Pepin J-L, Owens RL. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. Published online September 2, 2020. doi:10.1097/MCP.0000000000000724
2. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, Gringras P, Krystal A, Nutt D, Selsick H, Sharpley A. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. *J Psychopharmacol*. 2019 Aug;33(8):923-947. doi: 10.1177/0269881119855343. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31271339
3. Palagini L, Manni R, Aguglia E, Amore M, Brugnoli R, Girardi P, Grassi L, Mencacci C, Plazzi G, Minervino A, Nobili L, Biggio G. Expert Opinions and Consensus Recommendations for the Evaluation and Management of Insomnia in Clinical Practice: Joint Statements of Five Italian Scientific Societies. *Front Psychiatry*. 2020 Jun 26;11:558. doi: 10.3389/fpsy.2020.00558. PMID: 32670104; PMCID: PMC7332855
4. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700.
5. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical

Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-349.

6. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens* . 2015;17(3):215-222.

7. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LRA, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32(12):2341-2350; discussion 2350.

8. Schein ASO, Kerkhoff AC, Coronel CC, Plentz RDM, Sbruzzi G. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens*. 2014;32(9):1762-1773.

9. Pengo MF, Soranna D, Giontella A, et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5). doi:10.1183/13993003.01945-2019

10. Torres G, Sánchez-de-la-Torre M, Barbé F. Relationship Between OSA and Hypertension. *Chest*. 2015;148(3):824-832.

11. Parati G, Pengo MF, Lombardi C. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: Why Treatment Does Not Consistently Improve Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(4):30.

12. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010;24(8):532-537.

13. Eskandari D, Zou D, Grote L, Hoff E, Hedner J. Acetazolamide Reduces Blood Pressure and Sleep-Disordered Breathing in Patients With Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(3):309-317.

14. Pépin J-L, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet J-P. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):954-960.
15. Henst RHP, Pienaar PR, Roden LC, Rae DE. The effects of sleep extension on cardiometabolic risk factors: A systematic review. *J Sleep Res.* 2019;28(6):e12865.
16. Baron KG, Duffecy J, Richardson D, Avery E, Rothschild S, Lane J. Technology Assisted Behavior Intervention to Extend Sleep Among Adults With Short Sleep Duration and Prehypertension/Stage 1 Hypertension: A Randomized Pilot Feasibility Study. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(11):1587-1597.
17. Pourhanifeh MH, Dehdashtian E, Hosseinzadeh A, Sezavar SH, Mehrzadi S. Clinical Application of Melatonin in the Treatment of Cardiovascular Diseases: Current Evidence and New Insights into the Cardioprotective and Cardiotherapeutic Properties. *Cardiovasc Drugs Ther.* Published online September 14, 2020. doi:10.1007/s10557-020-07052-3
18. Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:577-584.
19. Bauer A, Cassel W, Benes H, et al. Rotigotine's effect on PLM-associated blood pressure elevations in restless legs syndrome: An RCT. *Neurology.* 2016;86(19):1785-1793.
20. Liira J, Verbeek JH, Costa G, et al. Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD009776.

Conclusioni

Guido Grassi, Rita del Pinto, Claudio Ferri

Questo documento della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa sui disturbi qualitativi e/o quantitativi del sonno ha voluto mettere un punto fermo su una patologia misconosciuta, che esercita un consistente impatto negativo sul rischio cardiometabolico globale e, pertanto, su quello di manifestare eventi cardiovascolari fatali/non fatali. Allo stato attuale, infatti, persistono diverse questioni aperte relative a diagnosi, gestione e terapia dei pazienti ipertesi con disturbi del sonno (e, per la verità, anche di quelli non ipertesi). Sebbene le Linee Guida sull'ipertensione arteriosa raccomandino di indagare sia il riposo notturno (attraverso la somministrazione di un diario del sonno) che la presenza di apnee ostruttive notturne e di trattare specificamente queste ultime nel paziente iperteso, diversi aspetti rilevanti restano indeterminati, quali la severità del disturbo respiratorio ed i valori soglia di ipertensione arteriosa per fornire indicazione a terapie specifiche, gli strumenti di misurazione della pressione arteriosa più indicati in tale contesto, i fattori predittivi della risposta pressoria - ivi inclusi l'effetto dei farmaci antipertensivi e l'intervento su stile di vita ed eccesso ponderale - e la gestione dell'insonnia nel paziente con apnee ostruttive ^{1,2}.

Accanto ad evidenze in supporto del beneficio della CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) in termini di riduzione della pressione arteriosa in pazienti ipertesi con apnee ostruttive notturne, non vi è conferma che questa misura riduca il rischio di eventi maggiori, inclusi quelli fatali, anche laddove vengano considerati diversi livelli di gravità dell'apnea, durata del follow-up o aderenza al trattamento ³. Al contempo, tuttavia, è abbastanza chiaro un certo grado di reversibilità del profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti a seguito del trattamento ¹. È verosimile, d'altra parte, che il beneficio sia legato in parte o soprattutto ad altri fattori, non modificabili, quali l'età o il danno d'organo irreversibile pre-esistente. Le implicazioni terapeutiche, in termini di indicazioni a trattamenti specifici, ne sarebbero influenzate di conseguenza.

In questo contesto, è anche necessario essere consapevoli di quanto gli aumenti di pressione arteriosa potenzialmente osservabili durante l'uso di CPAP, sia in termini di valori pressori medi che di variabilità pressoria, possano dipendere da fattori tecnici - quali le perdite d'aria dalla maschera o l'eccessiva pressione positiva - responsabili di risvegli notturni e, per altro, fonte di notevole disagio per il paziente e, come ovvio correlato, forte elemento a sfavore della persistenza in terapia ^{1,4}.

Pertanto, una gestione appropriata dei pazienti con apnee ostruttive notturne ed ipertensione dovrebbe essere multifattoriale, inclusa l'ottimizzazione del tipo, del numero e della dose di farmaci antipertensivi, il miglioramento dell'aderenza al trattamento farmacologico e non farmacologico e l'attuazione di cambiamenti nello stile di vita, sulla base del rischio cardiovascolare complessivo del singolo paziente. In aggiunta, va ottimizzata la conoscenza e la gestione dell'insonnia nel contesto delle apnee notturne.

Occorrono, quindi, ulteriori ricerche per chiarire meglio la relazione tra ipertensione e disturbi del sonno, anche alla luce dei tanti possibili confondenti. Allo stesso modo, studi dedicati che valutino oggettivamente la durata, la qualità, i tempi e la regolarità del sonno in relazione all'ipertensione incidente, gli eventi genetici e molecolari sottostanti, nonché il ruolo di interventi più o meno complessi (procedure chirurgiche, impiego di *byte* o stimolazione elettrica selettiva del nervo ipoglosso) in popolazioni diversificate per severità del disturbo del sonno e per rischio cardiovascolare basale potrebbero chiarire il significato delle associazioni osservate. In attesa di tali sviluppi, è mandatorio ridurre il "*tempo fino alla diagnosi*" dei disturbi del sonno e delle relative comorbidità, non solo conseguenti, del paziente iperteso, soprattutto se resistente alla terapia e/o ad alto rischio

cardiovascolare, ed agire sulle strategie terapeutiche disponibili e sulla aderenza alle stesse. In questo, fondamentale è avere una strategia condivisa sull'uso dei farmaci ed investigare più a fondo la possibilità che il resetting del sonno, quale quello inducibile ripristinando il corretto funzionamento del sistema melatoninergico grazie alla somministrazione di melatonina a rilascio prolungato ed a dosaggi congrui a garantirne la migliore dismissione notturna ⁵; possa rappresentare - insieme alle modificazioni dello stile di vita - l'approccio di scelta nella più ampia casistica di ipertesi. In questo, è necessario, come ben chiarito nel testo che precede questa conclusione, precisare che il clinico dovrà rivolgersi alla triade "modifiche dello stile di vita + farmaco + eventuale presidio strumentale" per risolvere le problematiche relative al sonno, abbandonando il ricorso non ragionato ad integratori e/o altro.

In questo contesto, siamo convinti che questo testo, frutto del lavoro di autorevoli componenti della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, possa costituire la più corretta base di partenza per definire un percorso comune tra "ipertensiologi". Ciò, ovviamente, come auspicabile premessa alla promozione da parte della nostra Società di un percorso comune a tutta la medicina cardiovascolare e cardiometabolica.

Bibliografia

1. Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 34):S4231-S4243.
2. Ong JC, Crawford MR. Insomnia and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin.* 2013;8(3):389-398.
3. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017;318(2):156-166.
4. Ratneswaran C, Pengo MF, Xiao S, et al. The acute effect of continuous positive airway pressure titration on blood pressure in awake overweight/obese patients with obstructive sleep apnoea. *Blood Press.* 2018;27(4):206-214.
5. Palagini L, Manni R, Aguglia E, et al. Expert Opinions and Consensus Recommendations for the Evaluation and Management of Insomnia in Clinical Practice: Joint Statements of Five Italian Scientific Societies. *Front Psychiatry.* 2020;11:558.