

Dipartimento di
Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Sanità Pubblica

Ciclo XXXI

Curriculum in Fisiopatologia Clinica e Prevenzione Delle Malattie

Progetto Multicentrico Italiano
Sonno e Scompenso (ProMISeS-II):
“Disturbi Respiratori Nel Sonno
e Scompenso Cardiaco”

MAKIL

El Hassan

MATRICOLA 799206

Relatore: Prof. MD Gianfranco PARATI

Coordinatore: Prof. Guido GRASSI

ANNO ACCADEMICO 2017/2018

SOMMARIO

SOMMARIO

ABBREVIAZIONI	Abbreviazioni – I	
RINGRAZIAMENTI		4
CAPITOLO I		5
PREMESSA		5
CAPITOLO II		6
SCOMPENSO CARDIACO		6
II-1	DEFINIZIONE	6
II-2	CLASSIFICAZIONE	7
II-2.1	<i>Scompenso cardiaco acuto e cronico</i>	7
II-2.2	<i>Scompenso cardiaco sistolico e diastolico</i>	8
II-2.3	<i>Scompenso cardiaco destro e sinistro</i>	9
II-2.4	<i>Scompenso cardiaco congestizio</i>	10
II-3	EPIDEMIOLOGIA	11
II-4	PROGNOSI	11
II-5	EZIOLOGIA	13
II-6	PATOGENESI	16
II-6.1	<i>Legge di Frank-Starling</i>	17
II-6.2	<i>Meccanismi neuroendocrini</i>	18
II-6.2.a	Attivazione del sistema nervoso simpatico ^{18,19}	19
II-6.2.b	Sistema renina-angiotensina – aldosterone (sistema RAA) ²⁰	20
II-6.2.c	ROS – Reactive Oxygen Species ²¹	21
II-6.3	<i>La controregolazione</i>	22
II-6.4	<i>Alterazione neuroormonale nei vasi periferici</i>	23
II-6.5	<i>Ipertrofia miocardica e rimodellamento ventricolare</i>	24
II-6.6	<i>Disfunzione diastolica</i>	26
II-6.7	<i>Insufficienza mitralica</i>	27
II-7	SINTOMI	27
II-8	STORIA NATURALE	33
II-9	DIAGNOSI	34
II-9.1	<i>Esami di laboratorio</i>	34
II-9.1.a	Esami ematochimici di routine	34
II-9.1.b	Dosaggio del peptide natriuretico BNP o del suo precursore pro-BNP	35
II-9.2	<i>Elettrocardiogramma⁴⁴⁻⁴⁶</i>	35
II-9.3	<i>Radiografia del torace</i>	35
II-9.4	<i>Ecocardiogramma⁴⁷⁻⁵⁰</i>	35
II-9.5	<i>Valutazione della capacità di esercizio mediante Test Cardiopolmonare</i>	39
II-10	TERAPIA	42
II-10.1	<i>Terapia farmacologica^{60,61}</i>	42
II-10.2	<i>Device terapeutici non chirurgici^{77,78}</i>	42
II-10.2.a	CARDIAC RESINCRONIZATION THERAPY o pacing biventricolare.	42
II-10.3	<i>Altri possibili interventi:</i>	43
II-10.3.a	IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR (ICD)	43
II-10.3.b	Altri interventi	43
II-10.4	<i>Terapia della disfunzione diastolica</i>	44
CAPITOLO III		46

DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	46
III-1 EFFETTI FISIOLGICI DEL SONNO	46
III-2 REGOLAZIONE DELLA RESPIRAZIONE NEL SONNO	46
III-3 APNEE NEL SONNO – (SLEEP APNEA, SA)	47
III-3.1 <i>Sindrome delle apnee-ipopnee ostruttive nel sonno</i> ¹⁰³	51
III-3.1.a Caratteristiche essenziali	51
III-3.1.b Criteri diagnostici	51
III-3.1.b.i Apnea/ ipopnea ostruttiva	52
III-3.1.c Criteri di gravità	53
III-3.1.d Caratteristiche associate e fattori predisponenti ¹⁰⁶	54
III-3.1.e Prevalenza	55
III-3.2 <i>Apnee-ipopnee centrali nel sonno</i>	55
III-3.2.a Caratteristiche essenziali	55
III-3.2.b Criteri diagnostici	57
III-3.2.b.i Apnea / ipopnea centrale	57
III-3.2.c Criteri di gravità	58
III-3.2.d Caratteristiche associate e fattori predisponenti	58
III-3.2.d Prevalenza	58
III-3.2.e Le caratteristiche polisonnografiche	59
III-3.2.f Diagnosi differenziale	59
III-3.3 <i>Respiro di Cheyne-Stokes</i>	60
III-3.3.a Caratteristiche essenziali	60
III-3.3.b Criteri diagnostici	61
III-3.3.c Criteri di gravità	61
III-3.3.d Caratteristiche associate e fattori predisponenti	61
III-3.3.e Prevalenza	62
III-3.3.f Caratteristiche polisonnografiche	62
III-3.3.g Diagnosi differenziale	62
III-4 VALUTAZIONE CLINICO-DIAGNOSTICA DELLE SA	63
III-4.1 <i>Polisonnografia</i> ^{103,112}	63
III-4.3 <i>Epworth Sleepiness Scale (ESS)</i>	66
CAPITOLO IV	68
SCOMPENSO CARDIACO E DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	68
IV-1 EFFETTI MECCANICI, EMODINAMICI ED AUTONOMICI DELLE APNEE NOTTURNE	68
IV-1.1 <i>Pressione intratoracica negativa</i>	71
IV-1.2 <i>Disregolazione autonoma</i>	72
IV-1.3 <i>Stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale</i>	73
IV-1.4 <i>Attivazione piastrinica e ipercoagulabilità</i>	74
IV-1.5 <i>Disregolazione metabolica</i>	74
IV-2 RELAZIONE TRA SCOMPENSO CARDIACO E DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO	75
IV-3 PROGNOSI DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO IN TERAPIA PER APNEE NOTTURNE	78
IV-3.1 <i>Terapia farmacologica, ossigenoterapia e modifiche dello stile di vita</i>	79
IV-3.2 <i>Pressione positiva continua delle vie aeree</i>	79
IV-3.3 <i>Terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)</i>	83
CAPITOLO V	85
V-1 PRESENTAZIONE E OBIETTIVI DELLO STUDIO	85
V-2 STRUMENTI E METODI	87
V-2.1 <i>Selezione dei pazienti</i>	87
V-2.2 <i>Studio del sonno</i>	88
V-2.3 <i>Dati antropometrici, anamnesi, terapia in atto</i>	89
V-2.4 <i>Somministrazione di questionari</i>	90
V-2.5 <i>ECG</i>	90
V-2.6 <i>Esami ematochimici</i>	90
V-2.7 <i>Ecocardiogramma</i>	91

V-2.8	<i>Esami complementari opzionali</i>	91
V-3	METODI DI ANALISI STATISTICA	93
V-5	DISCUSSIONE	117
V-6	LIMITI	122
V-7	CONCLUSIONI	124

BIBLIOGRAFIA Bibliografia - I

Ringraziamenti

CAPITOLO I

Premessa

Lo scompenso cardiaco è una patologia relativamente comune, caratterizzata da elevati tassi di morbilità e mortalità¹.

I dati epidemiologici attualmente a disposizione impongono una riflessione sull'importanza socio-sanitaria di questa patologia ed un'attenzione particolare alle condizioni cliniche che ne influenzano negativamente l'andamento.

I risultati derivanti da grandi studi di popolazione mostrano come l'incidenza, variabile tra 1 e 2 casi per 1000 individui per anno¹⁻³, subisca un aumento esponenziale all'avanzare dell'età⁴. Allo stesso tempo è stata evidenziata una prevalenza in continua crescita, sia a causa dell'invecchiamento della popolazione che per effetto dell'aumento della sopravvivenza dei pazienti affetti da patologie cardiovascolari.

Negli ultimi anni la letteratura ha rivolto grande attenzione alla valutazione di specifici fattori che inducono instabilità nel paziente scompensato. Essi sono spesso causa di ripetute ospedalizzazioni con conseguente impatto negativo sulla qualità della vita del paziente e sui costi sanitari⁵.

Tra gli altri, il ruolo delle apnee notturne nel sonno, sia quale possibile fattore determinante nella progressione dello scompenso cardiaco, sia quale fattore causale di un quadro di insufficienza cardiorespiratoria, è stimolante argomento di studio sul quale si sono prodotti numerosi, talvolta contrastanti, lavori, soprattutto negli ultimi anni.

Alla luce di ciò, è stato disegnato lo **Studio ProMISeS, Progetto Multicentrico Italiano Sonno e Scompenso cardiaco**: uno studio osservazionale multicentrico di coorte volto ad indagare l'interrelazione esistente tra Apnee nel Sonno ed Insufficienza Cardiaca. Lo studio, iniziato nel 2008 e tutt'ora in corso, rappresenta in Italia il primo studio in tale contesto ed i risultati di una prima analisi sono stati recentemente oggetto di pubblicazione⁶.

CAPITOLO II

Scompenso Cardiaco

II-1 Definizione

Lo scompenso cardiaco è uno stato fisiopatologico in cui un'anomalia della struttura o della funzione cardiaca è responsabile dell'incapacità del cuore a trasportare ossigeno in un rapporto proporzionato alle necessità metaboliche dei tessuti, nonostante normali o aumentate pressioni di riempimento⁷.

Lo scompenso è una sindrome clinica in cui i pazienti presentano:

- Sintomi tipici di scompenso cardiaco: dispnea a riposo o da sforzo, facile affaticabilità, stanchezza, edemi declivi.
- Segni tipici di scompenso cardiaco: tachicardia, tachipnea, rantoli, versamento pleurico, turgore giugulare, edemi periferici, epatomegalia, ascite, cachessia.
- Evidenza clinica o strumentale di un'anomalia strutturale o funzionale del cuore: terzo tono, soffi cardiaci, anomalie ECG, aumento del peptide natriuretico, anomalie ecocardiografiche.

Secondo una visione olistica l'insufficienza cardiaca, condizione nel contesto della quale si generano episodi di scompenso del circolo, può essere definita come una sindrome clinica causata nella maggior parte dei casi da una cardiopatia e caratterizzata da un tipico quadro emodinamico, neuro-umorale e coinvolgente altri organi.

Poiché la condizione di insufficienza cardiaca (IC) può derivare da diverse eziologie ed evolvere in modi differenti, risulta opportuno classificare queste diverse forme in base alle caratteristiche fisiopatologiche, alla sintomatologia ed alla fase clinica del paziente al momento della presentazione. Inoltre, lo spettro dei processi biologici coinvolti nell'IC dipende dalla natura e dalla sequenza temporale delle alterazioni che portano alla presentazione clinica.

II-2.1 Scompenso cardiaco acuto e cronico

Lo scompenso cardiaco acuto è una sindrome multifattoriale ed eterogenea, caratterizzata da un rapido o graduale instaurarsi di segni e sintomi di insufficienza cardiaca che hanno come risultato un accesso ospedaliero urgente non pianificato. Questi sintomi si possono sviluppare in modo improvviso, in seguito ad un evento determinante come un'ischemia ventricolare acuta, una fibrillazione atriale di recente insorgenza, altre aritmie o ad una improvvisa perdita della funzione valvolare come ad esempio nella rottura di un muscolo papillare o di una corda tendinea oppure in modo più lento e progressivo a causa di un deterioramento del compenso per alterazioni complesse dei sistemi di omeostasi del paziente.

L'*insufficienza cardiaca cronica* si riferisce ad una condizione relativamente più stabile, ma comunque sintomatica. La maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco cronico si trovano in una condizione di insufficienza "compensata". I fattori specifici coinvolti nella conversione dallo stato compensato allo stato scompensato possono essere differenti in ogni singolo paziente e possono impiegare un tempo variabile da ore a giorni. La condizione di insufficienza cardiaca cronica comporta la presenza di sintomi quali astenia e dispnea da sforzo e segni neurologici dovuti ad una ipoperfusione tissutale. L'accumulo di liquidi che può verificarsi porta alla congestione polmonare ed all'edema periferico e, quindi, all'insufficienza cardiaca congestizia. Lo stato di scompenso cardiaco cronico comporta, nella sua naturale evoluzione, ripetuti episodi di scompenso acuto con progressivo deterioramento della funzione cardiaca.

II-2.2 Scompenso cardiaco sistolico e diastolico

In termini più contemporanei, è possibile caratterizzare i pazienti con insufficienza cardiaca valutando le anomalie strutturali del muscolo cardiaco con tecniche di imaging. La maggior parte degli studi clinici sullo scompenso utilizzano questa classificazione che evidenzia come l'insufficienza cardiaca possa essere causata prevalentemente da una alterata funzione di pompa o da un difetto di riempimento delle camere cardiache.

Nella disfunzione sistolica si osserva un ventricolo ampio, dilatato e spesso eccentricamente ipertrofico, il cui output è limitato a causa di una ridotta eiezione durante la sistole.

La disfunzione diastolica si riferisce, invece, ad un ventricolo ispessito, con cavità di ridotte dimensioni, in cui, ad essere limitato, è il riempimento a causa di alterazioni a carico della diastole (*vedi tabella 1*). Questo scompenso si può anche definire 'scompenso con Frazione di Eiezione (FE) conservata'.

Spesso la disfunzione sistolica e diastolica coesistono in pazienti con insufficienza cardiaca, in quanto la sistole, in particolare durante lo sforzo fisico, può influenzare direttamente la funzione diastolica. I sintomi sistemici sotto sforzo in questi pazienti possono non correlarsi con il grado di disfunzione ventricolare valutato a riposo.

Scompenso cardiaco sistolico	Scompenso cardiaco diastolico
Cuore ingrossato e dilatato, ipertrofia eccentrica	Piccola cavità ventricolare sinistra, ipertrofia concentrica
Pressione arteriosa normale o bassa	Ipertensione arteriosa
Ampio range di età, più comune nel sesso maschile	Più comune nelle donne anziane
Bassa frazione di eiezione (Scompenso con ridotta FE)	Frazione di eiezione normale o aumentata (Scompenso con FE conservata)
Ritmo di galoppo, terzo tono	Ritmo di galoppo, quarto tono
Compromissione sistolica e diastolica all'ecocardiogramma	Compromissione diastolica all'ecocardiogramma
Trattamento di provata efficacia	Non ancora disponibile un trattamento di documentata efficacia
Prognosi sfavorevole	Prognosi meno sfavorevole
Ruolo eziopatogenetico dell'ischemia miocardica in casi selezionati	Comune ruolo eziopatogenetico dell'ischemia miocardica

Tabella I – Caratteristiche dello scompenso cardiaco sistolico e diastolico.

II-2.3 Scompenso cardiaco destro e sinistro

Poiché entrambi i lati del cuore sono parte di un circuito in serie, a livello fisiologico non è possibile che un lato della circolazione possa pompare sangue in modo significativamente maggiore rispetto all'altro, per un qualsiasi periodo di tempo, in assenza di shunt, comunicazioni anomale o rigurgito.

Nella maggior parte delle situazioni, l'espressione "insufficienza cardiaca sinistra" è utilizzata clinicamente in riferimento a segni e sintomi di pressione elevata e di congestione a carico delle vene e dei capillari polmonari.

L'espressione "insufficienza cardiaca destra" si riferisce, di contro, a sintomi e segni di pressione elevata e congestione nelle vene e nei capillari sistemici ed è caratterizzata obiettivamente da turgore delle vene giugulari, congestione epatica e/o ascite ed edemi periferici. L'insufficienza cardiaca destra segue comunemente l'insufficienza cardiaca sinistra. La compromissione della funzione sistolica del ventricolo sinistro, infatti, provoca un sovraccarico emodinamico del ventricolo destro non solo per

l'incremento delle pressioni polmonari che aumentano la resistenza alla sua eiezione, ma anche attraverso il setto condiviso.

La presenza di edemi periferici è una condizione comune ad entrambe le forme, sia per fenomeni emodinamici, come nello scompenso destro, sia a causa di una alterata omeostasi della funzionalità renale da ipoperfusione, tipica dello scompenso sinistro, che comporta ritenzione di sodio e liquidi.

II-2.4 Scompenso cardiaco congestizio

La definizione di scompenso cardiaco congestizio vuole far risaltare le caratteristiche di congestione circolatoria, ovvero di ritenzione di liquidi, sia a livello centrale (polmonare, addominale) che periferica (arti inferiori e superiori), caratterizzata dalla presenza all'esame obiettivo di segni quali la distensione delle vene giugulari, presenza di rumori umidi polmonari, di edemi periferici ed ascite.

La condizione di scompenso congestizio è anche la forma più frequente di presentazione dei pazienti con insufficienza cronica riacutizzata.

II-3 Epidemiologia

L'insufficienza cardiaca ha una prevalenza del 2-3% in Europa, con un'incidenza che si duplica per ogni decennio dai 40 agli 80 anni, assestandosi al 6-10% negli over 65⁸.

Nell'età adulta l'incidenza relativa è più alta negli uomini, nei quali vi è una maggiore prevalenza di forme ad eziologia ischemica; le donne, tuttavia, costituiscono almeno il 50% dei pazienti, vista la loro maggiore aspettativa di vita.

Dati relativi al nostro paese riportano circa 3 milioni di soggetti affetti da scompenso cardiaco, con circa 87.000 nuovi casi ogni anno. La prevalenza in Italia si attesta a circa 1% della popolazione con 200.000 ricoveri ospedalieri ogni anno la cui degenza media è di circa 10 giorni. Si stima che oltre un terzo dei pazienti ospedalizzati necessitino di un ulteriore ricovero entro 12 mesi dalla prima dimissione⁹.

II-4 Prognosi

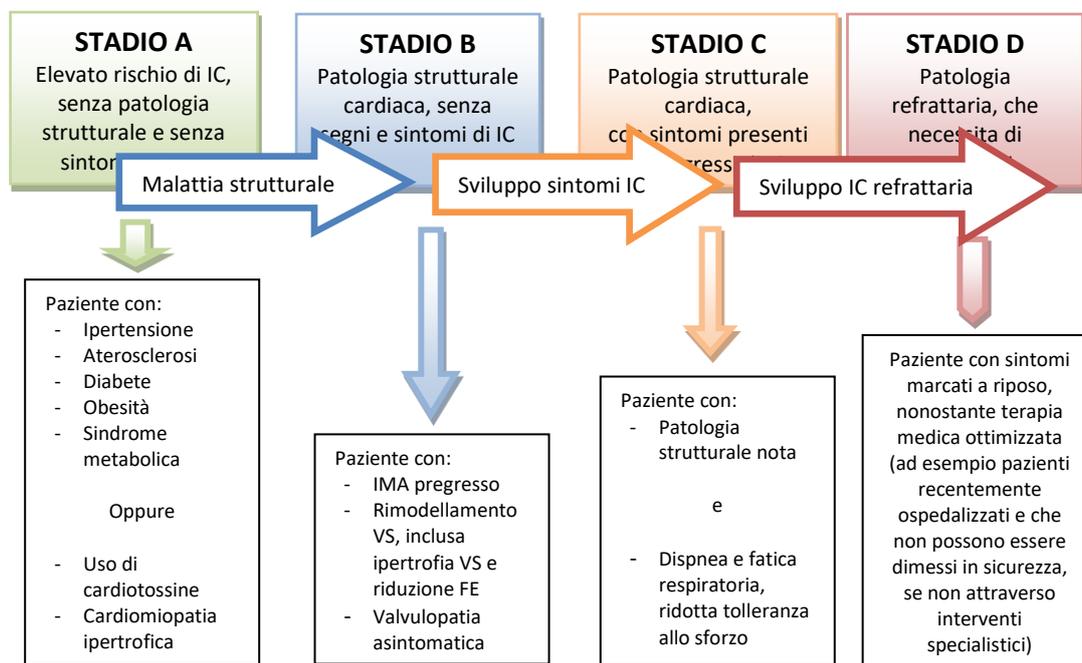
Lo stato di IC comporta una prognosi sfavorevole: il 30-40% dei pazienti muore entro un anno dalla diagnosi, il 50-60% dei pazienti muore entro 5 anni. I pazienti sintomatici solo in seguito ad attività moderata (classe NYHA II) presentano un tasso di mortalità annua del 5-10%; di contro i pazienti con malattia in fase avanzata e sintomi anche a riposo (NYHA IV) hanno un tasso di mortalità annuale molto più elevata, paragonata per molto tempo a quella di malattie neoplastiche. Grazie all'introduzione di nuovi farmaci e di terapie non convenzionali (come la resincronizzazione cardiaca, sistemi di assistenza ventricolare sinistra e infine il trapianto di cuore) si è osservato negli ultimi anni un aumento della sopravvivenza. Gli studi più recenti riportano una mortalità annua per i pazienti in classe avanzata del 30%, rispetto al 60-70% degli studi più datati¹⁰.

La classe funzionale costituisce un importante fattore prognostico predittivo¹¹⁻¹². La progressione dell'insufficienza cardiaca può essere descritta attraverso una classificazione in quattro stadi, che consentono una migliore gestione e terapia (*vedi figura 1*):

- A. Alto rischio per insorgenza di IC, in assenza di sintomatologia
- B. Evidenza di disfunzione cardiaca, in assenza di sintomatologia
- C. Cardiopatia strutturale, con sintomatologia presente o pregressa
- D. Insufficienza cardiaca refrattaria, che richiede interventi supplementari.

A rischio per insufficienza cardiaca

Insufficienza cardiaca



Terapia

- Obiettivi:**
- Trattare l'ipertensione
 - Incoraggiare la cessazione del fumo
 - Trattare le dislipidemie
 - Promuovere l'attività fisica
 - Scoraggiare abuso di alcool e droghe
 - Controllare la sindrome metabolica

Farmaci:
ACE-inibitori e sartani, appropriati per pazienti con patologia vascolare o diabete

Terapia

- Obiettivi:**
- Tutti quelli dello stadio A
- Farmaci:**
- ACE-inibitori e sartani, in pazienti selezionati
 - Beta-bloccanti in pazienti selezionati

Terapia

- Obiettivi:**
- Tutti quelli dello stadio A e B
 - Riduzione assunzione di sodio

Farmaci di routine:

- Diuretici
- ACE-inibitori e sartani
- Beta-bloccanti

Farmaci in pazienti selezionati:

- Spironolattone
- Digitale
- Idralazina/nitrati

Device in pazienti selezionati:

- BIV pacing
- ICD

Terapia

- Obiettivi:**
- Tutti quelli dello stadio A, B e C

Opzioni:

- Trattamento compassionevole/ casa di cura a lungo termine
- Misure straordinarie:
 - o Trapianto cardiaco
 - o Inotropi cronici
 - o Supporto meccanico permanente
 - o Chirurgia e farmaci sperimentali

Figura 1 – Stadi di sviluppo e progressione dell'IC con la relativa terapia. (Modificata da Writing Committee to Update the 2001- Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1116-43)

Ogni condizione che comporti un'alterazione della struttura o della funzione del ventricolo sinistro e/o di quello destro può predisporre il paziente a sviluppare insufficienza cardiaca.

Nei paesi industrializzati l'ipertensione arteriosa si riscontra nel 75% dei pazienti con insufficienza cardiaca. Essa rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare globale, sia per malattia coronarica (CAD: coronary artery disease), che per la stessa insufficienza cardiaca, configurandosi, in questo caso, come principale determinante eziopatologico. La malattia coronarica si riscontra nel 60-75% dei casi di IC. Per quanto riguarda l'eziologia valvolare, la degenerazione senile della valvola aortica rappresenta la causa più comune³⁻¹³. Altre condizioni, quali ad esempio il diabete mellito, interagiscono con le due precedenti patologie nell'aumentare il rischio di incidenza, così come gli altri fattori di rischio in comune con tutte le altre patologie cardiovascolari: sesso maschile, obesità, fumo di sigaretta, dislipidemia, inattività fisica e abuso di alcool.

Tutte le cardiomiopatie congenite ed acquisite sono potenzialmente in grado di degenerare in una condizione di insufficienza cardiaca, tra di queste, dal punto di vista numerico, sono degne di nota la cardiomiopatia restrittiva, la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiomiopatia dilatativa e la displasia aritmogena del ventricolo destro in quanto rappresentano forme di più comune riscontro e poiché spesso determinano precocemente un'IC. Tutte le miocarditi infettive, immuno-mediate e tossiche e le patologie infiltrative sono da considerare processi con possibile evoluzione verso lo scompenso cardiaco. Possono essere coinvolte anche alcune patologie endocrine come il feocromocitoma, l'ipocalcemia e l'ipofosfatemia ed alcune carenze nutrizionali, quali il deficit di selenio e di vitamine. Tra le condizioni iatrogene frequentemente insorge IC a seguito di terapia radiante a carico della regione mediastinica.

I fattori prima descritti possono essere catalogati sotto la comune etichetta di *danno miocardico*, ovvero condizioni in cui la funzione di pompa è inficiata da un danno primariamente a carico del muscolo cardiaco.

Un'altra categoria di eventi che può dare origine ad un'insufficienza cardiaca sono le condizioni di sovraccarico di pressione, dovute per la maggior parte dei casi a stenosi valvolari, coartazione aortica o ad ipertensione arteriosa sistemica o polmonare.

Per mantenere un corretto funzionamento cardiaco globale è necessario che la funzione sistolica e la funzione diastolica siano ottimali. Condizioni quali la pericardite, la miocardite, l'ipertrofia

ventricolare e le stenosi delle valvole atrioventricolari possono provocare una compromissione della funzione diastolica, con conseguente alterato rilasciamento ventricolare¹³⁻¹⁴.

Una categoria a sé stante è rappresentata dallo scompenso *ad alta gittata*, associato a condizioni che richiedono una gittata cardiaca persistentemente elevata, tanto da provocare una disfunzione ventricolare nel tentativo di mantenerla. Le condizioni associate comprendono l'anemia, la tireotossicosi, la gravidanza, la malattia di Paget in fase avanzata e le fistole artero-venose. Nella maggior parte di queste condizioni, a differenza di quelle citate fino ad ora, lo scompenso cardiaco è reversibile nel caso in cui venga risolta la condizione scatenante. La gittata cardiaca è, inoltre, elevata in diverse forme di cirrosi.

Tutti i disordini della conduzione, ed in particolare il blocco atrio-ventricolare, e le aritmie, sia in senso bradicardico che in senso tachicardico, possono determinare un peggioramento della funzione cardiaca, fino all'insufficienza.

Da ultimo, la pericardite costrittiva ed il versamento pericardico rappresentano possibili cause di insufficienza cardiaca.

Nel 20-30% le cause determinanti la patologia non sono note, si parla quindi di scompenso cardiaco ad eziologia idiopatica.

Nei paesi in via di sviluppo, sebbene negli ultimi anni stiano diventando predominanti i fattori patogenetici tipici del mondo occidentale, la malattia reumatica con coinvolgimento dell'apparato valvolare cardiaco, la malnutrizione, il beriberi e -in Sud America- la malattia di Chagas rappresentano ancora una causa importante di scompenso cardiaco, soprattutto nel giovane.

L'importanza della determinazione dei singoli fattori è rappresentata dalla possibilità di individuare i soggetti ad elevato rischio, nei quali la modificazione precoce dei suddetti fattori possa impedire, o almeno posticipare, l'insorgenza di un'insufficienza cardiaca¹⁵.

È interessante notare che, una volta sviluppata una riduzione della funzione cardiaca, la presenza di patologie rappresentanti fattori di rischio cardiovascolare convenzionali, quali ipertensione, obesità, e ipercolesterolemia, sembra essere associata ad una riduzione del rischio di morte. Questa paradossale osservazione viene comunemente definita "epidemiologia inversa"¹⁶, termine con il quale si intende una inversione della relazione lineare tra un dato fattore di rischio e l'insorgenza di eventi cardiovascolari, fenomeno ben consolidato nella popolazione generale, non esistente o addirittura invertito nei pazienti con scompenso cardiaco. La spiegazione di tale fenomeno potrebbe risiedere nella capacità dell'organismo di mantenere un adeguato stato di compenso cardiocircolatorio tale da permettere la coesistenza delle sopracitate patologie. Pertanto la compresenza di questi fattori di

rischio rappresenta quindi, paradossalmente, un indicatore di miglior prognosi nella storia naturale dell'IC.

II-6 Patogenesi

L'IC può essere intesa come una patologia progressiva che inizia con un evento scatenante (*index event*) in grado di produrre un calo della capacità di pompa del cuore.

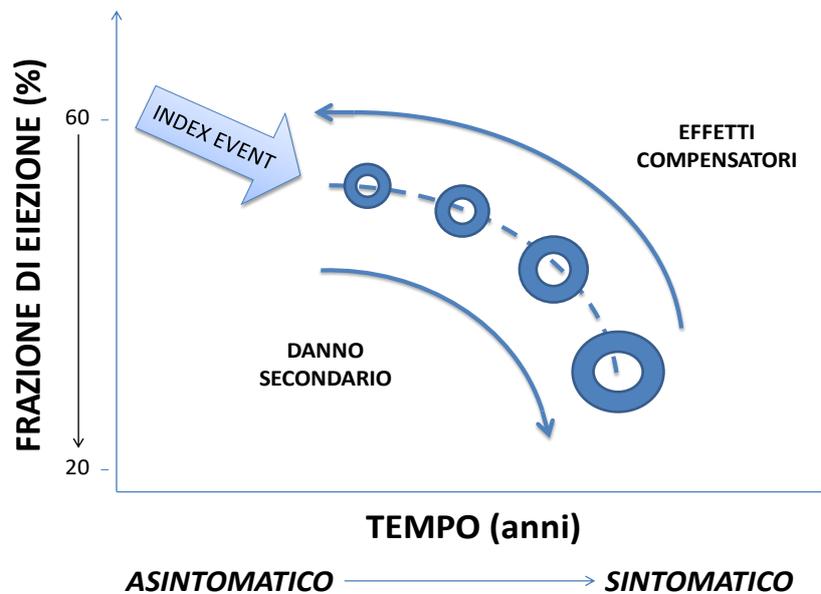


Figura 2- Patogenesi dell'Insufficienza Cardiaca. L'IC insorge in seguito ad un evento scatenante che produce un iniziale declino della capacità di pompa del cuore. (Modificata da Mann DL - Mechanisms and models in HF: A combinatorial approach. Circulation 1999; 100:99)

L'*index event*, come precedentemente descritto, può insorgere in modo acuto oppure in modo graduale e insidioso, come nelle condizioni di sovraccarico emodinamico di pressione o di volume od, infine, essere ereditario.

Spesso i pazienti rimangono inizialmente asintomatici o minimamente sintomatici e sviluppano i sintomi solo dopo un certo periodo di tempo, questo grazie all'instaurarsi, sin dalle fasi iniziali di malattia, di tutta una serie di meccanismi emodinamici e neuro-ormonali di compenso in grado di modulare la funzione del ventricolo sinistro in modo tale che la capacità funzionale del paziente sia conservata o solo minimamente depressa. Tuttavia, l'attivazione sostenuta di questi meccanismi conduce ad una serie di cambiamenti all'interno del miocardio, come ad esempio il rimodellamento ventricolare, che nel tempo configurano una transizione verso un peggioramento della funzione cardiaca e uno scompenso sintomatico.

La complessità dei meccanismi neuro-ormonali ed emodinamici coinvolti nello scompenso cardiaco, dalle prime fasi di malattia fino alla progressione agli stadi più avanzati di questa patologia, è da molti anni oggetto di studio e molti sono ancora i punti aperti. Ne verranno di seguito brevemente descritti alcuni che, nell'ambito del rapporto tra scompenso cardiaco e malattie del sonno, rivestono particolare importanza per le possibili interrelazioni tra le due patologie¹⁷.

II-6.1 Legge di Frank-Starling

A livello meccanico le cellule miocardiche seguono la legge di Frank-Starling, rispondendo all'aumento della distensione delle fibre muscolari (precarico, ovvero volume tele-diastolico ventricolare) con un aumento della contrattilità (che si riflette sulla gittata pulsatoria) fino alla distensione delle fibre alla loro lunghezza ottimale (vedi figura 4). Oltre questo limite, un ulteriore aumento del precarico, caratteristico della condizione di insufficienza cardiaca con aumento della volemia, determina una riduzione della gittata pulsatoria. Secondo la legge di Frank-Starling, infatti, la contrazione diviene meno efficiente se condotta a partire da fibre muscolari eccessivamente distese a causa dell'aumento di volume diastolico.

Una diminuita capacità contrattile causa un aumento della pressione venosa a monte e parallelamente una riduzione della gittata pulsatoria a valle della camera insufficiente.

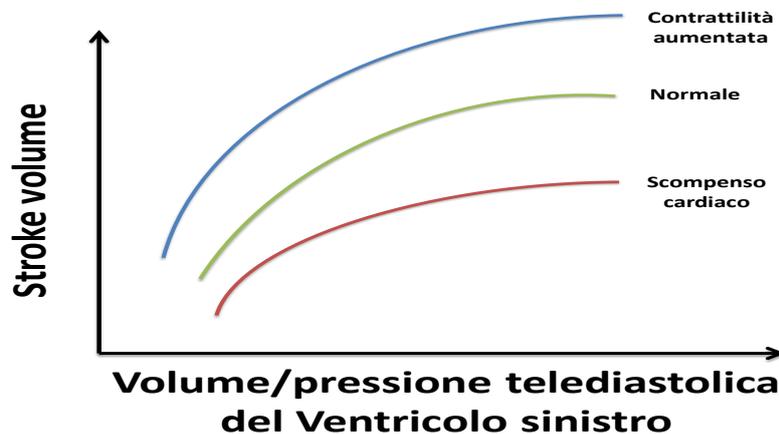


Figura 3 – Legge di Frank-Starling per il cuore. La contrattilità cardiaca dipende dallo stato di distensione delle fibre cardiache. Maggiore è la distensione iniziale, e quindi il Volume/Pressione telediastolica, migliore è la contrattilità. Questo è vero fino ad un limite, punto in cui la curva perde di pendenza. La curva verde si riferisce ad una condizione di normalità: la contrattilità cardiaca aumenta con l'aumentare del Volume / Pressione telediastolico, fino ad uno Stroke Volume massimo. La curva blu si riferisce a tutte le condizioni che generano un aumento di contrattilità, come la stimolazione simpatica. Si ottiene in questo modo un valore maggiore di Stroke Volume. La curva rossa rappresenta la condizione di scompenso cardiaco: le fibre miocardiche perdono forza e, all'aumentare della loro distensione, non generano un adatto Stroke Volume.

II-6.2 Meccanismi neuroendocrini

L'attivazione del sistema nervoso adrenergico e del sistema renina - angiotensina – aldosterone è responsabile del mantenimento della gittata cardiaca attraverso la ritenzione di acqua e sodio, la vasocostrizione arteriosa periferica e l'aumentata contrattilità.

Un gran numero di *neuro-ormoni*, quali ad esempio la noradrenalina (NA) e l'angiotensina II, vengono sintetizzati direttamente all'interno del miocardio; essi hanno quindi la possibilità di agire anche in maniera *autocrina e paracrina*, oltre che endocrina.

Con l'attivazione del *sistema arginina vasopressina (AVP)* viene indotta vasocostrizione, ritenzione idrica e aumento delle resistenze vascolari.

Il concetto unificante che deriva dal modello neuroormonale è che la sovraespressione di queste molecole, meccanismo di compenso in risposta ad una ipoperfusione tissutale, è in grado di contribuire nel tempo alla progressione della malattia, in virtù soprattutto di effetti deleteri (ritenzione di liquidi, aumento del lavoro miocardico ed aumento delle resistenze periferiche) che queste possono esercitare sul sistema cardio-circolatorio.

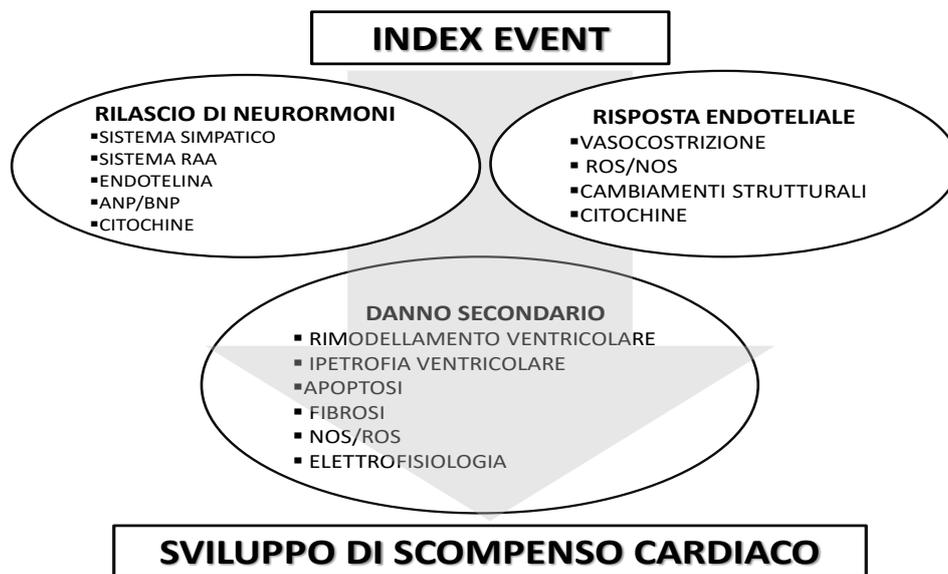


Figura 4 - Patogenesi dello Scompenso Cardiaco. In seguito all'iniziale declino della funzionalità cardiaca, vengono attivati una serie di meccanismi di compensazione, tra cui il sistema nervoso adrenergico, il sistema renina-angiotensina ed i sistemi di citochine. Nel breve periodo, questi sistemi sono in grado di ripristinare la funzione cardiovascolare con il risultato che il paziente rimane asintomatico. Tuttavia, con il tempo, l'attivazione costante di questi sistemi può portare ad un danno d'organo secondario all'interno del ventricolo, con rimodellamento ventricolare sinistro e conseguente scompenso cardiaco. Come risultato del rimodellamento ventricolare e del peggioramento dello scompenso cardiaco, i pazienti subiscono la transizione da IC asintomatica ad IC sintomatica. (Modificata da Kaye DM, Krum H - Drug discovery for heart failure: A new era or the end of the pipeline? Nat Rev Drug Discov 2007; 6:127).

II-6.2.a Attivazione del sistema nervoso simpatico^{18,19}

Nei pazienti con scompenso cardiaco si assiste ad un incremento del tono simpatico dovuto ad un globale aumento degli stimoli eccitatori diretti ai barocettori e ai meccanoettori simpatici e ad una diminuzione consensuale dei segnali inibitori.

Le prime conseguenze di questo fenomeno sono rappresentate dalla perdita della variabilità della frequenza cardiaca e l'aumento delle resistenze vascolari periferiche.

Come risultato dell'aumento del tono simpatico aumentano, di circa due-tre volte, i livelli circolanti di NA a riposo. Questo aumento si deve ad una combinazione tra maggior liberazione dalle terminazioni nervose adrenergiche e diminuita captazione a livello recettoriale. Il livello plasmatico di NA è un predittore di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco. La concentrazione miocardica di NA sembra, tuttavia, diminuire con il progredire della malattia, probabilmente per un fenomeno di esaurimento dovuto alla prolungata attivazione del sistema.

Le catecolamine interagiscono con i recettori di membrana adrenergici, avviando una serie di reazioni a cascata intracellulari mediate da secondi messaggeri; differenti tipologie di recettori sono localizzati sui diversi tessuti dell'organismo rendendo conto di diverse funzioni ed effetti fisiologici. L'attivazione dei recettori β_1 e β_2 adrenergici, principalmente presenti a livello cardiaco, comporta un aumento della frequenza cardiaca (azione cronotropa positiva) ed un aumento della contrattilità cardiaca (azione inotropica positiva), mentre a livello renale inducono attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con ritenzione idro-salina e risposta attenuata ai fattori natriuretici.

La stimolazione dei recettori α_1 adrenergici, presenti in prevalenza sulla muscolatura liscia dei piccoli vasi, comporta, invece, una redistribuzione del flusso ematico con vasocostrizione arteriolare periferica ed aumento del post-carico. I recettori α_2 sono presinaptici deputati alla regolazione della secrezione di neurotrasmettitori determinando un feedback negativo sulla produzione delle catecolamine stesse.

L'aumento dell'attività simpatica rappresenta quindi uno dei principali meccanismi fisiopatologici dell'insufficienza cardiaca in quanto nel tempo induce ipertrofia dei miociti, necrosi, apoptosi ed infine fibrosi del tessuto. Negli stessi meccanismi possono essere coinvolti i vasi periferici.

Una sovrastimolazione simpatica provoca, inoltre, un aumento della richiesta energetica del miocardio ed un possibile peggioramento dello stato ischemico, qualora esso fosse presente. Infine, l'incremento della frequenza cardiaca può fungere da trigger per tachiaritmie ventricolari che possono esitare in morte cardiaca improvvisa.

II-6.2.b *Sistema renina-angiotensina – aldosterone (sistema RAA)²⁰*

Nei soggetti con IC, il rene si trova ad essere, al tempo stesso, ipoperfuso a causa dell'insufficiente capacità di pompa cardiaca e sottoposto ad un'iperstimolazione simpatica con conseguente vasocostrizione delle arterie ed arteriole. L'attivazione del sistema RAA è relativamente tardiva nell'IC ed i suoi effetti si sommano a quelli del sistema simpatico.

Il sodio filtrato viene attivamente riassorbito per l'azione dell'aldosterone a livello del tubulo contorto distale e del dotto collettore; la ridotta quantità di sodio a livello della macula densa determina rilascio di renina dall'apparato juxtaglomerulare.

La renina è il fattore attivante della catena di conversione dell'angiotensinogeno in angiotensina I e quindi angiotensina II (*vedi figura 6*).

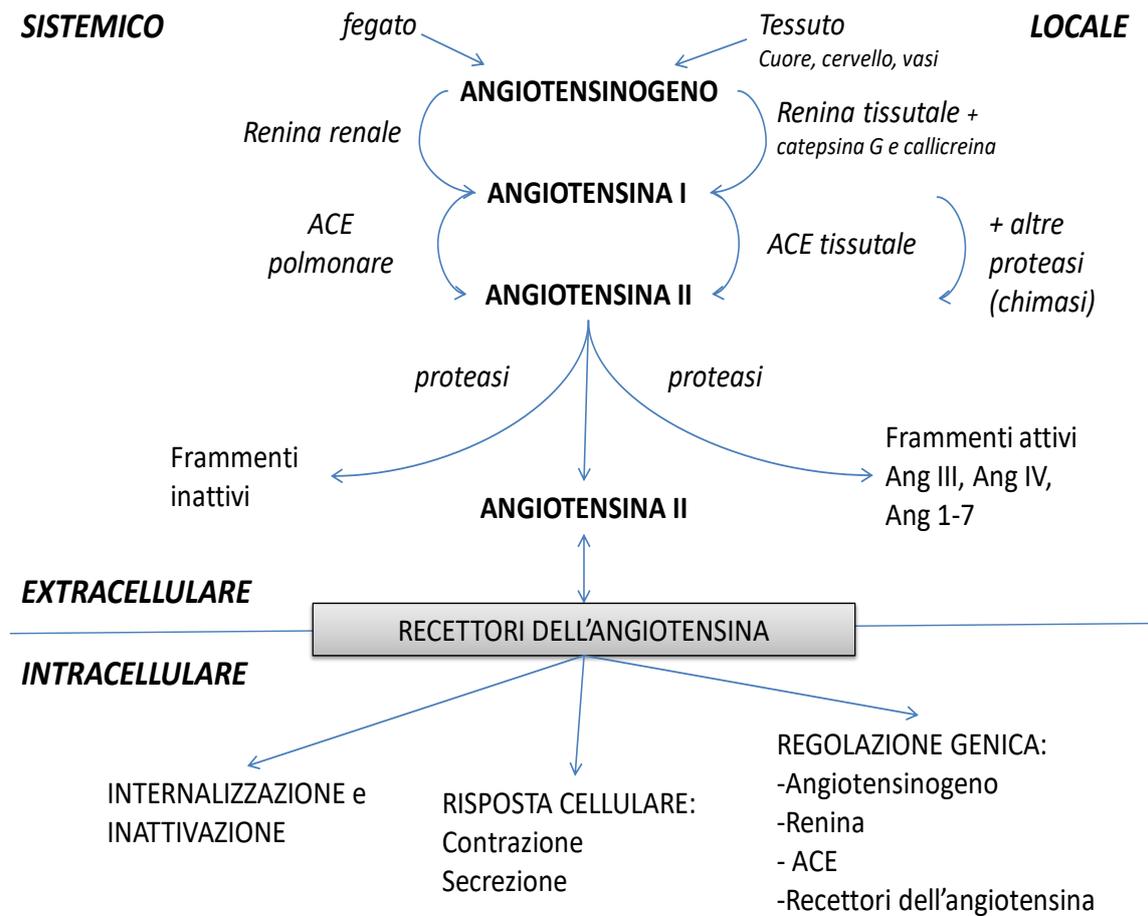


Figura 5 - Componenti sistemici e tissutali del sistema renina-angiotensina. (Modificata da Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, et al - Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists; Pharmacol Rev 1993; 45:205).

Il recettore dell'angiotensina predominante nel sistema vascolare è il *recettore AT1*, nel miocardio sono presenti entrambe le isoforme AT1 e AT2, sebbene la seconda sia predominante (rapporto 1:2).

Il recettore AT1 media la vasocostrizione, la crescita cellulare, la secrezione di aldosterone ed il rilascio di catecolamine; l'attivazione del recettore AT2, invece, porta a vasodilatazione, inibizione della crescita cellulare, natriuresi e rilascio di bradichinina.

Il recettore AT1 è inibito nei cuori insufficienti, mentre la densità del recettore AT2 resta invariata, con il risultato che il rapporto di AT1: AT2 diminuisce ulteriormente.

Il sistema RAA può interagire, inoltre, con il sistema simpatico aumentando il rilascio di NA dalle terminazioni nervose simpatiche e stimolando la zona glomerulare della corteccia surrenale a produrre aldosterone, ultima tappa di attivazione che fornisce supporto a breve termine alla circolazione favorendo il riassorbimento di sodio in cambio di potassio nei segmenti distali del nefrone. Il risultato finale è un aumento del volume sanguigno circolante.

La sovrapproduzione cronica di aldosterone provoca però effetti negativi sul sistema cardiovascolare a lungo termine, favorendo processi di ipertrofia e di fibrosi cardiaca e vascolare e contribuendo così alla riduzione della compliance vascolare e alla maggiore rigidità ventricolare. L'aldosterone, inoltre, può causare disfunzione endoteliale, disfunzione baro-recettoriale ed inibizione del reuptake di NA con possibilità di causare un peggioramento dell'IC.

Il meccanismo di azione dell'aldosterone nel sistema cardiovascolare sembra inoltre coinvolgere lo stress ossidativo con conseguente infiammazione nei tessuti bersaglio.

I meccanismi sopracitati rappresentano i target farmacologici cardine dell'attuale terapia dello scompenso cardiaco; farmaci quali beta-bloccanti, ACE-inibitori, diuretici ed antialdosteronici controbilanciano l'over-espressione di questi assi neuro-ormonali rallentando la progressione di malattia.

II-6.2.c ROS – Reactive Oxygen Species²¹

I radicali liberi dell'ossigeno, che aumentano nei tessuti ipoperfusi, influenzano i meccanismi di compenso stimolando l'ipertrofia dei miociti, la riespressione di programmi genici-fetali, l'apoptosi e modulando la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi del collagene. Possono inoltre stimolare la produzione di metalloproteinasi della matrice e la loro attivazione.

//-6.3 La controregolazione

Per compensare agli effetti deleteri dei neuro-ormoni vasocostrittori, vengono attivati anche alcuni sistemi neuro-ormonali controregolatori.

Nei soggetti con scompenso cardiaco si ritrovano elevati livelli di prostaglandine vasodilatatrici, inclusa la prostaglandina E2 (PGE2) e la prostaciclina (PGI2). Oltre ad essere un vasodilatatore, la PGE2 aumenta l'escrezione renale di sodio, modulando l'azione antidiuretica della vasopressina.

I peptidi natriuretici, incluso il peptide natriuretico atriale (ANP) e il peptide natriuretico brain-type (BNP), rappresentano uno dei più importanti sistemi controregolatori neuroormonali che si attivano nell'IC^{22,23}. In condizioni fisiologiche, ANP e BNP funzionano come ormoni natriuretici che vengono rilasciati in risposta ad un aumento dello stretch atriale o miocardico, spesso secondario ad un'eccessiva assunzione di sodio. Una volta rilasciati, questi peptidi cardiaci agiscono sul rene e sulla circolazione periferica per diminuire il volume che il cuore deve pompare, determinando un aumento dell'escrezione di sodio ed di acqua e un'inibizione del rilascio di renina ed aldosterone.

Nella cornice di attivazione del sistema RAA, il rilascio di ANP e BNP può rappresentare un importante meccanismo controregolatorio nel mantenimento dell'omeostasi di sodio e acqua.

Tuttavia, per ragioni che non sono del tutto chiare, gli effetti renali dei peptidi natriuretici sembrano affievolirsi con l'avanzare della patologia, lasciando gli effetti del sistema RAA senza opposizione. I motivi potenziali di questo ottundimento includono la bassa pressione di perfusione renale, la carenza relativa o le alterate forme molecolari dei peptidi natriuretici e la diminuzione dei livelli degli stessi. Oltre al loro ruolo biologico importante, i peptidi natriuretici forniscono importanti informazioni diagnostiche e prognostiche nell'IC²⁴ e vengono comunemente dosati nel paziente.

L'ossido nitrico è prodotto da NOS (NO sintetasi), che è presente nel cuore in 3 isoforme: NOS1: isoforma neuronale, NOS2: isoforma inducibile sotto stimolo delle citochine infiammatorie e NOS3: isoforma endoteliale.

In soggetti normali, l'NO rilasciato dalle cellule endoteliali media la vasodilatazione del sistema vascolare periferico e, attraverso un'azione cGMP-mediata, provoca il rilassamento della muscolatura liscia vascolare.

In pazienti con IC, invece, la dilatazione NO-mediata del sistema vascolare periferico è diminuita a causa della riduzione dell'espressione e dell'attività dell'isoforma NOS3²⁵.

Le azioni dell'ossido nitrico sul miocardio sono complesse ed includono sia effetti a breve termine, con alterazioni della funzionalità energetica cellulare, sia effetti più a lungo termine sulla struttura

miocardica partecipando al processo di rimodellamento. L'NO modula l'attività dei canali del calcio coinvolti nell'eccitazione-contrazione e partecipa anche alla respirazione mitocondriale, che alimenta lo stesso accoppiamento eccitazione-contrazione.

Tuttavia, con il peggioramento della patologia, la risposta vasodilatatrice endotelio-mediata viene progressivamente persa, con il risultato di una massiva vasocostrizione arteriosa periferica, emblematica dell'IC avanzata.

II-6.4 Alterazione neuromonale nei vasi periferici

Nei pazienti con scompenso, le complesse interazioni tra sistema nervoso autonomo e meccanismi autoregolatori tissutali tendono a preservare il circolo nei tessuti, maggiormente a livello degli organi nobili quali cervello e cuore a discapito della circolazione splancnica, renale, muscolare e cutanea. Il più importante stimolo alla redistribuzione di circolo nel paziente con insufficienza cardiaca è rappresentato dal sistema simpatico, sebbene numerose siano le molecole che interagiscono al mantenimento dell'omeostasi circolatoria.

L'endotelina è prodotta localmente dalle cellule endoteliali, ma può essere sintetizzata da numerosi tipi di cellule, come i miociti. La sua azione principale è vasocostrittrice, agendo su due tipi di recettore: i recettori ETA mediano vasocostrizione, proliferazione cellulare, ipertrofia patologica, fibrosi e aumentata contrattilità; i recettori ETB sono coinvolti nella clearance di ET e nel rilascio di NO e prostaciclina.

È stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche dell'endotelina sono correlate direttamente con la pressione arteriosa polmonare e con le resistenze vascolari polmonari²⁶.

Un'altra molecola che partecipa alla regolazione periferica è il Neuropeptide Y, un peptide vasocostrittore rilasciato insieme alla noradrenalina ed in grado di potenziarne l'effetto.

L'urotensina II è il più potente peptide cardiostimolatore mai identificato. Esso media il tono vascolare ed ha effetti inotropi a carico dell'atrio del ventricolo. Analogamente all'ET-1, l'urotensina II stimola l'attività trofica e mitogenica nelle cellule muscolari lisce vascolari, nei miociti e nei fibroblasti cardiaci²⁷.

I livelli circolanti di citochine proinfiammatorie, tra cui il fattore di necrosi tumorale TNF α , IL-6 e IL-1, sono aumentati nei pazienti con scompenso cardiaco e sono correlati ad una prognosi negativa. Viceversa, le concentrazioni plasmatiche di citochine anti-infiammatorie, come IL-10, sono ridotte nei pazienti con IC e sono diminuite in proporzione diretta con la severità della condizione cardiaca,

suggerendo come lo squilibrio tra espressione di citochine proinfiammatorie e antinfiammatorie possa contribuire alla progressione della stessa patologia²⁸⁻²⁹.

Il TNF- α nelle fasi finali dello scompenso è responsabile del quadro di cachessia.

II-6.5 Ipertrofia miocardica e rimodellamento ventricolare

Sebbene il modello neuro-ormonale sia in grado di spiegare molti aspetti della progressione della patologia, vi sono sempre più evidenze cliniche che suggeriscono come esso non sia sufficiente per delineare una visione completa del quadro.

La somministrazione di antagonisti neuroormonali è, infatti, in grado di stabilizzare l'IC, e in alcuni casi di invertire alcuni aspetti dello sviluppo della malattia; nella stragrande maggioranza dei pazienti, tuttavia, la patologia progredirà inesorabilmente, anche se ad una velocità più lenta.

Recentemente è stato suggerito che il processo di rimodellamento del VS sia direttamente correlato al deterioramento delle prestazioni cardiache e ad un decorso clinico meno favorevole nei soggetti in cui si verifica.

Il processo di rimodellamento ventricolare è influenzato da diverse condizioni: il meccanismo di eccitazione-contrazione, l'espressione genica delle catene fetali pesanti della miosina, la desensibilizzazione beta-adrenergica, l'ipertrofia cellulare e la miocitolisi. La perdita di miociti per necrosi, apoptosi e autofagia e alterazioni della matrice extracellulare con degradazione della stessa sono responsabili della fibrosi miocardica³⁰.

Tutte queste alterazioni microscopiche e cellulari conducono ad una modificazione della geometria e dell'architettura della camera ventricolare con dilatazione del VS, aumento della sfericità dello stesso e progressivo assottigliamento della parete. Esse, a loro volta, possono esitare in un'insufficienza della valvola mitrale^{31,32}.

Esistono due modelli patogenetici dell'ipertrofia cardiaca in risposta a sovraccarico emodinamico (*vedi figura 7*).

Nell'ipertrofia compensatoria da sovraccarico di pressione, come nei casi di stenosi aortica o ipertensione arteriosa sistemica, l'aumento dello stress sistolico di parete comporta l'aggiunta di sarcomeri in parallelo, un aumento dei miociti in sezione trasversale ed un aumento dell'ispessimento della parete ventricolare, senza dilatazione del lume³³. Questo modello di rimodellamento è stato definito *ipertrofia concentrica*.

Al contrario, nell'ipertrofia compensatoria da sovraccarico di volume, che si verifica nelle condizioni di insufficienza mitralica o aortica o nella genesi ischemica, l'aumento dello stress diastolico di parete porta ad un aumento della lunghezza dei miociti con l'aggiunta di sarcomeri in serie. Viene generata in tal modo una dilatazione maggiore del ventricolo sinistro. Questa tipologia di rimodellamento è stata indicata come ipertrofia eccentrica (così chiamata a causa della posizione del cuore nel torace) o fenotipo dilatato. Questi pazienti presentano classicamente un ventricolo dilatato, con o senza assottigliamento delle pareti.

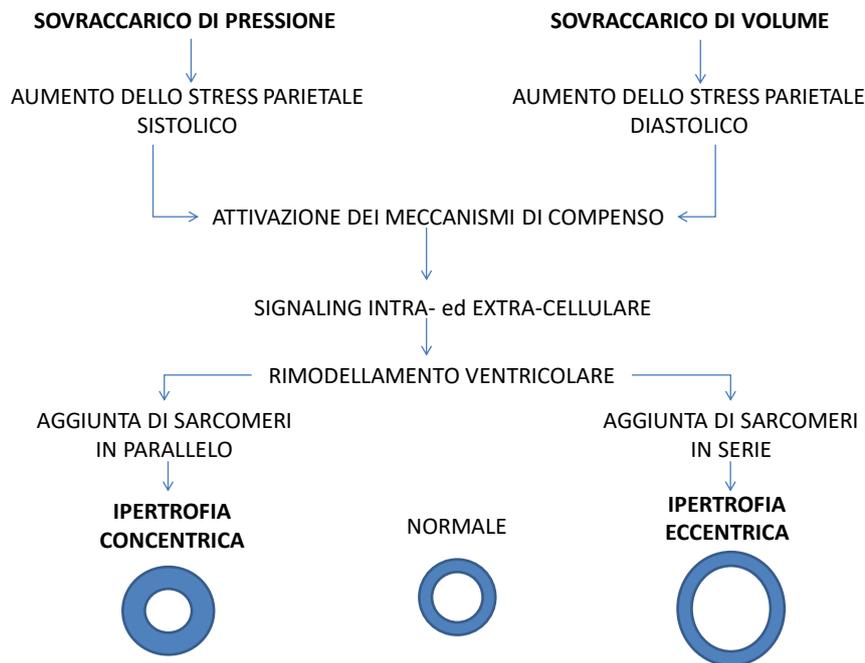


Figura 6 - Il pattern di rimodellamento cardiaco e cellulare che si verifica in risposta al sovraccarico emodinamico dipende dalla natura dello stimolo scatenante. (Modificata da Colucci WS [ed]: *Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*. 2nd ed. Philadelphia, Current Medicine, 1999, p 42)

L'elevata tensione tele-diastolica di parete causa uno stato di ipoperfusione del sub-endocardio, che può esitare in un peggioramento della funzione ventricolare e nell'aumento del rischio di ischemia miocardica. Questa condizione di ipoperfusione sub-endocardica è conseguente sia all'aumentato lavoro cardiaco che alle alterazioni del microcircolo coronarico.

Come in un circolo vizioso, l'ulteriore dilatazione delle camere cardiache determina un peggioramento della condizione di stress ossidativo ed una iperespressione dei geni attivati dallo stiramento ventricolare: angiotensina II, ET e TNF. Il risultato finale è quello di avviare le vie metaboliche che conducono all'ipertrofia cardiaca.

//-6.6

Disfunzione diastolica

Il rilasciamento miocardico è un processo ATP-dipendente. Esso è regolato dall'assorbimento di calcio citoplasmatico nel reticolo sarcoplasmatico da parte della Ca-adenosina trifosfatasi del reticolo sarcoplasmatico (SERCA2A) e dall'estrusione di calcio dalle pompe sarcolemmatiche.

Le elevate pressioni tele-diastoliche caratteristiche dell'insufficienza cardiaca possono essere dovute anche ad una riduzione della concentrazione dell'ATP, come avviene nell'ipoperfusione da ischemia cronica. La mancanza di ATP interferisce con i processi sopracitati e può portare al rallentamento nel rilasciamento miocardico. Altra possibile determinante è la riduzione della compliance ventricolare che può causare un ritardo nel riempimento del VS e un conseguente aumento della pressione tele-diastolica stessa.

Anche un aumento della frequenza cardiaca può contribuire ad un aumento delle pressioni di riempimento. L'elevata velocità di ciclaggio cardiaco accorcia, in modo eccessivo, il tempo di riempimento diastolico, soprattutto in un ventricolo non dilatabile. Le elevate pressioni di riempimento tele-diastoliche portano infine ad un aumento della pressione nei capillari polmonari, contribuendo alla sensazione di dispnea tipica della patologia.

II-6.7 Insufficienza mitralica

La disfunzione della valvola mitralica è di frequente riscontro nel paziente con scompenso cardiaco, non solo nelle forme primariamente di origine valvolare, ma anche nelle altre in un cui l'anatomia dell'apparato valvolare mitralico viene profondamente modificata con la progressione della dilatazione cardiaca. I muscoli papillari vengono, infatti, spinti lateralmente a causa della sfericità del ventricolo e dello sfiancamento dell'anulus valvolare. Il rigurgito mitralico si aggiunge alla riduzione del flusso eiettato, comportando un aumento del precarico ed una riduzione del postcarico emodinamico del ventricolo sinistro.

II-7 Sintomi

La gravità dello scompenso è correlata al grado di capacità funzionale del soggetto e la valutazione della stessa viene effettuata comunemente utilizzando la classificazione NYHA (New York Heart Association) sulla base del livello di attività fisica che determina la comparsa dei sintomi.

La classificazione NYHA correla bene con la prognosi e la sopravvivenza, ma non in maniera diretta con la FE (*vedi figura 8*).

L'insufficienza cardiaca si manifesta con uno spettro sintomatologico molto ampio che rende conto dei complessi meccanismi coinvolti dall'ipoperfusione. Di comune riscontro nei pazienti è l'alterazione della funzionalità renale, con anomalie della diuresi, e della funzionalità epatica, conseguente, nella maggior parte dei casi, ad uno stato congestione del parenchima. Si descrivono inoltre sintomi gastrointestinali, quali nausea e vomito, sintomi muscolari, astenia ed alterazioni della funzione cerebrale con perdita di memoria, confusione, ansietà, agitazione e sonnolenza.

[Continua a pagina 29]

C L A S S E	Presenza o meno di disturbi sotto sforzo: es. Dispnea e/o Angina pectoris o anche exhaustio, palpitazioni, ecc.	Esempi di sforzi	Consumo di METs* corrispondente <i>1MET (equivalente metabolico)=fabbisogno di 3,5 mldi ossigeno/kg/min</i>
0	(Assente nella presente classificazione non è prevista una classe per pazienti con cuore normale)		> 10
I	È possibile eseguire sforzi importanti <u>senza comparsa di disturbi</u> (sforzi fisici eccezionalmente gravosi possono determinare la comparsa di disturbi)	Sforzi possibili: -camminata veloce o corsa(8km/h) -camminata veloce in salita -salita di 8 gradini portando un peso di ca. 12 kg -sollevamento di un oggetto di ca. 40 kg -spalare la neve -bambini: ogni gioco	Circa 7-10
II	Comparsa di disturbi in occasione di <u>sforzi intensi</u> , non insoliti. (Nessuna comparsa di disturbi in caso di sforzi leggeri)	Comparsa di disturbi in occasione di: - passeggiate di ca. 4-5 km/h, - camminate in salita - rapporti sessuali - salita rapida di almeno di 5 gradini - lavori di giardinaggio - bambini: certi giochi (di squadra, staffetta)	Circa 5-6
III	Comparsa di disturbi già in occasione di <u>sforzi leggeri</u> : nessun disturbo a riposo	Comparsa di disturbi in occasione di: - rifare il letto - fare la doccia - vestirsi - salire lentamente le scale - salire le scale rapidamente, già dopo 5 gradini - lente passeggiate (3-4 km/h) in piano. - Da seguire con particolare attenzione i bambini: tutti i giochi provocano la comparsa di disturbi.	Circa 2-5
IV	<u>Sintomi a riposo</u> : non è consentito nessuno degli sforzi prima elencati	Comparsa di disturbi in occasione di: - conversazione (anche dopo brevi frasi) - alzarsi o dopo pochi passi - salire lentamente meno di 5 gradini - a riposo	≤ 2

Figura 7 – Classificazione NYHA (New York Heart Association)

Le alterazioni che caratterizzano maggiormente la patologia sono quelle della funzione respiratoria. Il sintomo più significativo è la dispnea, che ricorre inizialmente solo sotto sforzo e poi, con l'avanzare della patologia, si può presentare anche a riposo.

Spesso è causata dalla congestione polmonare conseguente all'accumulo di liquidi a livello interstiziale. Questo stato di imbibizione del parenchima polmonare provoca l'attivazione di recettori (J juxtacapillari) in grado di indurre uno stimolo per una respirazione rapida e superficiale. Altre determinanti della dispnea possono essere un facile affaticamento dei muscoli respiratori e del diaframma ed uno stato di ipoperfusione conseguente a bassa portata, anche in assenza di congestione polmonare, come, ad esempio, nello scompenso destro.

Altro sintomo respiratorio tipico è l'ortopnea, che si definisce come una dispnea che insorge con l'assunzione della posizione supina. È generalmente una manifestazione tardiva della patologia ed è causata dalla redistribuzione dei liquidi dalla circolazione splancnica e dalle estremità alla circolazione centrale, con aumento della pressione capillare polmonare. Spesso viene alleviata dalla posizione seduta, per motivi di redistribuzione dei fluidi, costringendo i pazienti a dormire sollevati con più cuscini.

È di frequente riscontro, inoltre, la dispnea parossistica notturna, che si manifesta con episodi improvvisi di grave dispnea e tosse durante il sonno, solitamente dopo 1-3 ore dall'addormentamento. A livello sintomatologico tosse e dispnea sono causati dall'aumento della pressione delle arterie bronchiali che porta a compressione delle vie aeree e aumento delle resistenze al flusso di aria. A differenza dell'ortopnea non viene alleviata dalla posizione seduta.

Altri sintomi possibili sono la tosse stizzosa specialmente notturna, sempre manifestazione del processo di congestione polmonare ed il cosiddetto asma cardiaco, strettamente associato alla dispnea parossistica notturna e caratterizzato da affanno secondario a broncospasmo.

Una problematica caratteristica dello scompenso cardiaco è il respiro di Cheyne-Stokes, un disturbo respiratorio centrale del sonno definito anche respirazione periodica o ciclica, molto comune nell'IC avanzata.

Da ultimo è possibile tracciare una correlazione tra scompenso cardiaco e *sindrome depressiva*; sintomi, controlli medici ravvicinati, ospedalizzazioni e l'assunzione di una corposa terapia farmacologica riducono la qualità della vita e spesso diventano causa di disturbi dell'umore. Lo studio di Almeida e colleghi³⁴ ha mostrato come, in un periodo di due anni di osservazione, i soggetti con scompenso cardiaco abbiano un'incidenza aumentata di sintomi di ansia e di depressione rispetto ai

controlli cardiologicamente sani. Questo aumento di vulnerabilità sembra essere associato non solo a fattori puramente emotivi, ma ad una relativa perdita di materia grigia nelle regioni del cervello importanti per la modulazione delle emozioni.

La depressione nei pazienti con scompenso cardiaco è associata ad un aumento del numero ricoveri, ad una riduzione dell'aderenza alla terapia e quindi a risultati più scarni in termini di miglioramento clinico. Si aggiungono l'aumento della mortalità e, non da ultimo, un notevole incremento della spesa economica³⁵⁻³⁶.

L'elevata prevalenza della sindrome depressiva tra i soggetti affetti da insufficienza cardiaca³⁷ ha indotto l'American Heart Association a consigliare l'esecuzione di screening validi ed affidabili per l'identificazione della depressione³⁸. Uno di questi è l'HADS³⁹ (vedi tabella 2), l'Hospital Anxiety and Depression Scale, ideata da Zigmund e Snaith nel 1983. L'HADS è un questionario auto-compilato progettato per valutare in breve tempo l'ansia e l'eventuale sintomatologia depressiva in pazienti non psichiatrici ricoverati in ospedale per un qualsiasi motivo. Si compone di 14 domande a risposta multipla, 7 riguardanti l'ansia e 7 la depressione: in particolare 5 di esse sono utilizzate per valutare l'anedonia e l'incapacità di trarre piacere dalle cose, tipica della sindrome depressiva. Le risposte dei pazienti si dispongono su una scala da 0 a 3, cosicché sia possibile calcolare un punteggio totale (0-21) e suddividere gli score in intervalli di interpretazione: normale (0-7), probabile presenza di un disturbo dell'umore (8-10) e suggestivo per la presenza di disturbi dell'umore (>11). È possibile anche differenziare la valutazione in due scale distinte per ansia e depressione, interpretando i punteggi di ogni scala in 4 differenti intervalli: normale (0-7), lieve (8-10), moderata (11-14) e grave (15-21).

In caso di analfabetismo o di visione disturbata visiva, oltre all'autocompilazione è possibile la somministrazione del questionario da parte di un operatore.

PATOLOGIA	DOMANDA	RISPOSTA	PUNTEGGIO
ANSIA	Mi sento agitato e teso	Quasi sempre	0
		Spesso	1
		Ogni tanto, a volte	2
		Mai	3
DEPRESSIONE	Le cose che un tempo mi piacevano, ora mi piacciono	Nello stesso modo	0
		Meno di prima	1
		Molto poco	2
		Niente affatto	3
ANSIA	Provo un sentimento di apprensione come se dovesse succedere qualcosa	Indiscutibilmente e in forma acuta	0
		Chiaramente ma in modo non troppo oppressivo	1
		In modo relativo e ciò non mi dà preoccupazione	2
		Niente affatto	3
DEPRESSIONE	Posso ridere ed accorgermi del lato comico delle cose	Come ho sempre fatto	0
		Un po' meno di un tempo	1
		Indubbiamente molto meno di un tempo	2
		Niente affatto	3
ANSIA	Dei pensieri preoccupanti mi attraversano la mente	Molto spesso	0
		Spesso	1
		A volte, non troppo spesso	2
		Solo ogni tanto	3
DEPRESSIONE	Mi sento di buon umore	Mai	0
		Non spesso	1
		Qualche volta	2
		Quasi sempre	3
ANSIA	Posso sedermi e rilassarmi	Senza difficoltà	0
		Usualmente	1
		Non spesso	2
DEPRESSIONE	Mi sento rallentato	Niente affatto	3
		Quasi sempre	0

		Molto spesso	1
		Qualche volta	2
		Niente affatto	3
ANSIA	Mi sento nervoso, come con un senso di tensione allo stomaco	Niente affatto	0
		Qualche volta	1
		Abbastanza spesso	2
		Molto spesso	3
DEPRESSIONE	Non mi curo più del mio aspetto fisico	Indubbiamente	0
		Non me ne curo abbastanza	1
		Forse me ne curo di meno	2
		Me ne curo quanto prima	3

Tabella 2 - Hospital anxiety and depression scale (HADS)

ANSIA	Mi sento irrequieto e incapace di stare fermo	In maniera acuta	0
		In maniera marcata	1
		Non particolarmente	2
		Niente affatto	3
DEPRESSIONE	Pregusto con piacere le cose	Come ho sempre fatto	0
		Un bel po' meno di un tempo	1
		Molto meno di un tempo	2
		Quasi per niente	3
ANSIA	Provo un sentimento improvviso di panico	Molto spesso	0
		Abbastanza spesso	1
		Non molto spesso	2
		Niente affatto	3
DEPRESSIONE	Traggo soddisfazione da un libro o da una trasmissione alla radio o alla TV	Spesso	0
		Qualche volta	1
		Non spesso	2
		Molto raramente	3

II-8 Storia naturale

Il decorso clinico dello scompenso cardiaco è caratterizzato da episodi multipli di congestione periferica e/o polmonare causati dall'aumento delle pressioni intravascolari e conseguente edema interstiziale. Questi meccanismi possono determinare, a livello toracico, un quadro di insufficienza respiratoria fino alla comparsa di edema polmonare acuto.

Il rimodellamento e la dilatazione cardiaca conseguente all'IC possono predisporre all'insorgenza sia di aritmie sopraventricolari, come la fibrillazione ed il flutter atriale, che di aritmie ventricolari maligne, che possono avere come conseguenza estrema la morte improvvisa.

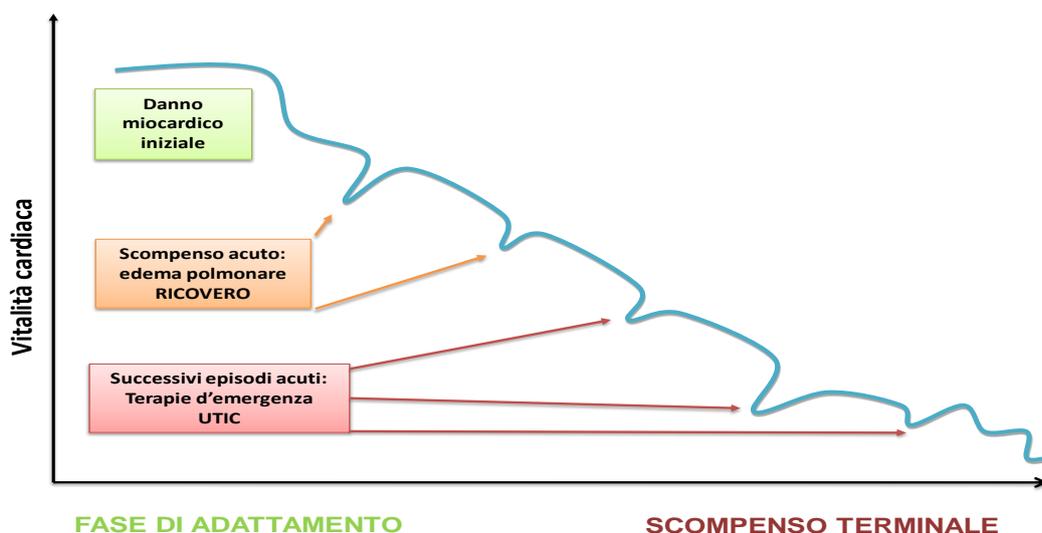


Figura 8 - Storia naturale dell'insufficienza cardiaca. Gli episodi acuti contribuiscono al peggioramento della malattia. (Modificato da Gheorghiade M. - *Am j cardiol.* 2005;96(suppl 6a):1-4g)

Un'altra frequente complicanza del decorso dello scompenso cardiaco è l'insufficienza renale. È dimostrato⁴⁰ che l'associazione IC – insufficienza renale (definita in termini più recenti “sindrome cardio-renale”) rappresenta un indicatore prognostico negativo determinante una ridotta aspettativa di vita. Rimane, tuttavia, ancora incerto se la disfunzione renale possa essere un semplice marker di peggioramento dello scompenso, oppure se possa rendersi in qualche modo responsabile dell'aggravamento della situazione cardiaca in quanto determinante un incremento della condizione di ritenzione di fluidi e quindi del quadro congestizio. Il peggioramento della funzione renale si può

collegare inoltre ad una diminuita risposta alla terapia diuretica ed agli ACE-inibitori e ad un maggior rischio di effetti collaterali della terapia digitalica. In una recente meta-analisi è stato sottolineato come la maggior parte dei pazienti con IC avessero quantomeno una lieve alterazione della funzione renale. Se comparati a soggetti con funzione renale nella norma, questi pazienti rappresentano una categoria ad elevato rischio di mortalità, con un aumento del RR del 50%⁴¹.

La riduzione della gittata cardiaca comporta quindi una situazione di ipoperfusione con conseguente ipossia periferica ed acidosi, coinvolgente tutti gli apparati dell'organismo, situazione che si può aggravare nello stadio terminale esitando in un quadro di multi-organ failure (MOF).

II-9 Diagnosi

La valutazione di un paziente con insufficienza cardiaca, in relazione alle numerose possibili cause eziologiche, alle comorbidità ed alle complicanze, va eseguita ricorrendo ad un ampio spettro di esami strumentali. Una migliore caratterizzazione dello stato e della severità della patologia può aiutare anche a definire un miglior approccio terapeutico.

II-9.1 Esami di laboratorio

II-9.1.a Esami ematochimici di routine

Esami ematici di routine quali l'emocromo, gli elettroliti, la funzione renale, la funzione epatica e l'analisi delle urine permettono di delinare lo status generale del paziente e il coinvolgimento secondario di alcuni degli apparati coinvolti nel processo di ipoperfusione tissutale, nonché di evidenziare eventuali cause eziologiche o precipitanti dello scompenso cardiaco.

L'emocromo permette una valutazione dello stato emoglobinico aiutando ad escludere l'anemia come causa eziologica di scompenso.

Nel soggetto scompensato è spesso presente un'alterazione della concentrazione degli elettroliti plasmatici, dovuta alla perdita dell'omeostasi idrica e salina e allo stato di congestione.

I livelli di azotemia e creatinemia permettono una valutazione dello stato di scompenso renale. Spesso è possibile rilevare anche un'alterazione della funzione del fegato, che va in tal caso monitorizzata attraverso il dosaggio degli enzimi di necrosi e degli indici di sintesi epatica. I livelli di Colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi permettono una valutazione dello stato endoteliale, la presenza ed il grado della dislipidemia come fattore di rischio cardiovascolare e, nel soggetto anziano o in fase avanzata di malattia, di valutare il quadro nutrizionale.

II-9.1.b Dosaggio del peptide natriuretico BNP o del suo precursore pro-BNP

Il BNP è un valido e precoce marker dello stiramento parietale del miocardio. È dotato di elevata sensibilità, ma di ridotta specificità: la negatività, infatti, esclude nella maggior parte dei casi la diagnosi di scompenso ed i suoi valori aumentano come conseguenza della maggior parte degli insulti cardiaci. Le altre condizioni che possono determinarne questo incremento plasmatico sono: embolia polmonare, ipertensione polmonare, aritmie, ischemia, ipertrofia, cirrosi epatica ed insufficienza renale^{42,43}. Ha valore prognostico, ma non diagnostico ed è molto utile nel follow-up della patologia, il suo dosaggio seriato consente di valutare nel tempo l'andamento della patologia nelle fasi cicliche di compenso/scompenso di circolo.

Altri marker cardiaci, come TnI o TnC, PCR, TNF e acido urico, possono essere aumentati in tutte le condizioni sopra considerate.

II-9.2 Elettrocardiogramma⁴⁴⁻⁴⁶

Non esistono segni specifici di scompenso, tuttavia è frequente il riscontro di segni di ipertrofia ventricolare, di sovraccarico emodinamico, di ingrandimento atriale, di anomalie della conduzione intraventricolare, di aritmie e di segni di pregressa necrosi. Un ECG normale esclude verosimilmente una disfunzione sistolica del VS, con una probabilità di errore minore al 2%.

II-9.3 Radiografia del torace

L'esecuzione di una RX del torace permette la valutazione delle dimensioni cardiache e del rapporto cardiotoracico, definito come diametro trasverso dell'ombra cardiaca / diametro del torace a livello dei seni costo frenici. In condizioni di normalità il rapporto cardiotoracico è inferiore a 0,5. Il rapporto si riscontra normalmente aumentato nello scompenso cardiaco a causa della dilatazione del cuore, che assume una caratteristica forma "a scarpa". Altra possibilità offerta dalla radiografia è la valutazione dello stato di congestione polmonare.

II-9.4 Ecocardiogramma⁴⁷⁻⁵⁰

L'esame ultrasonografico fornisce un quadro completo di informazioni morfologiche e funzionali del muscolo cardiaco. Esso permette una valutazione della funzione sistolica, della funzione diastolica, della struttura e funzione valvolare e delle pressioni polmonari.

Per quanto riguarda la valutazione della funzione sistolica, il parametro indicativo della contrattilità miocardica universalmente utilizzato in clinica è la frazione di eiezione del VS (FE VS), calcolata come:

$$FE = \frac{\text{stroke volume}(\text{volume telediastolico} - \text{volume telesistolico})}{\text{volume telediastolico}}$$

E' considerata normale una FE 50-75%.

I pazienti con scompenso cardiaco possono essere genericamente classificati in due gruppi: IC con FE ridotta⁵¹ (FE ≤35%), comunemente definita come scompenso sistolico ed IC con FE conservata^{52,53} (FE > 40-45%), comunemente definita scompenso diastolico.

Circa la metà dei pz che sviluppano IC presentano, almeno nelle fasi iniziali di malattia, una FE normale o preservata. La riduzione della frazione di eiezione è tanto maggiore quanto maggiore è la compromissione della contrattilità del VS.

I limiti della procedura di valutazione della frazione eiettiva sono legati alla normale funzione della valvola mitralica; la FE risulta falsamente aumentata nell'insufficienza mitralica a causa dell'eiezione di sangue in senso retrogrado nell'atrio sinistro.

Parametri utili ai fini della valutazione della funzione sistolica sono, inoltre, la ricerca di anomalie della cinesi valvolare e della cinesi parietale globale e regionale, il volume tele-diastolico e tele-sistolico, la velocità di outflow ventricolare e le dimensioni delle camere cardiache.

Per caratterizzare in modo più preciso le dimensioni delle camere cardiache e il grado di ipertrofia è possibile utilizzare la Risonanza Magnetica Nucleare Cardiaca, che rappresenta ad oggi, il gold standard per la determinazione della massa e del volume del ventricolo sinistro^{54,55}.

Con l'ecocardiografia è possibile anche la valutazione della funzione diastolica e delle anomalie di riempimento diastolico del VS tramite Doppler pulsato e tissutale⁴⁷ stadiando l'alterazione, solitamente, in tre gradi (lieve, moderata e severa) ed attraverso l'utilizzo di due parametri e del loro rapporto (onda A ed E):

a) Disfunzione diastolica lieve – anomalo rilasciamento

- Onda E, descrive la velocità del flusso proto-diastolico (early diastolic flow velocity) e si presenta ridotta.
- Onda A, descrive la contrazione atriale e si presenta aumentata
- E/A ratio < 1

b) Disfunzione diastolica moderata – pseudo normalizzazione dei valori

- Onda E, ritorna quasi ai valori normali, a causa di un aumento della pressione atriale sinistra proto-diastolica.
- E/A ratio 1-1,5

c) Disfunzione diastolica severa – alterato riempimento

- Onda E, estremamente aumentata a causa dell'elevata pressione atriale sinistra che determina un tempo di diastole molto breve (<115-150 ms)
- E/A ratio > 2

Altri parametri comunemente utilizzati in ecocardiografia ed utili per determinare il quadro funzionale sono:

- E= early mitralic inflow velocity
- E'= early diastolic myocardial velocities, misurata all'anulus mitralico.
 Normale se > 8cm/s settale, >10cm/s laterale, >9cm/s media misurato con la real-time pulsed TDI. Correla con l'IC se E' average è <9 cm/s.
- *E/E' ratio* rappresenta il rapporto tra i due precedenti e correla con la pressione di riempimento ventricolare sinistra. È aumentato se >15. Un E/E' di 8 predice una normale pressione tele-diastolica del ventricolo sinistro (LVEDP), cioè minore di 15 mmHg, mentre un rapporto aumentato, > 15, predice una LVEDP aumentata, >15 mmHg.
- *Il volume atriale sinistro indicizzato*
- *L'indice di massa ventricolare sinistra*

Attraverso l'ecocardiografia è possibile inoltre effettuare una valutazione della struttura e della funzione valvolare, identificando la presenza di eventuali insufficienze o stenosi^{56,57} (vedi tabella 3).

La valutazione della funzione ventricolare destra è effettuata tramite il parametro TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion), la velocità di picco del rigurgito tricuspidalico, la pressione sistolica dell'arteria polmonare (PAPs) e lo stato della vena cava, più o meno dilatata e non collassabile con gli atti respiratori. L'ultimo elemento valutabile è il pericardio, che può presentare versamento o calcificazioni.

MISURAZIONE	ANORMALITÀ RILEVATA	IMPLICAZIONI CLINICHE
Parametri correlati alla funzione sistolica		
FE ventricolo sinistro <i>Fractional shortening VS</i>	Ridotta (< 50%) Ridotta (< 25%)	Disfunzione sistolica globale del VS Disfunzione sistolica regionale del VS
Funzione regionale VS	Ipocinesia, Acinesia e Discinesia	Cardiomiopatia, miocardite, infarto/ischemia miocardica
Dimensioni tele-diastoliche VS	Aumentate (diametro ≥ 60 mm, > 32 mm/m ² , volume > 97 mL/m ²)	Verosimile IC da sovraccarico di volume
Dimensioni tele-sistoliche VS	Aumentate (diametro > 45 mm/> 25 mm/m ² , volume > 43 mL/m ²)	Verosimile IC da sovraccarico di volume
<i>Outflow tract velocity time integral VS</i>	Ridotta (>15 cm)	Riduzione dello stroke volume VS
Parametri correlati alla funzione diastolica		
E/A	Prima ridotta (< 1), poi pseudonormale (1-1,5), infine aumentata (> 2)	Indice del grado di disfunzione diastolica
E/E'	Aumentato (> 15)	Correla con elevate pressioni di riempimento ventricolare
Volume dell'Atrio Sx indicizzato	Aumentato (volume > 34 mL/m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentate pressioni di riempimento ventricolare (presenti o pregresse) • Malattia valvolare mitralica
Massa ventricolare indicizzata	Aumentata (> 95 g/m ² nelle donne e > 115 g/m ² negli uomini)	Ipertensione, Stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica
Parametri correlati alla funzione valvolare		
<u>Criteria per definire una stenosi valvolare severa</u>		
Area valvolare	<ul style="list-style-type: none"> • Stenosi aortica (< 1.0 cm²) • Stenosi mitralica (< 1.0 cm²) 	
Area valvolare indicizzata	<ul style="list-style-type: none"> • Stenosi aortica (< 0.6cm²/m² BSA) 	
Gradiente medio	<ul style="list-style-type: none"> • Stenosi aortica (> 40mmHg) • Stenosi mitralica (> 10mmHg) • Stenosi tricuspidalica (≥ 5mmHg) 	
Velocità massima di eiezione <i>Velocity ratio</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Stenosi aortica (> 4.0m/s) • Stenosi aortica (< 0.25) 	
<u>Criteria per definire un'insufficienza valvolare severa</u>		
QUALITATIVI		
<i>Morfologia valvolare</i>		
<i>Flusso rigurgitante colorato al Doppler</i>		
SEMIQUANTITATIVI		
<i>Spessore della vena contracta</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza aortica (> 6mm) • Insufficienza mitralica (≥ 7mm) • Insufficienza tricuspидale (≥ 7mm) 	
<i>Flusso venoso a monte</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza mitralica: flusso venoso polmonare retrogrado • Insufficienza tricuspидale: flusso venoso epatico retrogrado 	

<i>Inflow</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza mitralica: onda E dominante $\geq 1,5\text{m/s}$ • Insufficienza tricuspide: onde E dominante $\geq 1\text{m/s}$ 	
QUANTITATIVI		
<i>EROA (effective regurgitant orifice area)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza aortica ($\geq 30\text{mm}^2$) • Insufficienza mitralica ($\geq 40\text{mm}^2$ se primaria, $\geq 40\text{mm}^2$ se secondaria) • Insufficienza tricuspide ($\geq 40\text{mm}^2$) 	
<i>Area rigurgitante</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza aortica ($\geq 60\text{ml/batt}$) • Insufficienza mitralica ($\geq 60\text{ml/batt}$ se primaria, $\geq 30\text{ml/batt}$ se secondaria) • Insufficienza tricuspide ($\geq 45\text{ml/batt}$) 	
<i>Allargamento delle camere e dei vasi a monte</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza aortica: VS • Insufficienza mitralica VS + Atrio Sx • Insufficienza tricuspide VD, atrio Dx e vena cava 	
Altri parametri		
TAPSE (<i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>)	Ridotta (TAPSE $< 16\text{mm}$)	Disfunzione sistolica ventricolare destra
Velocità di picco del rigurgito tricuspide (<i>Tricuspid regurgitation peak velocity</i>)	Aumentata ($> 3.4\text{m/s}$)	Aumento della pressione sistolica del VD
Pressione arteriosa sistolica arteria polmonare (PAPs)	Aumentata ($> 50\text{mmHg}$)	Verosimile ipertensione polmonare
Vena cava inferiore	Dilatata, non collassabile con gli atti respiratori	Aumento della pressione atriale destra, disfunzione VD, sovraccarico di volume, possibile ipertensione polmonare
Pericardio	Versamento, emopericardio, calcificazioni	Considerare: tamponamento, cancro, malattie sistemiche, pericarditi acute e croniche, pericardite costrittiva

Tabella 3 – Parametri ecocardiografici utilizzati per la valutazione del paziente con scompenso cardiaco. (Modificata da ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012- European Heart Journal (2012) 33, 1787–1847)

II-9.5 Valutazione della capacità di esercizio mediante Test Cardiopolmonare

Il test da sforzo cardiopolmonare⁵⁸ (o *Cardio-Pulmonary Exercise Test*, CPET) è una metodica relativamente non invasiva che fornisce una valutazione delle risposte integrate dell'apparato respiratorio, cardiovascolare e muscolo-scheletrico attraverso lo studio dello scambio dei gas. Le moderne apparecchiature per il test da sforzo cardiopolmonare permettono un'analisi dello scambio dei gas a riposo, durante l'esercizio e durante la fase di recupero. Forniscono, inoltre, una misurazione respiro per respiro del consumo di O_2 (VO_2), della produzione di CO_2 (VCO_2) e della ventilazione (VE). Queste informazioni vengono integrate con le variabili standard misurate durante un test da sforzo: frequenza cardiaca, pressione arteriosa, livello di lavoro (work rate), modifiche

elettrocardiografiche e sintomi, provvedendo a una completa valutazione della tolleranza allo sforzo e delle risposte all'esercizio.

La capacità di effettuare uno sforzo fisico è correlata alla capacità del sistema cardiovascolare di fornire O₂ ai muscoli e del sistema respiratorio di liberare il sangue dalla CO₂. Il sistema cardiovascolare e quello polmonare agiscono insieme per compiere queste funzioni di distribuzione e rimozione. I processi principali alla base di ciò sono la ventilazione polmonare, la diffusione polmonare, il trasporto di O₂ e CO₂ nel sangue e lo scambio dei gas a livello dei capillari del muscolo.

L'intolleranza all'esercizio può essere definita come incapacità a compiere con successo un determinato esercizio fisico. Il CPET dovrebbe essere considerato il *gold standard* nella valutazione della tolleranza all'esercizio fornendo una valutazione globale delle risposte integrate all'esercizio associate all'apparato respiratorio, cardiovascolare, emopoietico, neuropsicologico e del sistema muscolo-scheletrico.

Il suo utilizzo è indicato per valutare la tolleranza all'esercizio non diagnosticata in altri modi, per studiare i sintomi correlati allo sforzo, per dare una determinazione oggettiva del danno e della capacità funzionale del soggetto.

Non rappresenta un test di routine, ma è indicativo della classe funzionale ed utile per determinare la necessità di trapianto.

Le controindicazioni al test si suddividono in assolute e relative; tra le prime si ricordano sindromi coronariche acute, le aritmie con compromissione della stabilità emodinamica, la sincope, la stenosi aortica severa, l'edema polmonare acuto, l'insufficienza respiratoria e le condizioni di scarsa saturazione periferica dell'ossigeno. Tra le controindicazioni relative vi sono le stenosi dell'arteria coronaria sinistra, le stenosi valvolari moderate, l'ipertensione arteriosa severa (>200/120 mmHg), le tachi- e le bradi-aritmie, la cardiomiopatia ipertrofica, i blocchi atrioventricolari avanzati, le anomalie elettrolitiche e le problematiche ortopediche che possono compromettere la capacità di esercizio.

Tra le misurazioni ottenibili con il test cardiopolmonare vi è il consumo di ossigeno, che rappresenta l'indice che meglio correla con la capacità aerobica. E' definito secondo l'equazione di Fick come il prodotto tra la gittata cardiaca (a sua volta risultato del prodotto tra frequenza cardiaca e gittata pulsatoria) e la differenza artero-venosa di ossigeno:

$$VO_2 = (FC \times GP) \times [C_{(a-v)}O_2]$$

Il consumo di O₂ durante esercizio è direttamente proporzionale all'intensità del lavoro (watt). La pendenza della curva che mette in relazione la VO₂ ed il lavoro è pressoché costante nelle persone

sane (10 ml/min/watt): l'efficienza del lavoro è quindi fissa e non dipende dall'allenamento, dal sesso o dall'età ma dal peso corporeo del soggetto.

E' possibile calcolare il VO_2 predetto tramite la seguente formula:

$$VO_2 = 5,8 \times \text{peso (Kg)} + 151 + 10,1 \times \text{Watt}$$

Per sforzi al di sopra dello stato di riposo non si ha un valore costante di VO_2 ma esso continua ad aumentare. Esiste per ciascuno un limite massimo di utilizzazione dell' O_2 determinato dalla massima gittata cardiaca, dal contenuto di O_2 nel sangue, dalla distribuzione della gittata cardiaca alla muscolatura e dalla capacità muscolare di utilizzare l'ossigeno.

Durante un esercizio incrementale, generalmente i soggetti non sono in grado di sostenere a lungo lo sforzo fisico. Si assiste quindi ad un arresto della crescita della VO_2 sulla curva: il massimo livello raggiunto rappresenta la VO_2 di picco.

La VO_2 al picco normalizzata per il peso (VO_2/kg : ml/min/Kg) è il parametro utilizzato per definire la capacità all'esercizio del soggetto. Nel soggetto sano è pari circa a 35-40 ml/min/kg.

Il test cardiopolmonare nel paziente scompensato detiene un elevato *valore prognostico*: un picco di assorbimento della $VO_2 < 14 \text{ ml/Kg per minuto}$ è associato a prognosi sfavorevole. Questi pazienti mostrano, infatti, tassi di sopravvivenza più elevati se sottoposti a trapianto cardiaco, rispetto che al trattamento con terapia farmacologica⁵⁹.

II-10 Terapia

II-10.1 Terapia farmacologica^{60,61}

La terapia farmacologica si basa sull'associazione di farmaci che si sono dimostrati in grado di migliorare la sintomatologia e la capacità di esercizio, di ridurre il rischio di ospedalizzazione e di migliorare la sopravvivenza.

La terapia ottimizzata, secondo le Linee Guida⁶², (*vedi figura 10*) dovrebbe essere costituita da:

- Diuretico dell'ansa
- Ace-inibitore o antagonista del recettore dell'angiotensina I (sartano)⁶³⁻⁶⁷
- Beta-bloccante⁶⁸⁻⁷¹
- Antagonista dell'aldosterone⁷²

Altri farmaci da associare possono essere:

- Ivabradina⁷³
- Digossina^{74,75}
- Idralazina-isosorbide dinitrato
- PUFAs (acidi grassi polinsaturi Omega-3)⁷⁶

II-10.2 Device terapeutici non chirurgici^{77,78}

II-10.2.a *CARDIAC RESINCRONIZATION THERAPY o pacing biventricolare.*

L'obiettivo della resincronizzazione cardiaca è quello di migliorare il coordinamento della contrazione ventricolare, stimolando entrambi i ventricoli a contrarsi contemporaneamente. In questo modo si ottiene anche una riduzione della severità dell'insufficienza mitralica⁷⁹⁻⁸².

La CRT è sicuramente di beneficio per pz con sintomi moderati (NYHA II) o con sintomi più severi (NYHA III). Non vi sono dubbi che tutti i pazienti con aspettativa di vita >1 anno, RS, FE ≤ 30%, QRS ≥ 150ms ed ECG con BBS, indipendentemente dal grado di severità dei sintomi, debbano ricevere la CRT. Vi è meno consenso in merito a pazienti con BBD, ritardo di conduzione intraventricolare o FA. Un'altra area di dubbio riguarda i pazienti con IC con FE ridotta, senza indicazione per CRT che necessitano di un PM convenzionale. La possibilità che pazienti con QRS < 120ms con una 'dissincronia meccanica' rilevabile all'imaging possano beneficiare di una terapia CRT, rimane

un'area di interesse⁸³, sebbene oggi la valutazione della dissincronia mediante tecniche di imaging non rappresentano un criterio maggiore per l'indicazione alla stimolazione biventricolare.

Tutti i trial che hanno valutato l'impianto di un dispositivo CRT in pazienti corrispondenti ai criteri precedentemente descritti hanno mostrato una riduzione del rischio di morte o di ospedalizzazione e i benefici sono addizionali a quelli della terapia medica ottimizzata^{84,85}. In alcuni studi, tuttavia, è sembrato che pazienti con segni elettrografici di BBS beneficiassero maggiormente della CRT di quelli con BBD. L'indicazione alla CRT in pazienti con NYHA II è confermata, quindi, solamente per quelli con QRS >150ms oppure >130ms e BBS.

II-10.3 Altri possibili interventi:

II-10.3.a *IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATOR (ICD)*

Un'importante obiettivo nella terapia dell'IC è quello di prevenire la morte improvvisa per eventi aritmici. Si stima infatti che circa la metà dei decessi, soprattutto nei pazienti con sintomatologia moderata, sia improvvisa e relata a tachiaritmie ventricolari, bradiaritmie o asistolia⁸⁶.

Gli agenti farmacologici utilizzati riducono il rischio, ma non lo azzerano; i farmaci antiaritmici a volte possono addirittura aumentarlo^{87,88}. Inoltre i farmaci antiaritmici, per effetti collaterali o intolleranza, in alcuni pazienti non possono essere utilizzati.

In prevenzione secondaria l'impianto di un ICD è raccomandato nei pazienti in buono stato funzionale, con aritmie ventricolari che causano instabilità emodinamica e con aspettativa di vita maggiore di un anno⁸⁹.

In prevenzione primaria l'utilizzo di ICD è indicato in pazienti in buono stato funzionale, NYHA II-III con FE <35% dopo almeno 3 mesi di terapia farmacologica ottimizzata ed aspettativa di vita maggiore di un anno.

L'ICD non è indicato in pazienti NYHA IV con sintomi severi o farmaco resistenti.

La funzione di ICD può essere associata a quella di PM classici mono-bicamerale o a bi ventricolari.

II-10.3.b *Altri interventi*

Altri interventi utili nel paziente con insufficienza cardiaca comprendono quelli volti ad ottenere, nei pazienti con documentate lesioni ischemiche del miocardio non precedentemente trattate⁹⁰, una rivascolarizzazione coronarica, sia per via percutanea che per via chirurgica.

I *ventricular assist device* sono indicati in tutti quei pazienti in uno stadio terminale di scompenso cardiaco non eleggibile per il trapianto cardiaco. I nuovi device a flusso continuo sono significativamente migliori rispetto a quelli a flusso pulsatile, essendo correlati ad un tasso di sanguinamenti, complicanze infettive e trombotiche di molto inferiore rispetto ai precedenti⁹¹⁻⁹³.

La *denervazione renale* è una procedura che provoca un'interruzione della trasmissione nervosa delle fibre del sistema simpatico. Viene effettuata bilateralmente a livello delle arterie renali. È stata finora utilizzata soprattutto nei pazienti con ipertensione arteriosa resistente, ma emergono recenti evidenze di un razionale anche nel paziente con scompenso cardiaco. È noto infatti che, in molti casi, la condizione di iperattivazione del sistema simpatico è causa di un peggioramento delle condizioni cliniche del paziente: a parità di deficit funzionale, una concentrazione basale di catecolamine più elevata è correlata con una prognosi peggiore^{18,19}.

Il *trapianto cardiaco* rappresenta l'ultima soluzione in pazienti con scompenso cardiaco refrattario^{94,95} ed è limitato solo a soggetti in III - IV classe NYHA in terapia medica ottimizzata con una aspettativa di vita ad 1 anno senza trapianto < 75%.

II-10.4 Terapia della disfunzione diastolica

Nessun trattamento si è dimostrato convincente nel ridurre mortalità e morbilità nel paziente con IC da disfunzione diastolica⁹⁶.

I diuretici sono utilizzati per diminuire la ritenzione di sodio e acqua, migliorare la sintomatologia dispnoica e l'edema come nell'IC con ridotta FE. È inoltre importante il trattamento dell'ipertensione, dell'ischemia miocardica ed il controllo della frequenza ventricolare nei pazienti con FA.

Due piccoli studi hanno mostrato che il verapamil, un calcio antagonista, può essere in grado di migliorare la capacità di esercizio e la sintomatologia e può essere utilizzato nei pazienti con FA per migliorare il controllo della frequenza ventricolare^{97,98}.

Tutti i farmaci da evitare nelle IC sistolica sono da evitare anche nell'IC diastolica, con la sola eccezione dei calcio-antagonisti.

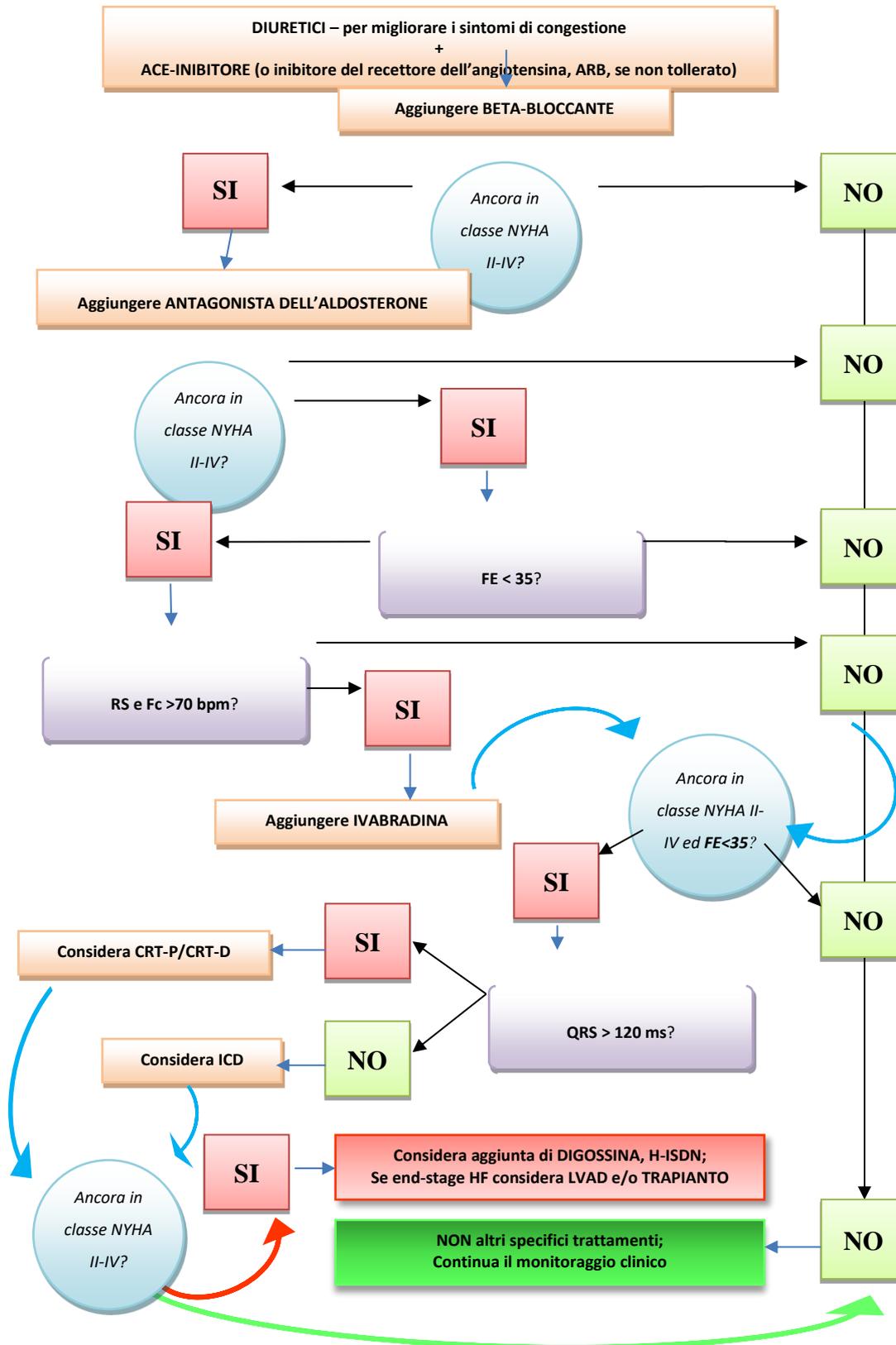


Figura 9 – Algoritmo della terapia dell'IC. (Modificata da ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012- European Heart Journal 2012)

CAPITOLO III

Disturbi respiratori nel sonno

III-1 Effetti fisiologici del sonno

Il sonno normale è distinto in due fasi: il sonno REM (rapid eye movements) e il sonno non-REM (NREM):

- Il *sonno NREM* costituisce approssimativamente l'85% del tempo totale di sonno ed è caratterizzato da un progressivo "stato di quiescenza" che coincide con un progressivo rallentamento dell'attività elettrica cerebrale e di tutti i processi dell'organismo.

Si assiste, infatti, ad una riduzione dei processi metabolici, dell'attività del sistema nervoso simpatico, della frequenza e della gittata cardiaca nonché delle resistenze periferiche. Parallelamente è possibile descrivere un incremento dell'attività vagale e della sensibilità del riflesso barocettoriale⁹⁹⁻¹⁰².

- Il *sonno REM* è caratterizzato da movimenti oculari rapidi tipici di questo stadio del sonno. In questa fase vi è un aumento dell'attività elettrica cerebrale, associata a variazioni fasiche della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

Un aspetto fisiologico importante è la coordinazione della respirazione al passaggio dalla veglia al sonno: il controllo passa da una regolazione combinata, volontaria e automatica, ad una regolazione puramente automatica. Il risultato è una respirazione lenta e più regolare durante il sonno NREM rispetto a quella della veglia, fatto che di per sé contribuisce al controllo notturno della pressione arteriosa e della frequenza.

I disturbi respiratori nel sonno (*sleep related breathing disorders, SRBD*) sono patologie in costante aumento che possono significativamente alterare gli effetti positivi e vitali che il sonno ha nei confronti sia del sistema cardiovascolare che nervoso. Tra questi disturbi si ricordano: le apnee nel sonno, il respiro di Cheyne-Stokes e la sindrome da ipoventilazione correlata all'obesità¹⁰³.

III-2 Regolazione della respirazione nel sonno

All'interno del polmone, anche al termine dell'espiazione, è sempre presente un volume d'aria residua che permane costantemente a contatto con il sangue che fluisce nei capillari polmonari e che continuamente assume ossigeno (O₂) e cede anidride carbonica (CO₂). La ventilazione del volume

residuo intrapolmonare ha lo scopo di mantenere la concentrazione di O_2 idonea alle esigenze dell'organismo e di asportare la CO_2 prodotta nei processi metabolici. Pertanto, in caso di maggior consumo di O_2 e di conseguente aumento della produzione di CO_2 , come nell'esercizio muscolare, la ventilazione dovrà aumentare.

In caso di apnea, viceversa, e in proporzione diretta alla sua durata, nell'aria alveolare e nel sangue arterioso vi sarà riduzione di O_2 (ipossia) e aumento di CO_2 (ipercapnia).

La ventilazione è regolata dai centri nervosi situati nel tronco encefalico a livello del bulbo e del ponte. A questi centri giungono, tramite vie nervose afferenti, informazioni provenienti dai chemiorecettori periferici, piccole formazioni neurovascolari sensibili alle variazioni delle concentrazioni di O_2 e CO_2 nel plasma, situati nel punto di biforcazione dell'arteria carotide e nell'aorta. Altre informazioni provengono dai meccanocettori periferici, sensibili alla deformazione dei tessuti, e da strutture chemorecettoriali intracraniche sensibili anche al pH del sangue e dei liquidi cerebrali extracellulari. Tramite vie nervose efferenti, collegate con le cellule nervose del midollo spinale, da cui traggono origine i nervi motori del diaframma, dei muscoli intercostali e di altri muscoli toracici e addominali che intervengono nella funzione respiratoria, i centri troncoencefalici inviano impulsi contrattili agli stessi. Il centro respiratorio e i motoneuroni midollari sono controllati inoltre dalla corteccia cerebrale e da altre strutture encefaliche. L'insieme delle stimolazioni non automatiche costituiscono il drive, cioè il controllo, ventilatorio comportamentale dello stato di veglia e vigilanza. Data la complessità dei molteplici fenomeni di regolazione del processo respiratorio, è dunque evidente che l'apnea, oltre a essere la conseguenza fisiologica di un atto volontario, può anche derivare da un riflesso o da un processo patologico causato da un'alterazione di uno o più meccanismi che partecipano alla ventilazione.

III-3 Apnee nel sonno – (Sleep Apnea, SA)

Il termine *apnea* indica una transitoria sospensione del processo di ventilazione polmonare che fisiologicamente è il responsabile del ricambio di aria negli alveoli. Il fenomeno, la cui durata è relativa al contenuto di ossigeno e anidride carbonica nel sangue, può essere volontario, riflesso o derivare da cause patologiche.

La *Sleep Apnea* è un'interruzione del respiro che si verifica durante il sonno e viene considerata patologica quando la sua durata è di almeno 10 secondi. È associata a modificazioni dello scambio dei

gas, della struttura del sonno e ad alterazioni emodinamiche che possono perdurare anche nelle ore di veglia.

Le apnee inducono un parziale risveglio ed interferiscono con il normale susseguirsi degli stadi del sonno, rendendosi responsabili di un sonno meno profondo, meno ristoratore e quindi talvolta inducendo una compromissione delle performances durante la veglia e di una sonnolenza diurna eccessiva.

La SA è un'interruzione completa del flusso aereo, ma esistono anche delle interruzioni parziali che vengono definite ipopnee e che sono caratterizzate da una riduzione del flusso aereo di almeno il 30% rispetto al basale con una desaturazione emoglobinica $\geq 4\%$. Anche tali eventi vengono ritenuti patologici se la loro durata è superiore ai 10 secondi.

La classificazione delle SA comprende tre distinte forme, ciascuna con differenti implicazioni cliniche e fisiopatologiche sullo scompenso cardiaco cronico:

- SA ostruttiva (obstructive sleep apnea, OSA),
- centrale (central sleep apnea, CSA),
- SA mista.

Le apnee ed ipopnee ostruttive, **OSA**, sono caratterizzate rispettivamente dal totale o parziale collabimento delle vie aeree superiori con conseguente totale assenza o semplice riduzione del flusso inspiratorio. Tale fenomeno conduce ad una ventilazione inefficace nonostante l'abnorme sforzo dei muscoli inspiratori e allo sviluppo di ipossiemia ed ipercapnia episodiche¹⁰⁴.

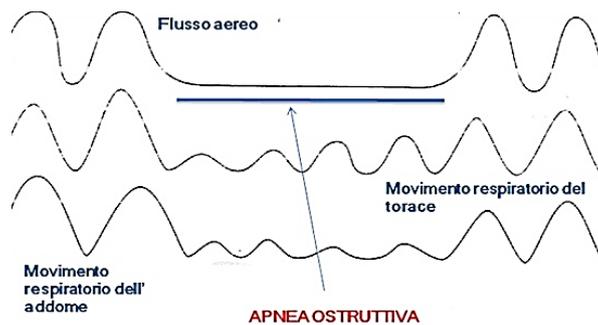


Figura 10 – Variazione dei parametri respiratori durante un episodio di OSA.

Le CSA derivano, invece, da una riduzione degli impulsi respiratori centrali e sono caratterizzate dall'arresto sincrono del passaggio dell'aria attraverso le prime vie aeree (non ostruite) e dei movimenti respiratori toracici ed addominali; questi eventi spesso si organizzano in sequenze

determinano la comparsa di un respiro periodico caratterizzato dall'alternanza di apnee ad di periodi di iperpnea con tipico pattern “crescendo - decrescendo” (respiro periodico di Cheyne-Stokes).

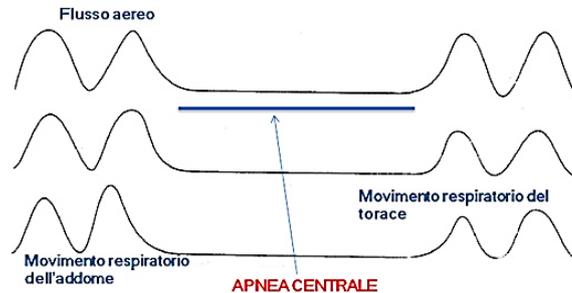


Figura 11 – Variazione dei parametri respiratori durante un episodio di CSA

Le apnee respiratorie **miste** sono invece una combinazione delle due precedenti in cui, ad un periodo iniziale di apnea centrale, segue un periodo caratterizzato da ostruzione delle alte vie respiratorie.

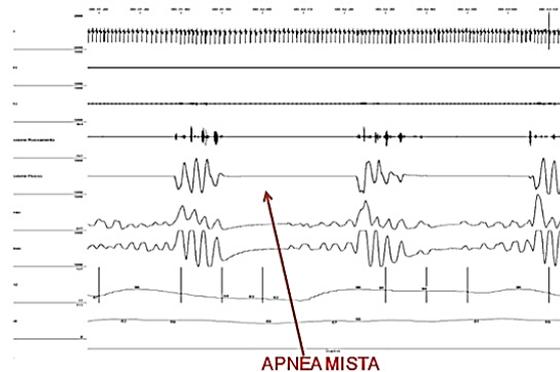


Figura 12 – Variazione dei parametri respiratori durante un episodio di apnea mista

Deve essere sospettata una SA, soprattutto di tipo ostruttivo, in tutti i pazienti che riferiscono ben definiti sintomi e segni che possono essere distinti in diurni e notturni.

Tra i primi c'è da porre attenzione soprattutto all'eccessiva sonnolenza, alla cefalea mattutina, nonché alla difficoltà di concentrazione, alla diminuzione di attenzione, della libido e alla depressione; tra i sintomi notturni vanno indagati il russamento, riferito spesso dal partner, la comparsa di apnea e/o dispnea notturna, la presenza di diaforesi, nicturia, eccessivi movimenti durante il sonno ed arousal (microrisvegli)¹⁰⁵.

Disturbi respiratori nel sonno: terminologia	
APNEA	Cessazione del flusso di aria nelle vie respiratorie per > 10 sec
IPOPNEA	Riduzione del flusso di aria nelle vie respiratorie >30% per > 10 sec
AHI <i>(Apnea-Hypopnea Index, indice di apnea-ipopnea)</i>	Numero di episodi di apnea e ipopnea in 1 ora di sonno <ul style="list-style-type: none"> • < 5 non patologico • 5 - 15 lieve • 15 - 30 moderato • ≥ 30 severo
Sindrome delle apnee nel sonno <i>(Sleep Apnea)</i>	AHI ≥ 5 con sintomi
RDI <i>(Respiratory Disorder Index, indice dei disturbi respiratori)</i>	Numero di apnee, ipopnee e respiratory effort related arousals o flow limitation arousals per ora di sonno ≥ 30 patologico

Tabella 4: Disturbi respiratori nel sonno: terminologia (Modificata da American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999)

III-3.1 Sindrome delle apnee-ipopnee ostruttive nel sonno ¹⁰³

III-3.1.a Caratteristiche essenziali

L'OSAHS è caratterizzata da episodi ricorrenti di ostruzione parziale o completa delle vie aeree superiori durante il sonno. Si manifesta come una riduzione (*ipopnea*) o una completa cessazione (*apnea*) del flusso d'aria, nonostante gli sforzi inspiratori in corso.

La mancanza di un'adeguata ventilazione alveolare solitamente si traduce in una desaturazione dell'ossigeno e, in caso di eventi prolungati, in un graduale aumento della P_aCO_2 . Gli eventi si concludono spesso con risvegli, detti *arousal*.

La perturbazione del sonno con risvegli ricorrenti, associata all'ipossiemia conseguente alle OSA, sembra essere responsabile dei sintomi diurni, come l'eccessiva sonnolenza.

Nei pazienti con lunga storia di malattia spesso si osservano anche apnee di tipo misto.

III-3.1.b Criteri diagnostici

Devono essere soddisfatti il criterio A o B, più il criterio C.

- A. Eccessiva sonnolenza diurna non meglio spiegata da altri fattori;
- B. Due o più dei seguenti non meglio spiegati da altri fattori:
 - Soffocamento o gasping durante il sonno
 - Ricorrenti risvegli dal sonno
 - Sonno non ristoratore
 - Fatica diurna
 - Ridotta concentrazione
- C. Monitoraggio notturno con dimostrazione di cinque o più eventi ostruttivi respiratori per ora di sonno.

La scelta di ritenere valida la frequenza di 5 eventi per ora come minimo valore di soglia è basata su dati epidemiologico-statistici che suggeriscono che gli effetti negativi sulla salute, come la

sonnolenza diurna, gli incidenti automobilistici e l'ipertensione, siano trascurabili con un indice apnea-ipopnea (AHI) inferiore.

Questi eventi possono includere qualsiasi combinazione di apnee / ipopnee ostruttive o di risvegli dovuti allo sforzo respiratorio, come di seguito definiti.

III-3.1.b.i Apnea/ ipopnea ostruttiva

Si tratta di un evento caratterizzato da una transitoria riduzione o da una completa cessazione della respirazione.

Questi eventi devono soddisfare i seguenti criteri 1 o 2, più il criterio 3:

1. Una netta riduzione ($> 30\%$) rispetto al basale dell'ampiezza di un respiro notturno ritenuto "valido". La linea di base è definita come l'ampiezza media della respirazione stabile e dell'ossigenazione nei due minuti prima dell'inizio della manifestazione (in individui che hanno un modello di respirazione stabile durante il sonno) o l'ampiezza media dei tre respiri più grandi nei due minuti che precedono l'insorgenza dell'evento (in individui senza un modello di respirazione stabile).
2. Una netta riduzione dell'ampiezza di un respiro ritenuto "valido" associata con una desaturazione dell'ossigeno $> 4\%$ o con un risveglio, che, tuttavia, non raggiunge il criterio di cui sopra.
3. L'evento dura almeno 10 secondi.

III-3.1.b.ii *Risveglio legato allo sforzo respiratorio*

(Respiratory effort-related arousal, RERA)

Il RERA è costituito da una sequenza di respiri caratterizzata da un crescente sforzo respiratorio che conduce ad un risveglio dal sonno, senza tuttavia soddisfare i criteri per l'apnea o l'ipopnea.

Per la definizione di RERA devono essere soddisfatti entrambi i seguenti criteri:

1. Deve essere presente un pattern di pressioni esofagee sempre più negative, terminato da un improvviso cambiamento delle stesse con valore finale più positivo che si conclude, infine, con un risveglio.
2. L'evento dura almeno 10 secondi.

III-3.1.c *Criteri di gravità*

La gravità delle OSAS può essere descritta attraverso la valutazione di due componenti distinte: la gravità della sonnolenza diurna ed il monitoraggio notturno.

Deve essere inoltre specificato per entrambe le componenti un livello di severità distinto.

a) Sonnolenza

- **Lieve:** Gli episodi si verificano durante le attività che richiedono poca attenzione. Le situazioni tipo includono guardare la televisione, leggere, o viaggiare come passeggero. I sintomi producono solo lievi riduzioni nel funzionamento sociale o lavorativo.
- **Moderata:** Gli episodi si verificano durante le attività che richiedono una certa attenzione. Gli esempi includono sonnolenza incontrollabile che si verifica durante lo svolgimento di attività come concerti, incontri o presentazioni. I sintomi producono una moderata menomazione nel funzionamento sociale o lavorativo.
- **Grave:** Gli episodi si verificano durante le attività che richiedono una viva attenzione. Gli esempi includono sonnolenza incontrollabile mentre si mangia, durante la conversazione, mentre si cammina o si guida. I sintomi producono una marcata menomazione nel funzionamento sociale o lavorativo.

b) Eventi ostruttivi della respirazione notturna

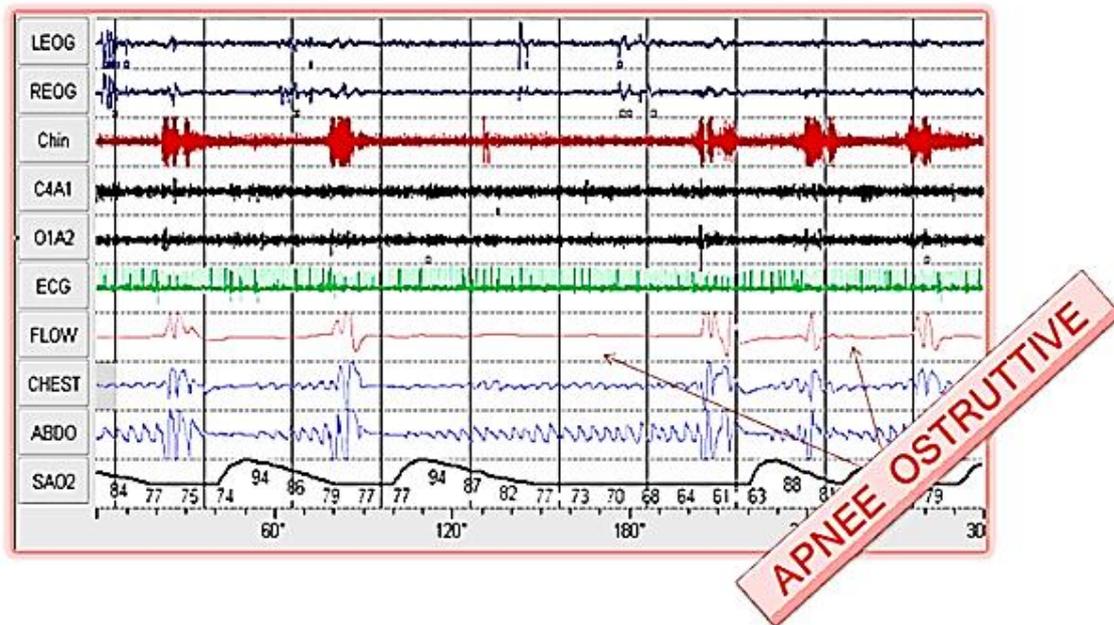
La gravità della patologia è legata al numero di eventi apnoici-ipopnoici per ora di sonno, individuati in base alla determinazione dell'indice di apnea-ipopnea (apnea-hypopnea index, AHI).

La valutazione dell'AHI è effettuata mediante monitoraggio polisunnografico del paziente.

Un AHI:

- tra 5 e 15 indica una SA di grado lieve,
- tra 15 e 30 indica una SA di grado moderato,
- se >30 indica una SA di grado severo (*vedi tabella 4*).

Altri indici che correlano con la gravità della patologia sono la percentuale di desaturazione minima raggiunta, la percentuale di desaturazione media e l'indice di ipossiemia, che esprime il tempo espresso in % in cui la saturazione è al di sotto del 90%.



III-3.1.d *Caratteristiche associate e fattori predisponenti*¹⁰⁶

La sindrome delle apnee ostruttive notturne risulta frequentemente associata a condizioni quali russamento. L'obesità, in particolare la tipologia con distribuzione tronculare dell'adipe, risulta un importante fattore di rischio nella popolazione generale. Il sesso maschile è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo delle OSA. Le anomalie cranio-facciali, e principalmente l'ipoplasia mandibolare/mascellare, possono predisporre alla ostruzione delle alte vie respiratorie, soprattutto nelle condizioni come il sonno, in cui non vi è un controllo attivo su muscolatura e respirazione. Più frequenti nei bambini, tutte le condizioni di ipertrofia del tessuto molle o linfoide faringeo, come l'ipertrofia tonsillare e adenoidea, possono, nello stesso modo, ridurre il calibro delle vie aeree superiori. Anche l'ostruzione nasale, condizionante una respirazione preferenziale di tipo orale, può associarsi allo sviluppo di OSA.

Infine alcune patologie endocrinologiche possono favorire lo sviluppo di apnee ostruttive; tra queste si ricordano l'iperplasia tiroidea conseguente ad ipotiroidismo e l'acromegalia.

Complicanze frequenti dell'OSAS sono inoltre l'ipertensione sistemica e polmonare, le aritmie cardiache, l'angina notturna ed il reflusso gastro-esofageo.

III-3.1.e *Prevalenza*

La sindrome delle apnee ostruttive notturne comprende un ampio spettro di sindromi da ostruzione delle vie aeree, con differenti morbilità associate. La prevalenza varia con i livelli di gravità.

La prevalenza del russamento è circa 40-60% negli adulti, mentre quella delle apnee ostruttive nel sonno (definite come AHI >15) è del 49.7% nel sesso maschile e del 23.4% nel sesso femminile in soggetti tra i 30 e i 60 anni di età²⁰².

Nella popolazione affetta da scompenso cardiaco cronico la prevalenza di OSAS è variabile nei diversi studi epidemiologici con un range dal 30% al 50%, nella prima analisi dello studio PROMISES è risultata del 35.4% considerando un AHI cutoff di 15⁶.

III-3.2 Apnee-ipopnee centrali nel sonno 103

III-3.2.a *Caratteristiche essenziali*

La sindrome delle apnee-ipopnee centrali nel sonno è caratterizzata da episodi ricorrenti di apnee notturne conseguenti ad una riduzione del *drive* respiratorio, in assenza di ostruzione delle vie aeree superiori.

A differenza dell'OSA in cui si assiste ad uno sforzo inspiratorio volto a vincere le resistenze delle vie aeree superiori, la CSA è caratterizzata da un'assenza completa del movimento respiratorio durante la fase di cessazione della ventilazione.

Fisiologicamente l'apnea viene interrotta, nell'ambito delle decine di secondi, da dalle variazioni dai livelli di O₂ e CO₂ nel sangue arterioso. L'ipossia e l'ipercapnia nel sangue arterioso, derivanti dall'assenza di ventilazione, stimolano infatti, tramite i chemiorecettori, i centri respiratori e il soggetto riprende a respirare. Il *drive* respiratorio è, quindi, regolato dalle pressioni parziali dei gas respiratori e quando il valore di PaCO₂ sale al di sopra di una soglia si ha la ripresa della ventilazione.

Quando invece il valore di P_aCO_2 scende al di sotto della cosiddetta “soglia apnoica”, cessa la stimolazione del centro bulbare e il respiro si interrompe. Il valore di soglia apnoica di CO_2 è mediamente intorno a 35 mmHg.

All’interruzione del respiro segue, quindi, l’aumento della P_aCO_2 , la riduzione della P_aO_2 , la riattivazione del centro respiratorio e la conseguente ripresa dell’attività respiratoria. I soggetti che iperventilano raggiungono più facilmente la soglia apnoica.

Le apnee centrali durante il sonno possono verificarsi in differenti circostanze.

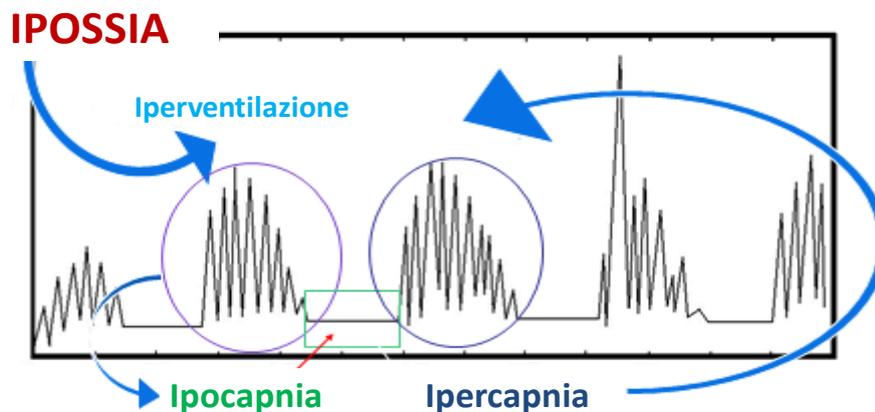


Figura 13 – Meccanismi patogenetici delle apnee centrali e del respiro periodico di Cheyne-Stokes.

A grandi linee si possono distinguere gli episodi che si verificano in persone con ipoventilazione alveolare, vale a dire, quelli che sono ipercapnici, da quelli che invece sono normocapnici o ipocapnici.

L’ipercapnia centrale nel sonno è una sindrome che si può presentare, ed in un certo modo sovrapporre alla sindrome da ipoventilazione, di cui è considerata parte. Può essere il risultato di malattie metaboliche o neuromuscolari.

Le apnee notturne centrali normocapniche o ipocapniche, invece, possono insorgere in un certo numero di forme tra le quali si possono ricordare le apnee centrali nel sonno di tipo idiopatico, la respirazione di Cheyne-Stokes e le apnee nel sonno da alta quota.

Le apnee centrali nel sonno di tipo idiopatico rappresentano una condizione poco comune. Si ritiene che gli individui con questo disturbo possiedano una aumentata risposta ventilatoria alla CO_2 che li induca a iperventilare fino all’ipocapnia.

III-3.2.b *Criteri diagnostici*

Devono essere soddisfatti i criteri A, B e C.

- A. Almeno uno dei seguenti sintomi non è meglio spiegato da altri fattori:
- Eccessiva sonnolenza diurna
 - Frequenti microrisvegli e risvegli notturni
- B. 5 o più apnee /ipopnee centrali per ora di sonno al monitoraggio polisonnografico notturno.
- C. Normocapnia durante la veglia ($P_a\text{CO}_2 < 45$ mmHg).

III-3.2.b.i *Apnea / ipopnea centrale*

È definita come un evento caratterizzato da una ridotta o assente respirazione, in assenza di alcuno sforzo inspiratorio.

Questi eventi devono soddisfare ciascuno dei seguenti criteri:

1. Riduzione del flusso d'aria $> 80\%$ rispetto al basale.
2. Una netta riduzione delle oscillazioni della pressione esofagea sulla linea di base. Non esiste nessuna riduzione relativa o assoluta della pressione esofagea che possa essere utilizzata per distinguere le ipopnee centrali dalle ipopnee ostruttive. La riduzione della pressione esofagea dovrebbe seguire cronologicamente la riduzione del flusso d'aria.
3. L'evento dura almeno 10 secondi.

III-3.2.c *Criteri di gravità*

- **Lieve:** Il disturbo respiratorio si associa generalmente a sonnolenza o ad insonnia lieve. La maggior parte della normale durata del riposo notturno è libera da disturbi respiratori e può essere associata a desaturazioni di grado lieve o ad aritmie benigne.
- **Moderato:** Solitamente è associata a sonnolenza di grado moderato o ad insonnia lieve. Sono di solito presenti desaturazioni di grado moderato o aritmie cardiache lievi.
- **Grave:** La maggior parte del tempo di riposo notturno è occupato da fenomeni di apnea. Si associa generalmente a sonnolenza diurna importante ed è correlato alla presenza di grave desaturazione e aritmie cardiache.

III-3.2.d *Caratteristiche associate e fattori predisponenti*

Le principali caratteristiche associate alla sindrome da apnee centrali sono la frammentazione del sonno, l'eccessiva sonnolenza diurna e l'insonnia.

L'aumentata risposta ventilatoria all'incremento della P_aCO_2 è spesso responsabile di una risposta iperventilatoria che abbassa la pressione parziale del gas nel sangue e, nel soggetto predisposto, può scatenare una CSA. Altri fattori di rischio per CSA sono il sesso maschile, l'ipocapnia, la fibrillazione atriale e l'età avanzata¹⁰⁸. Le malattie cerebrovascolari o cardiache, così come i disturbi neurologici che colpiscono il controllo centrale della ventilazione, quali le lesioni degli emisferi cerebrali, del tronco cerebrale o del midollo spinale possono costituire un fattore di rischio per lo sviluppo di CSA.

III-3.2.d *Prevalenza*

La sindrome delle apnee centrali nel sonno può costituire una condizione asintomatica, pertanto, la sua prevalenza esatta è sconosciuta. È considerata patologica solo quando gli eventi sono sufficientemente frequenti da disturbare il sonno o causare ipossiemia o alterazioni cardiache.

In letteratura si afferma che nella popolazione degli affetti da scompenso cardiaco cronico la prevalenza della forma centrale è più alta rispetto a quella delle OSA e si aggira intorno al 40-60%^{108,109}. Evidenze recenti stanno mettendo in discussione queste affermazioni, come verrà esplicitato più avanti nel lavoro e come è già stato pubblicato anche nella prima analisi dello studio PROMISES.

III-3.2.e Le caratteristiche polisomnografiche

Il caratteristico elemento polisomnografico dei pazienti con CSA idiopatica è la presenza di episodi ricorrenti di apnee o ipopnee centrali. Questi si alternano a episodi di iperpernea associata ad arousals.

Tali episodi di iperpernea possono innescare una riduzione della P_aCO_2 con conseguente silenziamento dello stimolo respiratorio e sviluppo di un'apnea centrale.

Questi episodi si verificano più frequentemente nelle fasi di sonno leggero, essendo meno frequenti nella fase 2 e nel sonno REM e caratteristicamente rari nelle fasi 3 e 4 del sonno. Questi episodi sono di solito associati con lievi desaturazioni dell'ossigeno.

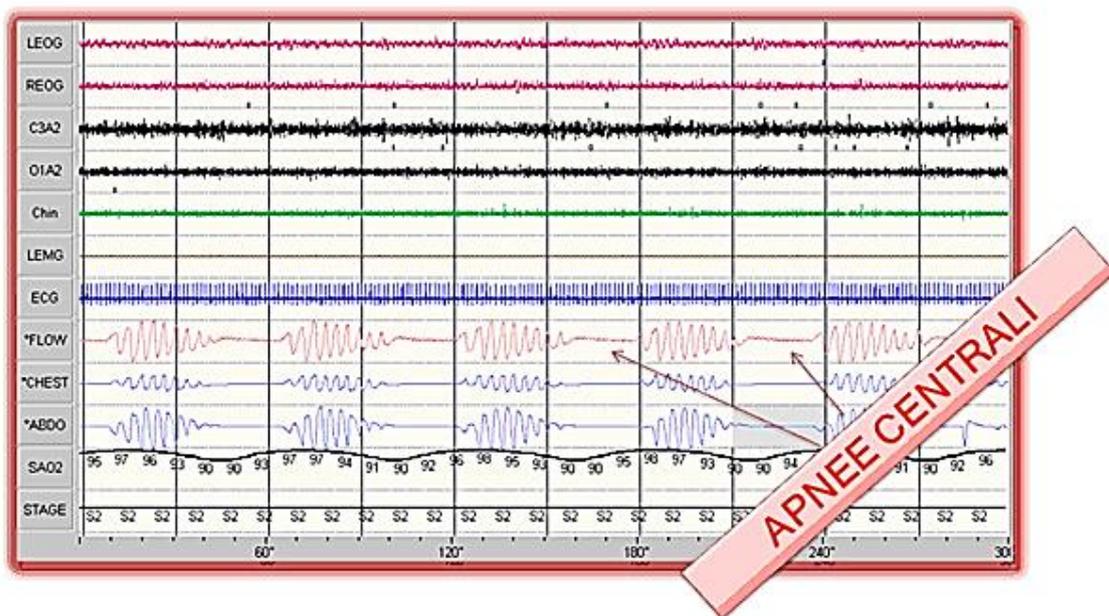


Figura 14 – Traccia polisomnografica tipica di un episodio di CSA.

III-3.2.f Diagnosi differenziale

Le CSA dovrebbero essere distinte dalle OSA dalla dimostrazione dell'assenza di sforzi respiratori nella prima e dall'aumentata presenza degli stessi nella seconda.

A differenza dei pazienti affetti da OSAS, solo una minoranza dei pazienti affetti da CSA presentano russamento ed eccessiva sonnolenza diurna¹¹⁰.

Ciò si può spiegare col fatto che nelle CSA il microrisveglio elettroencefalografico spesso manca perché la ripresa dell'attività respiratoria avviene soprattutto per una modificazione dei gas ematici. Inoltre laddove si osservi un *arousal* nelle apnee centrali, questo fenomeno avviene al picco dell'iperventilazione e non al termine dell'apnea. Infatti, i pazienti spesso descrivono episodi di

dispnea parossistica notturna, probabilmente perché si risvegliano nella fase di iperventilazione del respiro periodico. Si evince quindi che la riduzione degli arousal determina una minore frammentazione del sonno e una conseguente minore sonnolenza diurna.

Comune alle forme di CSA e OSA è invece l'iperattività simpatica. La frequenza di scarica nervosa simpatica è un indicatore di sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco. È stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di noradrenalina correlano con la mortalità a lungo termine con evidenza di un vero e proprio effetto tossico dell'attività nervosa simpatica sui miocardiociti¹¹¹.

Le CSAHS sono connesse ma distinte dalla respirazione di Cheyne-Stokes poiché non è possibile descrivere un modello in crescendo - decrescendo della respirazione, in queste ultime, inoltre, viene anche mantenuto lo sforzo respiratorio.

Le CSAHS possono inoltre verificarsi unitamente alle SHV (Sleep Hypoventilation Syndrome) ed in questa circostanza la PaCO₂ è elevata.

III-3.3 Respiro di Cheyne-Stokes¹⁰³

III-3.3.a *Caratteristiche essenziali*

La CSBS è caratterizzata da una fluttuazione ciclica della respirazione con periodi di apnee o ipopnee centrali alternati a periodi di iperpnea in un pattern in crescendo/decrescendo. Essa si verifica in pazienti con disfunzione cardiaca, generalmente in associazione con grave insufficienza cardiaca congestizia o con malattie o disturbi neurologici, di solito di tipo cerebrovascolare.

Il respiro di Cheyne-Stokes (CSB) è presente durante il sonno e nei casi più gravi può anche essere osservato durante la veglia.

III-3.3.b

Criteria diagnostici

Devono essere soddisfatti i criteri A e B.

- A. Presenza di insufficienza cardiaca congestizia o malattia neurologica cerebrale.
- B. Monitoraggio respiratorio con dimostrazione di:
 - a. Almeno tre cicli consecutivi di un pattern ciclico in crescendo- decrescendo con cambiamenti nell'ampiezza della respirazione.
Il ciclo è più comunemente di una lunghezza nella gamma dei 60 secondi, ma può anche variare.
 - b. Una o entrambe le seguenti condizioni:
 - i. **5 o più apnee o ipopnee centrali per ora** di sonno.
 - ii. Il ciclico crescendo-decrescendo e i cambiamenti nell'ampiezza della respirazione hanno una durata di almeno 10 minuti consecutivi.

III-3.3.c

Criteria di gravità

L'entità della CSB può essere documentata come numero di eventi per ora di sonno o come percentuale del tempo totale di sonno trascorso con il respiro di Cheyne-Stoke in atto.

Non ci sono studi su larga scala che documentino una chiara relazione tra l'entità del CSB e la relativa incidenza di morbilità/mortalità. Non è quindi possibile definire con oggettività i vari livelli di gravità; vi è, tuttavia, qualche evidenza che il CSB durante la veglia sia più predittivo di mortalità rispetto al CSB confinato al sonno.

III-3.3.d

Caratteristiche associate e fattori predisponenti

Durante un episodio di CSB si possono osservare concomitanti cambiamenti nella frequenza cardiaca, nella pressione arteriosa e nella circolazione cerebrale, che avvengono contemporaneamente alle variazioni della respirazione. Anche nel caso delle CSB si possono avere risvegli transitori al picco dell'iperpnea, frammentazione del sonno ed eccessiva sonnolenza diurna.

L'insufficienza cardiaca congestizia, le malattie neurologiche, in particolare quelle cerebrovascolari, sono invece dimostrati fattori predisponenti.

III-3.3.e Prevalenza

Dal 30 al 50% dei pazienti con IC e frazione di eiezione ventricolare sinistra <40% hanno un pattern respiratorio di Cheyne-Stokes. La prevalenza del CSB nei pazienti con malattie neurologiche non è ad oggi chiara.

III-3.3.f Caratteristiche polisonnografiche

Le registrazioni mostrano il tipico modello di una fluttuazione ciclica della ventilazione, con periodi di apnea o ipopnea centrale alternati a periodi di iperpernea con un trend graduale a diamante. Questo modello di respirazione predomina nel sonno NREM e i risvegli si verificano in coincidenza con il picco di iperpernea.

La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa si modificano parallelamente ai cambiamenti della respirazione.

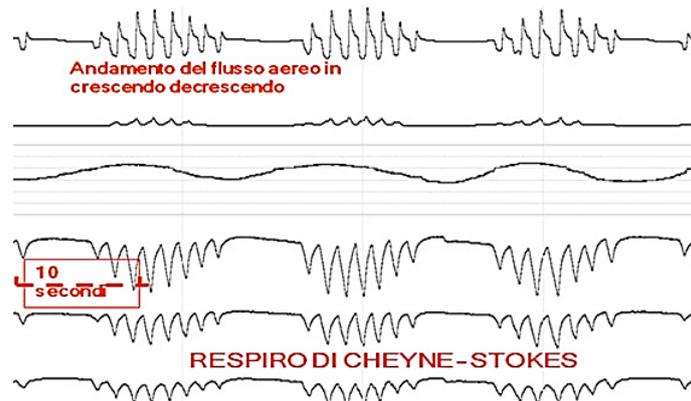


Figura 15 – Andamento dei parametri respiratori durante il respiro di Cheyne-Stokes

III-3.3.g Diagnosi differenziale

La CSBS e l'OSAHS possono coesistere e di tanto in tanto gli stessi pazienti con OSAHS possono mostrare anche un pattern in crescendo-decrescendo per la loro respirazione.

Durante gli eventi di CSB lo sforzo respiratorio oscilla con i cambiamenti dell'ampiezza del respiro a differenza del caso delle OSA, nelle quali, lo sforzo respiratorio durante l'evento è costante od incrementato.

III-4.1 Polisonnografia^{103,112}

Il monitoraggio cardiorespiratorio notturno permette la valutazione dei parametri di pertinenza sia respiratoria che cardiovascolare durante le ore di sonno effettivo, che, una volta integrati, consentono di porre la diagnosi definitiva di SA.

Prima di avviare un paziente ad uno Studio Polisonnografico, è necessario valutare le seguenti condizioni:

- Russamento abituale e persistente
- Pause respiratorie nel sonno riferite dal partner o da familiari
- Risvegli con senso di soffocamento
- Sonnolenza diurna

ed i seguenti segni:

- BMI >29;
- Circonferenza collo > 43 cm (nei soggetti di sesso maschile) o 41 cm (nei soggetti di sesso femminile);
- Alterazioni cranio-facciali ed anomalie oro-faringee (situazioni anatomiche che determinano una riduzione del calibro delle prime vie aeree).

Esistono differenti tipologie di monitoraggio notturno, il più semplice è il monitoraggio cardiorespiratorio notturno *ridotto*, eseguito attraverso uno strumento portatile, che permette di ottenere la registrazione di 4 parametri fondamentali:

- il rumore respiratorio o flusso aereo oro-nasale,
- la frequenza cardiaca,
- l'ossimetria
- la posizione corporea.

Questa metodica permette un'identificazione indiretta degli eventi respiratori valutandoli come eventi di desaturazione attraverso l'uso dell'ossimetria. Il limite della metodica consiste nell'impossibilità di identificare i diversi tipi di alterazioni del respiro notturno e i differenti stadi del sonno.

Il monitoraggio cardiorespiratorio notturno completo, sempre portatile, permette la valutazione dei movimenti del torace e dell'addome durante il sonno, in aggiunta ai parametri precedenti. Questa metodica permette la precisa identificazione degli eventi respiratori ma, come il monitoraggio ridotto, non consente la distinzione degli stadi del sonno. L'evoluzione tecnologica ha consentito di produrre sistemi di registrazione più articolati dei precedenti, ma sempre portatili; con questi apparecchi è possibile la registrazione di elettroencefalogramma, elettro-oculogramma, elettromiografia *sottomentoniera*, *elettrocardiogramma* e *il movimento degli arti*, oltre a tutti i parametri valutabili anche con le metodiche precedenti. È possibile così differenziare le fasi del sonno ed identificare in modo dettagliato i disturbi respiratori.

La Polisonnografia notturna *in laboratorio* viene eseguita in un ambulatorio del sonno sotto diretto controllo del tecnico per tutta la durata della registrazione. Il paziente viene fatto addormentare in una stanza isolata, mentre il sistema di registrazione è collocato in una stanza attigua. Attraverso queste impostazioni è possibile sorvegliare ed intervenire sul tracciato senza disturbare il paziente.

Il *flusso oro-nasale* viene misurato per valutare l'adeguatezza della ventilazione e l'eventuale presenza di apnee centrali od ostruttive e per stabilirne la gravità.

Per ottenere una misura quantitativa del flusso oro-nasale è necessario utilizzare lo pneumotacografo, una metodica che richiede l'uso di una maschera facciale mal tollerata dai pazienti e pertanto poco utilizzata. Dispositivi meno invasivi sono, invece, il termistore e la cannula nasale. Il termistore, posto in prossimità di ciascuna narice e della bocca, è in grado di rilevare le alterazioni di temperatura associate alla respirazione; risulta tuttavia impreciso ed incapace di riconoscere gli episodi di ostruzione parziale delle vie aeree. La nasocannula (trasduttore di pressione nasale), permette invece di identificare anche le ipopnee, migliorando la valutazione del paziente. Essa è costituita da un sensore a tubicino che deve essere posizionato nelle narici e connesso ad un trasduttore capace di individuare i cambiamenti di pressione inspiratori ed espiratori. Risulta ben tollerata e le sue limitazioni sono dovute al fatto che la respirazione orale, frequente nel paziente obeso, rende il segnale da essa registrato poco interpretabile.

In ogni caso, al fine di non sovrastimare la diagnosi, si raccomanda¹¹³ di valutare gli eventi respiratori individuati dalla cannula nasale in relazione ad altri parametri concomitanti o a desaturazioni o ad arousal.

La valutazione dello sforzo respiratorio può essere eseguita attraverso una metodica quantitativa rappresentata dalla registrazione della pressione endoesofagea mediante sondino a palloncino. Essa risulta, tuttavia, poco confortevole e capace di indurre una frammentazione del sonno.

Routinariamente, quindi, per valutare la meccanica respiratoria nel soggetto addormentato si utilizza una misurazione semi-quantitativa del flusso d'aria e del tidal volume mediante la pletismografia a induttanza. Essa permette, mediante l'utilizzo di due fasce, una toracica ed una addominale, di identificare le escursioni respiratorie permettendo di derivare il volume ed il flusso respiratori, al fine di individuare apnee ostruttive, ipopnee o apnee centrali.

La metodica standard per la valutazione non invasiva e continua della *saturazione arteriosa dell'ossigeno* è rappresentata da un pulsossimetro dotato di un sistema di filtraggio degli artefatti da movimento. La sonda viene posizionata sul dito o sul piede.

Il *valore medio della CO₂ a fine espirazione* (end tidal CO₂) rappresenta una buona misura della CO₂ alveolare e, di conseguenza, di quella arteriosa. Essa è utile nella valutazione delle apnee e delle ipoventilazioni, ma necessita, tuttavia, di una continua vigilanza del corretto posizionamento della sonda del capnografo. Esistono inoltre sistemi trascutanei di rilevazione sia dell'O₂ che della CO₂ (PtcO₂ e PtcCO₂).

È raccomandato descrivere il tipo di metodica utilizzata, annotare il massimo valore di CO₂ registrato e realizzare un istogramma dei valori ottenuti durante l'esame.

L' *elettrooculogramma* è usato per individuare i movimenti degli occhi utili alla stadiazione del sonno. La sua registrazione si basa sulla differenza di potenziale esistente tra cornea (positiva) e retina (negativa).

L' *elettromiografia* fornisce utili informazioni per la stadiazione del sonno e per la valutazione delle risposte in termini di arousal e di movimenti. La registrazione viene effettuata mediante elettrodi di superficie, applicati in corrispondenza del muscolo da esaminare.

Benché l'attività elettromiografica durante il sonno possa essere registrata da qualsiasi gruppo di muscoli scheletrici, è ormai prassi consolidata utilizzare i muscoli submentonieri per valutare il tono muscolare, l'EMG viene quindi registrata da derivazioni bipolari fra elettrodi posti in particolare sul muscolo miloioideo.

L' *attività cardiaca* viene monitorata per valutare frequenza e ritmo cardiaco, pertanto viene utilizzata una sola derivazione registrata mediante due elettrodi in sede precordiale. La derivazione ECG della polisonnografia fornisce unicamente informazioni di massima sull'attività cardiaca, non consentendo di trarre conclusioni cliniche su eventuali patologie di pertinenza cardiologica. Sono considerate bradicardie le riduzioni della frequenza cardiaca > 30% e di una durata maggiore di 5 secondi, in relazione alla frequenza cardiaca del sonno ad onde lente. Esse si possono verificare in concomitanza ad apnee ostruttive, aritmie cardiache primitive dovute a difetti di conduzione e reflusso

gastroesofageo. Le tachicardie sono, invece, incrementi della frequenza cardiaca $> 30\%$ e di una durata maggiore di 10 secondi, in relazione alla frequenza cardiaca del sonno ad onde lente.

Il *monitoraggio audio e video* è un'importante componente della valutazione, in quanto può fornire utili informazioni aggiuntive ed è in grado di aiutare ad escludere eventuali artefatti od eventi particolari quali, ad esempio, le convulsioni. Il video può essere utilizzato per discriminare tra veglia e stadio 1 del sonno e per una corretta valutazione degli *arousal*. La registrazione audio, ottenuta mediante un microfono posto in area sovrasternale, permette di avere informazioni aggiuntive sul grado e sul tipo di russamento, anche se, in letteratura, non è riportata una correlazione tra indici rilevati al microfono e gravità del disturbo respiratorio. Le informazioni riguardo alla posizione corporea assunta durante il sonno sono importanti in particolare nei pazienti nei quali è dimostrato che essa abbia un ruolo determinante nella genesi e nella severità dell'ostruzione delle vie aeree superiori.

L'interpretazione dei dati polisonnografici e la conseguente refertazione devono essere eseguite mediante stadiazione manuale da parte del medico esperto; non sono ritenute sufficienti ed attendibili le diagnosi basate sugli score automatici riportati dal polisonnigrafo.

III-4.3 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

L'Epworth Sleepiness Scale è utilizzata nella popolazione generale per un'iniziale valutazione dei pazienti a rischio di SA (*vedi tabella 6*). Tale scala identifica la probabilità di addormentarsi in alcune specifiche situazioni tipo e, mediante l'assegnazione di un punteggio, si valuta la presenza o meno di sonnolenza. Se la somma dei punteggi è superiore a 10 viene considerata patologica.

EPWORTH SLEEPINESS SCALE

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo. Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi ad immaginare come si sentirebbe.

Usi la seguente scala per scegliere il punteggio più adatto ad ogni situazione:

0 = non mi addormento mai

1 = ho qualche probabilità di addormentarmi

2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi

3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

Situazioni	Punteggio da 0 a 3
Seduto mentre leggo.	...
Guardando la TV.	...
Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza)	...
Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta.	...
Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione.	...

Tabella 5 – Epworth Sleepiness Scale

CAPITOLO IV

Scompenso Cardiaco e Disturbi Respiratori Nel Sonno

IV-1 Effetti meccanici, emodinamici ed autonomici delle apnee notturne

La relazione tra scompenso cardiaco e disturbi respiratori nel sonno è frequentemente riportata in letteratura. La fisiopatologia di entrambe le condizioni presenta tratti in comune che potrebbero spiegare il profondo legame esistente tra le due patologie. Sebbene sia noto che le SA siano in grado di esacerbare alcune malattie cardiovascolari già presenti¹¹⁴, il quesito principale è se queste possano avere un ruolo eziologico primario.

Benché la maggior parte della letteratura suggerisca una stretta relazione tra SA e mortalità per eventi cardiovascolari, questi risultati devono necessariamente essere interpretati in modo critico. La maggior parte degli articoli pubblicati sull'argomento sono frutto, infatti, di studi osservazionali su popolazioni con numerosi fattori di confondimento noti. Inoltre, alcuni di essi hanno analizzato coorti di soggetti non omogenee e quindi i dati ottenuti, sebbene interessanti, risultano di difficile interpretazione.

Le CSA, frequentemente inquadrabili, specie nel paziente scompensato, come respiro periodico di Cheyne-Stokes, riconoscono spesso nell'insufficienza cardiaca il fattore predisponente iniziale che, mediante effetti emodinamici e autonomici, determina l'innescò della stessa SA, con conseguenti desaturazioni notturne ed incremento del tono simpatico. Tutti questi fattori, sembrano quindi contribuire in concerto ad aggravare la prognosi dell'insufficienza cardiaca^{115,116}.

Le OSA, invece, causate dal collabimento della faringe durante il sonno, si verificano nella maggior parte dei casi in soggetti con caratteristiche anatomiche predisponenti, ovvero pazienti con indice di massa corporea > 39 kg/m², circonferenza collo > 43 cm negli uomini o > 41 cm nelle donne e dismorfismi craniofacciali, anomalie oro-faringee, nonché in tutte quelle situazioni anatomiche che determinano una riduzione del calibro delle prime vie aeree, che si va a sommare alla fisiologica caduta del tono dei muscoli perifaringei durante il sonno. Frequente è la relazione tra OSA e scompenso cardiaco, nel quale, come detto, oltre alla possibile presenza dei fattori sopracitati, può coesistere il respiro periodico di Cheyne-Stokes che, durante la fase in "decrecendo" della respirazione, tende a ridurre ancor più il tono dei muscoli perifaringei¹¹⁷.

Nel paziente scompensato, l'instaurarsi della SA si verifica inoltre in concomitanza della redistribuzione del volume circolante dagli arti inferiori al piccolo circolo, fenomeno che inizia quando il paziente si sdraia.

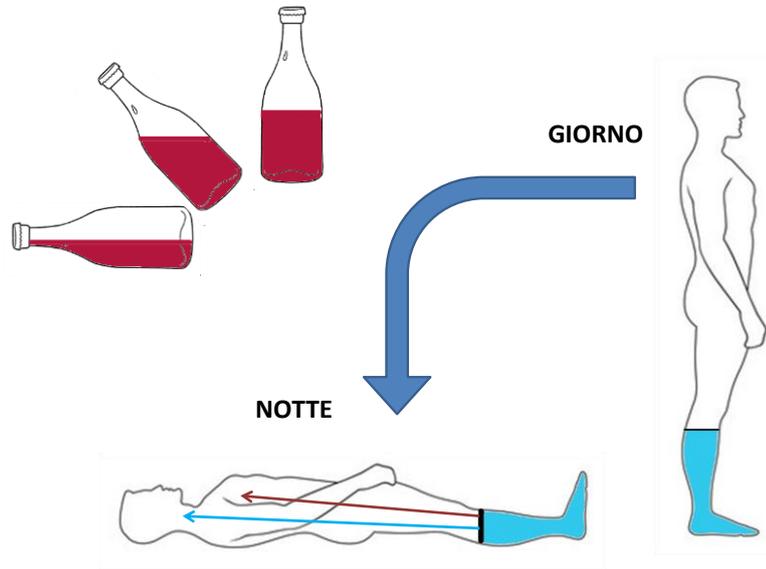


Figura 16- Gli edemi declivi agli arti inferiori e la loro redistribuzione rostrale. Nello stesso modo in cui il contenuto di una bottiglia si muove al variare della sua posizione, anche i fluidi accumulati nelle gambe durante la posizione eretta, con l'assunzione della posizione supina nella notte, subiscono una redistribuzione rostrale per effetto della gravità. Il fluido può distribuirsi nei polmoni e nei tessuti del collo. (Modificata da Kasai et al. – Sleep Apnea and CVD; Circulation 2012; 126:1495-1510).

La redistribuzione dei liquidi a livello del parenchima polmonare, quindi, gioca un ruolo chiave nell'ipotesi eziopatogenetica sia delle apnee ostruttive che delle apnee centrali in pazienti con insufficienza cardiaca. La stimolazione dei recettori vagali polmonari, causata dall'imbibizione parenchimale, provoca una risposta di iperventilazione che è causa di una riduzione della P_aCO_2 . In particolare, questa si configura come l'evento scatenante l'apnea centrale; è la stessa concentrazione della P_aCO_2 che infatti mantiene lo stimolo alla respirazione: quando la sua concentrazione aumenta, viene inviata una risposta in termini di iperventilazione, quando, al contrario, diminuisce, viene superata la cosiddetta soglia apnoica e viene inviato uno stimolo per l'ipoventilazione. La diminuita concentrazione arteriosa della P_aCO_2 è quindi responsabile del superamento della stimolo per l'ipoventilazione e della genesi dell'evento apnoico, che si risolve spontaneamente con l'aumento della concentrazione del gas nel sangue, dopo il periodo di mancata respirazione. Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, il prolungato tempo di circolo legato alla riduzione della gittata

cardiaca conduce ad un ritardo nel *feedback* tra chemocettori e centri bulbari che, a sua volta, provoca un'iperventilazione più duratura e quindi una maggiore instabilità respiratoria¹¹⁸.

Alla base dello sviluppo delle OSA nella teoria del “Fluid Shift” è la redistribuzione dei fluidi a livello delle parti molli periferiche, l'aumento dello stato di imbibizione parietale può divenire un ostacolo al flusso di aria nelle alte vie aeree. Anche in questo caso, quindi, la condizione di redistribuzione dei fluidi, già possibilmente presente nel soggetto sano, è di gran lunga accentuata nel paziente scompensato, che risulterebbe perciò maggiormente esposto alla genesi di episodi di apnee ostruttive¹¹⁸.

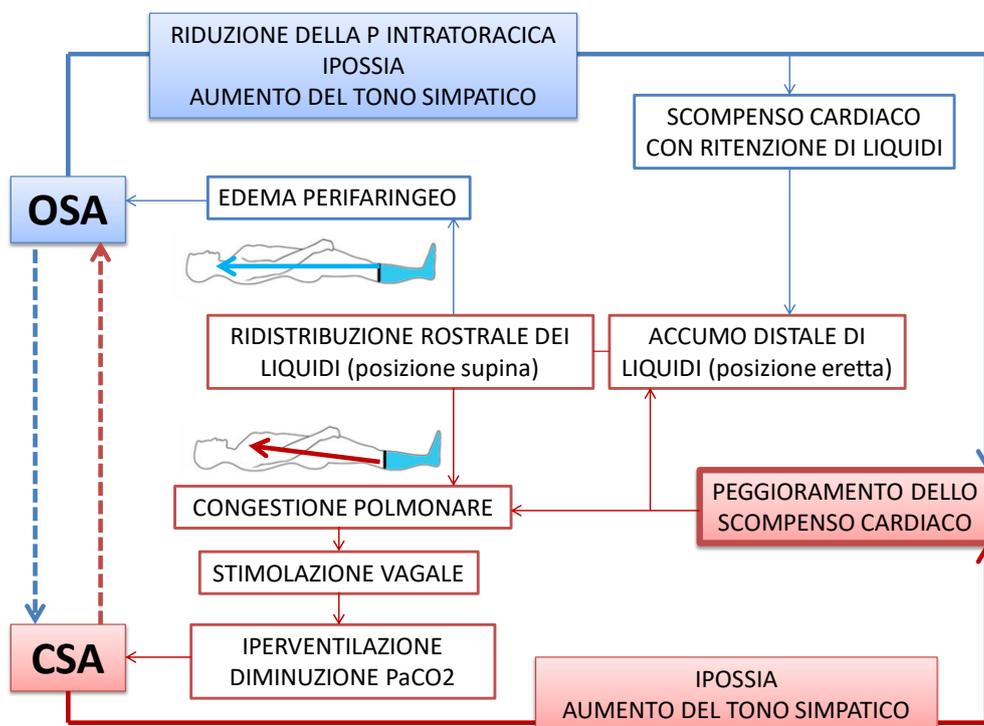


Figura 17 - Rappresentazione schematica della relazione bidirezionale tra apnee ostruttive e centrali nel sonno (OSA e CSA, rispettivamente), e l'insufficienza cardiaca (IC). La combinazione di ipossia intermittente, elevata attività simpatica del sistema nervoso e ridotta pressione intratoracica potrebbero portare allo sviluppo o alla progressione dell'IC. D'altra parte la ritenzione di sodio e liquidi caratteristici della condizione di IC, potrebbero causare uno spostamento rostrale degli stessi nelle strutture periferiche o nei polmoni durante la notte, facilitando lo sviluppo od il peggioramento delle OSA e delle CSA, rispettivamente (Modificata da Kasai, Floras, Bradley – Sleep apnea and CVD: a bidirectional relationship, Circulation 2012, 126: 1495-1510).

È quindi ipotizzabile che la condizione di ritenzione di sodio e acqua derivante dallo stato di insufficienza cardiaca possa contribuire alla patogenesi delle OSA e delle CSA. Al contempo anche

gli effetti avversi delle OSA e delle CSA potrebbero giocare un ruolo rilevante nella progressione dell'IC.

Da sottolineare il fatto che le apnee notturne provochino una serie di risposte meccaniche, emodinamiche, chimiche ed infiammatorie che possono comportare conseguenze avverse sul sistema cardiovascolare¹¹⁹. I ripetuti episodi apnoici espongono, infatti, il cuore e la circolazione ad una cascata di stimoli nocivi che, nel tempo, possono avviare o contribuire alla progressione della maggior parte dei disturbi cardiovascolari.

IV-1.1 Pressione intratoracica negativa

Una delle caratteristiche principali delle OSA è la generazione di un'elevata pressione intratoracica negativa durante gli sforzi inspiratori rivolti contro la faringe occlusa¹²⁰. La negativizzazione della pressione nel torace fa immediatamente aumentare la pressione trasmurale del ventricolo sinistro, vale a dire la differenza tra la pressione intraventricolare e la pressione intratoracica. Di conseguenza anche il post-carico del ventricolo sinistro tende ad aumentare, essendo infatti è direttamente correlato alla pressione intratoracica. Inoltre, questo aumento della pressione interna al torace, determina un aumento del ritorno venoso e, quindi, del precarico del ventricolo destro. Inoltre, lo stato di ipossia conseguente alle OSA induce una vasocostrizione polmonare che provoca aumento del post-carico del ventricolo destro, distensione della camera e spostamento del setto a sinistra durante la diastole.

Tutto ciò ostacola il riempimento del ventricolo sinistro. Questa combinazione di aumentato postcarico e diminuito precarico del VS durante l'evento di apnea provoca una progressiva riduzione dello stroke volume e della gittata cardiaca, molto più pronunciato nei pazienti con disfunzione sistolica che in quelli con normale FE.

L'aumento della pressione trasmurale fa lievitare anche la domanda di ossigeno del miocardio e, contemporaneamente, diminuire il flusso sanguigno alle arterie coronarie. Questo stato di ipossia, aggravato dallo stato di carenza di ossigeno conseguente all'apnea, induce un ulteriore incremento del tono del sistema simpatico^{121,122}. Nell'insieme, questi meccanismi possono precipitare un'ischemia miocardica nei pazienti con pre-esistente malattia coronarica e compromettere la contrattilità cardiaca e il rilasciamento diastolico. Anche il flusso ematico cerebrale può ridursi in modo significativo durante le apnee ostruttive, ma verosimilmente solo per effetto secondario alla diminuzione della gittata cardiaca¹²³.

Nel corso dei mesi e degli anni, questi aumenti ripetitivi della tensione di parete possono stimolare una serie di processi coinvolti nel rimodellamento ventricolare, con conseguente induzione di ipertrofia settale o concentrica¹²⁴, oppure portare ad un quadro di dilatazione ventricolare¹²⁵. Se il soggetto si trovasse in uno stato in cui altri processi negativi di rimodellamento fossero attivi, come in seguito ad un infarto miocardico, questi potrebbero essere esacerbati¹²⁶.

Le oscillazioni della pressione intratoracica durante gli eventi ostruttivi possono anche determinare un aumento dello stress sulla parete aortica, atriale e intratoracica, aumentando così la probabilità di aritmie atriali notturne e dissecazione dell'aorta toracica nei pazienti con malattia vascolare già presente¹²⁷⁻¹³⁰.

IV-1.2 Disregolazione autonoma

Gli eventi apnoici determinano cadute notturne della saturazione dell'emoglobina talvolta fino a valori al di sotto del 60%, alterando completamente la risposta autonoma al sonno.

Le OSA inducono fin da subito l'incremento del tono simpatico e la reciproca riduzione della stimolazione parasimpatica. Il sistema nervoso simpatico, infatti, viene attivato contemporaneamente sia dall'ipossia che dalla ritenzione di CO₂, indotte dall'apnea.

Il risultato è un aumento post-apnoico sia della frequenza cardiaca, sia della pressione arteriosa, che al termine di ciascun evento di apnea può giungere fino a valori molto elevati sia sistolici che diastolici¹³¹.

Questi effetti acuti delle OSA sul sistema nervoso autonomo non si limitano alle ore del sonno, studi sugli animali hanno mostrato come gli aumenti della PA nel sonno di cani esposti cronicamente alle OSA in modo artificiale siano mantenuti anche nella veglia¹³². Allo stesso modo i pazienti con OSA e disfunzione cardiaca possiedono un'elevata attività simpatica e una depressa attività vagale del cuore anche nel periodo di veglia¹³³⁻¹³⁵. Questa caratteristica attivazione si inverte quando le OSA vengono trattate attraverso la somministrazione di una pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) che genera un abbassamento immediato del tono simpatico ed un aumento della modulazione vagale della frequenza cardiaca sia di notte che durante la veglia.

Il motivo del protrarsi di tali effetti anche durante il giorno rimane poco chiaro, ma potrebbe riguardare l'adattamento dei riflessi chemorecettoriali o dei processi centrali che disciplinano il sistema autonomo. In primis, la diminuzione dell'attività cardiaca vagale aumenta la frequenza cardiaca, riducendo contemporaneamente la fisiologica variabilità della stessa, esponendo il paziente

ad un aumentato rischio di eventi avversi, tra i quali sono da sottolineare l'insorgenza di aritmie maligne. Anche l'iperattivazione simpatica agisce di per sé aumentando la frequenza, e può essere considerata come un fattore di peggioramento della prognosi dei pazienti con malattie cardiache. Essa si configura, infatti, come una possibile causa di desensibilizzazione dei recettori cardiaci beta-adrenergici, di aritmie e di lesioni dei miociti. Il sistema simpatico è anche responsabile di una importante vasocostrizione periferica, che induce un aumento della pressione arteriosa e quindi del post-carico ventricolare. Tutto questo promuove, tra gli altri effetti, un'eccessiva ritenzione renale di sodio e di liquidi, incrementata dall'azione sinergica del sistema renina-angiotensina-aldosterone¹⁸, spesso iperattivato nelle malattie cardiache, *vedi capitolo II-6*.

IV-1.3 Stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale

L'ipossia intermittente e la riossigenazione post-apnoica possono indurre uno stato di stress ossidativo, con produzione di specie reattive dell'ossigeno e attivazione dei mediatori dell'infiammazione e molecole di adesione, tramite l'attivazione di fattori nucleari trascrizionali quali il κ -B, in grado di compromettere la funzione endoteliale e promuovere l'aterogenesi.¹³⁶ I pazienti con OSA presentano basse concentrazioni plasmatiche di nitrati e nitriti e alti livelli di markers di stress ossidativo. Questo potrebbe peggiorare lo stato di danno endoteliale e di aterogenesi.

Recenti studi randomizzati hanno mostrato come nel soggetto con OSA, senza altre patologie, la vasodilatazione endotelio-dipendente sia compromessa. I medesimi soggetti, posti in terapia con CPAP, hanno mostrato alcuni miglioramenti della funzione endoteliale, senza tuttavia presentare una riduzione dei livelli plasmatici di biomarcatori dell'infiammazione.

Il maggiore tasso di apoptosi delle cellule endoteliali ed i livelli meno elevati di cellule progenitrici endoteliali circolanti nei pazienti con OSA possono contribuire a questi processi.

Rispetto ai soggetti di controllo, i pazienti con OSA mostrano segni di aterosclerosi precoce, compreso un maggiore spessore dell'intima-media dell'arteria carotide e una maggiore stiffness arteriosa. In uno studio randomizzato, l'uso della CPAP ha ridotto sia lo spessore intimo mediale della carotide, che la rigidità arteriosa, sostenendo l'esistenza di una relazione causale tra OSA e aterosclerosi¹³⁷.

IV-1.4 Attivazione piastrinica e ipercoagulabilità

Nei pazienti con OSA sono stati osservati livelli aumentati di markers trombotici e di iperattivazione piastrinica, specialmente durante il sonno. Si ritrovano, in particolare, livelli mattutini di fibrinogeno e di inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo I (PAI I) molto aumentati¹³⁸. Mehra e colleghi¹³⁹ hanno mostrato, in uno studio epidemiologico, che sia il fibrinogeno che il PAI I aumentano in modo direttamente proporzionale con il crescere dell'AHI, anche dopo aggiustamento per i fattori confondenti. Questi risultati indicano una potenziale ridotta capacità fibrinolitica e uno stato di ipercoagulabilità.

In uno studio non randomizzato si è mostrato come la concentrazione mattutina di fibrinogeno sembri diminuire dopo una notte di CPAP¹⁴⁰. Un altro studio randomizzato ha mostrato come una terapia di due settimane con CPAP sia associata ad una riduzione significativa della concentrazione del PAI I¹³⁸.

Prese insieme, queste osservazioni suggeriscono che l'attivazione piastrinica e lo stato conseguente di ipercoagulabilità potrebbero svolgere un ruolo importante nella suscettibilità dei pazienti con OSA ai fenomeni tromboembolici come lo stroke.

IV-1.5 Disregolazione metabolica

Un buon numero di studi ha riportato un'associazione indipendente delle OSAS con diversi componenti che rientrano nei criteri diagnostici della sindrome metabolica, in particolare con l'insulino-resistenza e con la dislipidemia¹⁴¹. Rappresentando la sindrome metabolica un accertato fattore di rischio cardiovascolare, questa associazione con le OSAS può divenire molto pericolosa, incrementando ulteriormente il rischio¹⁴². I fattori legati alle OSA che possono contribuire ad una disregolazione del metabolismo includono l'aumentata attività simpatica, la frammentazione del sonno e l'ipossia intermittente¹⁴³.

Un certo numero di studi effettuati sia su animali¹⁴⁴ che su esseri umani ha mostrato una prevalenza maggiore di insulino-resistenza e intolleranza glucidica nei pazienti con OSAS. In questi pazienti, inoltre, questa associazione è indipendente dal peso corporeo¹⁴⁵ ed alcuni studi hanno mostrato come il peggioramento dell'insulino-resistenza sembri procedere di pari passo con l'incremento dell'AHI¹⁴⁶. In particolare, sia la Sleep Heart Health Study che il Wisconsin Cohort Study hanno recentemente

identificato l'OSAS come un fattore di rischio indipendente per l'insulino-resistenza, dopo aggiustamento per potenziali variabili confondenti quali età, sesso e indice di massa corporea^{147,148}.

Non vi è, invece, evidenza di un'associazione indipendente tra le OSAS e le anomalie del metabolismo lipidico. Diversi studi hanno mostrato come l'OSAS risulti associata ad un'ipersecrezione di leptina, molti di essi, tuttavia, non sono stati adeguati a fattori di confondimento quali l'obesità e la distribuzione del grasso viscerale. Uno studio condotto su pazienti con sindrome delle apnee ostruttive ha riportato come si possano osservare degli effettivi livelli elevati di leptina solamente nei soggetti obesi¹⁴⁹. Altri studi hanno lavorato per ricercare i possibili determinanti di questa ipersecrezione di leptina, dimostrando come uno di questi sia la condizione di ipossiemia intermittente durante il sonno, tipica dei soggetti con OSAS¹⁵⁰.

Il trattamento con CPAP sembra essere associato ad una diminuzione dei livelli di leptina, sebbene una vera e propria caduta della sua concentrazione plasmatica sia stata osservata solo in pazienti non obesi¹⁵¹. Shimizu e collaboratori¹⁵² hanno ricercato l'eventuale correlazione tra le modificazioni dei livelli plasmatici di leptina e la funzione cardiaca. Nonostante i loro risultati non siano stati conclusivi in tal senso, essi hanno mostrato una significativa caduta della concentrazione ormonale nei soggetti in terapia CPAP. Altri report, tuttavia, hanno osservato che i livelli di leptina, previa correzione per la distribuzione del grasso corporeo, non siano correlabili agli indici di OSA, indicando invece una più stretta correlazione con gli indici di obesità¹⁵³.

In conclusione, la possibilità di un rapporto indipendente tra metabolismo lipidico e OSA dovrebbe ancora essere considerata come un quesito irrisolto.

IV-2 Relazione tra scompenso cardiaco e disturbi respiratori nel sonno

In considerazione di quanto descritto, sembrerebbe evidente che le OSA comportino fenomeni ripetitivi di stress a carico del cuore, fasi intermittenti di ipossia ed uno stato di iperattivazione simpatica. Questi elementi, protratti per un lungo periodo, possono condurre alla genesi di fenomeni di rimodellamento delle camere cardiache (ad esempio ipertrofia ventricolare sinistra, dilatazione, alterazioni della cinesi, ecc...) e nel tempo a calo della funzione sistolica globale soprattutto nel caso in cui si verificano in soggetti sensibili, predisposti o con determinate comorbidità.

Dati trasversali dalla coorte SHHS (*the Sleep Heart Health Study*)¹⁵⁴ mostrano come la presenza di OSA con un $AHI \geq 11$ sia associata ad un aumento relativo di 2,38 della probabilità di sviluppare IC, indipendentemente dai fattori di confondimento¹⁵⁵. Un'analisi longitudinale della stessa coorte ha

mostrato, dopo aggiustamento per fattori confondenti, come la gravità delle OSA possa essere un predittore significativo di scompenso cardiaco negli uomini, ma non nelle donne. *Gottlieb et al*¹⁵⁶, hanno, infatti, descritto una differente incidenza dello scompenso cardiaco nei pazienti di sesso maschile con OSA: in tutte le fasce di età, essa si mostrava costantemente maggiore rispetto ai soggetti di sesso femminile. Questa valutazione è stata condotta seguendo i pazienti per un tempo medio di 8.7 anni e ha mostrato come gli uomini con AHI > 30 avessero una probabilità del 58% maggiore di sviluppare IC, rispetto a quelli con AHI minore di 5. Questa associazione non è stata mostrata per il sesso femminile.

Una simile differenza di sesso nella prevalenza dei disturbi respiratori nel sonno è stata osservata dal gruppo di ricerca Highcare alle alte altitudini, in condizione di ipossia ipobarica¹⁵⁷. Sono stati selezionati infatti soggetti sani, a cui è stata eseguita una polisonnografia a livello del mare, che è risultata per tutti priva di alterazioni. Lo studio polisonnografico è quindi stato ripetuto a diverse altitudini (3400 m e 5400 m) dopo alcuni giorni di adattamento alla quota, con il risultato che il sesso maschile, a differenza del femminile, ha mostrato a tutti i dislivelli testati lo sviluppo di alterazioni della respirazione notturna con AHI medi superiori a 40 (DS ± 33) a 3400 m e superiori a 85 (DS ± 35) a 5400 m. La differenza con il sesso femminile è risultata incredibilmente elevata: a 3400 m l'AHI medio è di 2.4 (DS ± 2.8) e a 5400 m è di 41 (DS ± 44.0), con un p-value inferiore a 0.01. Tale dato suggerisce che soggetti di sesso maschile, esposti a condizioni di ipossia (in questo studio ad ipossia ipobarica da alta quota), anche in assenza di patologie, sono maggiormente predisposti a sviluppare apnee nel sonno. L'esposizione all'ipossia ipobarica da alta quota può essere considerato un modello sperimentale di studio per patologie, quali lo scompenso cardiaco, che comportano una ridotta ossigenazione dei tessuti, una alterazione dell'equilibrio vagale-simpatico a favore di quest'ultimo ed una ritenzione di fluidi, maggiormente a livello toracico.

In uno studio prospettico di Wang et al¹⁵⁸ con un follow up medio di 2,9 anni, 164 pazienti con scompenso cardiaco sono stati suddivisi in due gruppi: soggetti con AHI >15 e soggetti con AHI <15. Dall'analisi dei dati è emerso che il primo gruppo sembrava avere un rischio di mortalità doppio rispetto al secondo (8.7 vs 4.2 per 100 pazienti all'anno, con p-value= 0.029), anche dopo aggiustamento per i fattori di rischio confondenti. Nello studio di Ferrier e colleghi¹⁵⁹ del 2005 i soggetti reclutati sulla base dell'insufficienza cardiaca con FE < 45% sono stati classificati in due gruppi considerando l'indice di apnea-ipopnea superiore od inferiore alla soglia di 10. Il 68% della popolazione ha mostrato di avere un AHI > 10, suddivisi in particolare in soggetti con OSA (53% della popolazione totale) e soggetti con CSA (15% della popolazione totale). Nello studio di

Oldenburg et al¹⁶⁰ del 2007, 700 pazienti con FE < 40% sono stati sottoposti a monitoraggio polisonnografico con il risultato che il 76% di essi mostravano un AHI > 5. Di essi il 36% è risultato affetto da CSA, mentre il 40% da OSA. Lo studio più recente è quello svolto da Yumino et al¹⁶¹ nel 2009 che ha reclutato 218 pazienti con insufficienza cardiaca e FE < 45%. La coorte è stata suddivisa in soggetti con AHI < 15, il 53% e soggetti con AHI > 15, il 47%. Di questi ultimi il 21% ha mostrato di avere una prevalenza di CSA al monitoraggio polisonnografico notturno, mentre il 26% di avere una prevalenza di OSA. Nello studio di Paulino et al¹⁶², svolto sempre nel 2009 in Francia, sono stati arruolati pazienti con scompenso cardiaco e FE < 45%, suddividendo i soggetti in base all'AHI > 10. La prevalenza della condizione di AHI > 10 è stata del 81%, di cui 70% di OSA e 30% di CSA. I soggetti con CSA sono risultati essere associati ad una condizione di malattia cardiaca più severa e ad un AHI maggiore rispetto ai soggetti con OSA. La prevalenza e la severità dei disturbi respiratori si è mostrata maggiore negli uomini rispetto alle donne (85% contro 64%, con un $\chi^2 = 0.0003$ e AHI medio 27 ± 19 eventi/ora contro 15 ± 13 eventi/h, con p-value = 0.0001).

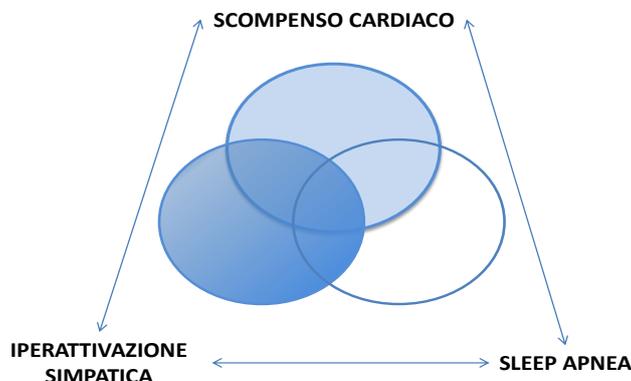
La prevalenza di OSA nelle popolazioni di pazienti con scompenso è di molto maggiore rispetto a quella nella popolazione generale, assestandosi su livelli tra il 26% al 57% nei maggiori studi.

La CSA si è dimostrata un significativo predittore indipendente di mortalità in alcuni studi sull'IC^{163,164}. Essa è una condizione molto più diffusa nei soggetti con IC rispetto alla popolazione generale, con una prevalenza variabile dal 15% al 36% nei maggiori studi.

La presenza di apnee del sonno, in generale, si è dimostrata associata ad un aumentato rischio di mortalità in pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia ischemica, principalmente a causa di un tasso superiore di morte improvvisa. L'ipotesi principale di questi risultati è che lo stress meccanico, autonomo ed ossidativo imposto dalle apnee del sonno potrebbe aggravare lo stato di ischemia miocardica, contribuendo ad un aumento della mortalità, attraverso la generazione di aritmie ventricolari maligne. *Butt e colleghi*¹⁶⁵, in una recente analisi, hanno mostrato come i pazienti con OSA, ma altrimenti sani, mostrassero una insufficiente perfusione miocardica, che migliorava sensibilmente se posti in terapia con CPAP.

Tutte queste osservazioni, in concerto con quelle sopra descritte sulle ritenzione ed alterazione nella distribuzione dei liquidi nell'IC, possono contribuire alla patogenesi delle apnee del sonno, suggeriscono l'esistenza di una relazione bidirezionale tra scompenso cardiaco e apnee nel sonno.

Figura 18 - Modello bidirezionale che illustra come l'insufficienza cardiaca possa avviare o esacerbare le apnee nel sonno. (Modificata da Kasai et al. – Sleep Apnea and CVD; Circulation 2012; 126:1495-1510).



Lo scompenso cardiaco, infatti, è una condizione che già di per sé si accompagna ad un'iperattivazione simpatica che espone il paziente ad una maggiore probabilità di eventi cardiovascolari nonché a morte cardiaca improvvisa. Si capisce, quindi, come la presenza delle SA amplifichi in tali pazienti la disregolazione autonoma contribuendo ancor più alla progressione della malattia¹⁶⁶.

Purtroppo i classici fattori di rischio cardiovascolare si riscontrano frequentemente nei pazienti con SA, per cui non è semplice stabilire quanto i disturbi respiratori nel sonno di per sé costituiscano un fattore di rischio cardiovascolare indipendente.

IV-3 Prognosi del paziente con scompenso cardiaco in terapia per apnee notturne

Gli obiettivi della terapia delle OSA sono comuni a quelli dello scompenso cardiaco: migliorare la performance del ventricolo sinistro, la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti.

Come nei soggetti con normale funzione ventricolare sinistra, la più convincente indicazione per il trattamento della sindrome da SA è rappresentata dalla sonnolenza diurna e dalla presenza di altri sintomi correlati alla SA.

Necessario tenere però in conto che la maggior parte dei pazienti con OSA e scompenso cardiaco non riporta in anamnesi un'eccessiva sonnolenza diurna¹⁶⁷ e ottiene punteggi inferiori sulla Epworth Sleepiness Scale rispetto alla popolazione generale per ogni dato AHI¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

IV-3.1 Terapia farmacologica, ossigenoterapia e modifiche dello stile di vita

Prima ancora di istituire una terapia medica vanno proposte alcune misure generali che possono aiutare a ridurre il carico di ostruzione: ridurre il peso corporeo (indice di massa corporea ideale <25 kg/m²), sospendere l'assunzione di alcol, sedativi e farmaci la sera ed evitare la posizione supina durante il sonno, soprattutto se le apnee insorgono specificatamente in questa posizione. Questo obiettivo può essere raggiunto banalmente attraverso l'apposizione di una pallina da tennis o altri oggetti simili sul retro del pigiama, che rendono impossibile la scelta della posizione supina.

L'ottimizzazione della terapia medica dell'IC deve essere la prima linea di terapia nelle OSA, visto il contributo alla patogenesi della ritenzione di fluidi e del loro spostamento rostrale durante la notte¹⁷¹.

La terapia farmacologica va ottimizzata con l'opportuna adozione dei tradizionali schemi terapeutici con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, betabloccanti e diuretici (*vedi figura 13*). Mentre l'impiego di betabloccanti contribuisce a contrastare favorevolmente l'aumento del tono simpatico, l'uso dei diuretici deve essere prudente perché può indurre un'alcalosi metabolica, avvicinando così la P_aCO₂ al valore di soglia apnoica e favorendo pertanto l'insorgenza del respiro periodico.

L'ossigenoterapia, somministrata durante le ore notturne, corregge nel breve periodo l'ipossiemia tipica delle apnee, riduce il numero delle crisi e abbassa i livelli di noradrenalina circolante.

Nel trattamento prolungato, però, l'ossigenoterapia non sembra incidere positivamente né sulla funzione contrattile del ventricolo sinistro né sulla qualità di vita. Il dato non sorprende: l'ossigeno somministrato durante la notte elimina le desaturazioni, ma non incide sugli aspetti principali del meccanismo che sostiene le apnee¹⁷².

IV-3.2 Pressione positiva continua delle vie aeree

La pressione positiva continua delle vie aeree (continuous positive airway pressure, CPAP) possiede un ruolo collaudato nel trattamento delle SA¹⁷³.

Tale sistema agisce su tutta la parete faringea come un sostegno pneumatico che previene le oscillazioni delle pareti e fornisce per tutto il ciclo respiratorio un supporto pressorio costante che permette di ritardare il collasso in fase espiratoria.

La CPAP è indicata in presenza di AHI ≥ 20 o di RDI (*respiratory disorder index*) ≥ 30 , in prevenzione cardiovascolare primaria; il valore di riferimento per l'indicazione alla CPAP è di 5-19 per l'indice AHI e 5-29 per l'indice RDI nei pazienti in prevenzione secondaria¹⁷⁴.

L'uso della CPAP nelle OSA permette una riduzione della pressione negativa intratoracica, che si acuisce durante gli episodi di apnea, contribuendo quindi a ridurre il postcarico ventricolare sinistro, la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Inoltre, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco gli effetti della CPAP sono paragonabili, per modalità di azione, all'effetto del blocco farmacologico dei recettori beta-adrenergici, infatti, grazie alla riduzione della domanda di ossigeno si attenua la scarica simpatica centrale.

*Kaneko e colleghi*¹⁷⁵ hanno mostrato che, dopo 1 mese di trattamento con CPAP, la pressione arteriosa sistolica e la frequenza cardiaca diminuivano sensibilmente, mentre la frazione di eiezione, FE, aumentava del 9%. L'ampliamento di questo studio ha mostrato che tale riduzione della pressione sistolica era accompagnata da una riduzione della scarica nervosa simpatica vasocostrittrice, suggerendo che l'iperattivazione simpatica nelle OSA si somma a quella già presente nella condizione di scompenso cardiaco.

In un altro studio randomizzato della durata di 3 mesi, coinvolgente pazienti con IC non grave ed OSA lieve-moderata, *Mansfield et al*¹⁷⁶ hanno cercato di dimostrare che il trattamento con CPAP può essere effettivamente efficace nell'incrementare la funzione eiettiva ventricolare e nel ridurre il tono simpatico. Hanno infatti riscontrato un aumento significativo della FE fino al 5%, mentre l'escrezione urinaria di noradrenalina subiva una sensibile diminuzione, seppur la pressione arteriosa durante il giorno non calasse.

Sebbene non randomizzati, due studi osservazionali di confronto tra pazienti con scompenso cardiaco CPAP-trattati e non trattati hanno prodotto alcuni dati interessanti sugli effetti della CPAP in termini di morbilità e mortalità. *Wang et al*¹⁵⁸ hanno registrato un trend di riduzione della mortalità nei pazienti trattati con CPAP (p-value = 0.07) su una media di 2,9 anni di follow-up. *Kasai e colleghi*¹⁷⁷, seguendo i pazienti per un periodo di 2,1 anni, hanno dimostrato che nei soggetti in terapia con CPAP il tasso di sopravvivenza media senza ospedalizzazioni sembrerebbe essere significativamente maggiore.

*Johnson e colleghi*¹⁷⁸ hanno mostrato che l'uso di CPAP in pazienti con scompenso cardiaco stabile ed OSAS provocava in acuto un peggioramento dei parametri di funzionalità cardiaca (diminuzione dello stroke volume ventricolare sinistro e peggioramento improvviso della frazione di

iezione), ma un uso protratto per più di 7 settimane invertiva il trend, determinando un netto miglioramento della funzionalità miocardica.

In un lavoro di *Khayat et al*¹⁷⁹ viene descritto che l'uso di CPAP automatiche, in pazienti acutamente scompensati con OSA, migliorava l'FE.

Altri studi sostengono la superiorità della Bi-level PAP (BPAP) rispetto alla CPAP nel migliorare l'iezione ventricolare nei pazienti con disturbi respiratori nel sonno e IC^{180,181}.

Queste osservazioni incoraggianti sottolineano la necessità di adeguati studi randomizzati per valutare gli effetti del trattamento sulla OSA in merito a morbilità e mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco.

In un recente studio osservazionale, *Marin et al.*¹⁶⁶ hanno mostrato che i pazienti non affetti da scompenso, ma con OSAS severa non trattata, avevano un aumento significativo del rischio di eventi fatali e non fatali rispetto al gruppo di soggetti sani di controllo. Al contrario, il rischio di tali eventi nei pazienti con OSA severa trattati con CPAP non è risultato essere significativamente aumentato rispetto ai controlli¹¹⁹. Di contro, *Luo e colleghi*¹⁸², valutando 128 soggetti con scompenso cardiaco, non sono riusciti a dimostrare l'esistenza di una relazione indipendente tra OSA non trattata e mortalità.

Un recente studio retrospettico di coorte su 30719 pazienti di Medicare con nuova diagnosi di IC, ha mostrato un tasso di sopravvivenza a due anni maggiore nei pazienti sottoposti a test diagnostici per disturbi respiratori nel sonno, ed eventualmente trattati, rispetto ai pazienti non testati (HR 0.33, p-value < 0.0001)¹⁸³. Tra i pazienti testati ed ai quali è stata diagnosticata una SA, coloro che sono stati posti in terapia hanno mostrato un aumento della sopravvivenza a due anni (HR 0.49, p-value < 0.009). In questo studio sono stati considerati i disturbi respiratori come un unico insieme, comprendendo quindi sia pazienti con OSA che con CSA¹⁸³.

Per quanto riguarda le sole apnee centrali, posto che la congestione sistemica e polmonare contribuisca in modo significativo all'avvio ed alla perpetuazione delle CSA, l'ottimizzazione della terapia dello scompenso deve essere considerata una pietra angolare del trattamento. L'uso di beta-bloccanti, infatti, sembrerebbe utile per ridurre gli episodi di CSA, anche se potrebbe peggiorare i fenomeni ostruttivi legati alle OSA¹⁸⁴.

Diversi approcci sono stati utilizzati per trattare le CSA negli scompensati, ma nessuno di questi ha dimostrato alcun vantaggio significativo sulla morbilità o mortalità cardiovascolare.

Rimane ancora incerto se la riabilitazione cardiaca migliori le CSA. Uno studio ha riportato una riduzione del 64% dell'AHI dopo 6 mesi di esercizio fisico¹⁸⁵, mentre un altro studio di 4 mesi non ha trovato nessun cambiamento significativo nell'AHI¹⁸⁶.

Per quanto riguarda la resincronizzazione cardiaca, una recente meta-analisi di studi randomizzati ha riportato una diminuzione dell'AHI significativa, con una riduzione media di -13, ed un miglioramento della funzione cardiaca¹⁸⁷. Lo studio ha anche mostrato che la soppressione delle CSA non può, tuttavia, essere sostenuta per un lungo periodo.

In aggiunta a questo è stato riportato che anche il trapianto cardiaco possa migliorare le CSA¹⁸⁸.

Piccoli studi randomizzati riportano che un mese di ossigenoterapia notturna può aiutare a ridurre l'AHI dei pazienti con scompenso cardiaco e con CSA fino al 50%, mentre un trial randomizzato più recente, durato 13 mesi, ha riportato che la somministrazione di ossigeno durante la notte migliora sicuramente la qualità della vita, sebbene non vi siano prove che la stessa possa migliorare la funzione cardiovascolare o portare a risultati clinici.

Recentemente, *Ponikowski e colleghi*¹⁸⁹, in uno studio non randomizzato, hanno riferito che la pratica di stimolazione trans venosa unilaterale del nervo frenico sembra in grado di ridurre l'AHI del 49% nei pazienti con CSA. Se tale miglioramento possa essere sostenuto in cronico, od essere addirittura permanente, rimane ad oggi sconosciuto, ma permetterebbe a questa procedura di essere accettata per la terapia dei pazienti con scompenso cardiaco.

Poiché nella maggior parte dei pazienti con CSA e IC sono presenti sia un aumento della pressione che del volume di riempimento ventricolare, brevi studi con cicli con CPAP hanno valutato gli effetti della crescente pressione intratoracica, in grado di ridurre sia precarico che post-carico cardiaco, su funzione ventricolare sistolica, insufficienza mitralica ed escrezione urinaria di noradrenalina.

Il fatto che tutti questi fattori migliorino in terapia con CPAP ha portato alla creazione del Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Central Sleep Apnea in Heart Failure (CANPAP) trial, che ha cercato di determinare se l'uso di CPAP migliorasse la gravità delle CSA, la morbilità, la mortalità e la funzione cardiovascolare nei pazienti in terapia medica ottimale per lo scompenso¹⁹⁰. In questo studio, che ha arruolato 258 pazienti con scompenso cardiaco e CSA, l'uso di CPAP ha attenuato la gravità delle stesse, con miglioramento della FE e diminuzione dei valori di noradrenalina plasmatica. Dopo un follow-up di 2 anni, tuttavia, non vi era più alcuna differenza significativa tra i due gruppi in merito all'endpoint primario di sopravvivenza libera da trapianto di cuore.

Poiché la riduzione delle CSA attraverso la terapia con CPAP sembra essere in grado di migliorare i tassi di eventi cardiovascolari, è stata condotta un'analisi post hoc dello studio CANPAP. I pazienti randomizzati per l'uso di CPAP sono stati divisi in 2 gruppi: il primo in cui l'AHI è stato ridotto al di sotto della soglia di entrata di 15, con le CSA effettivamente ridotte o soppresse, ed il secondo in cui 3 mesi dopo la randomizzazione l'AHI è rimasto ≥ 15 ¹⁹¹. Il gruppo che ha mostrato la soppressione delle CSA ha registrato una sopravvivenza libera da trapianto significativamente più elevata rispetto al gruppo di controllo non trattato, mentre, nel gruppo con CSA resistenti, si è mostrata una, seppur non significativa, tendenza al miglioramento della sopravvivenza libera da trapianto. Anche se i risultati dello studio CANPAP non supportano l'uso di routine della CPAP per il trattamento di pazienti con scompenso cardiaco e CSA, l'analisi post-hoc ha sottolineato la necessità di un efficace e tempestivo trattamento delle stesse^{163,191}.

Un tipo più recente di ventilazione non invasiva a pressione positiva delle vie aeree, la “adaptive servo ventilation” (ASV) si è dimostrata capace di sopprimere immediatamente le CSA nei pazienti con scompenso cardiaco, anche in quelli con CSA resistenti alla CPAP o alla B-PAP. In uno studio randomizzato, il peptide natriuretico cerebrale, BNP, e le concentrazioni urinarie notturne di metadrenaline sono state ridotte in trattamento con ASV, senza alcun miglioramento dell'FE. In due altri studi clinici randomizzati a breve termine che coinvolgono pazienti con insufficienza cardiaca con o senza CSA o con coesistenti OSA e CSA, i valori di FE sono aumentati maggiormente con il trattamento con ASV rispetto al trattamento con CPAP. Sebbene questi dati abbiano suggerito che l'ASV potesse essere più efficace nel sopprimere le CSA rispetto alla CPAP, è stato recentemente pubblicato lo studio SERVE-HF nel quale si è addirittura dimostrato che l'utilizzo di ASV nel paziente con severa riduzione della frazione di eiezione (<35%) ed apnee esclusivamente centrali aumenta, invece di ridurre, la mortalità soprattutto su base aritmica nel paziente scompensato. Molto c'è quindi ancora da fare per capire quali pazienti con scompenso cardiaco trattare soprattutto se la principale alterazione del sonno risulta essere di tipo centrale^{192_193_194}

IV-3.3 Terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)

Diversi autori hanno dimostrato un effetto positivo della CRT sui disturbi respiratori durante il sonno in pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Sinha et al hanno mostrato come la CRT sembri migliorare la qualità del sonno e ridurre l'AHI nei pazienti con CSA; la valutazione è stata effettuata su 14 soggetti in un periodo di 17 ± 7 settimane¹⁹⁵.

Oldenburg et al¹⁹⁶, nel 2007, hanno studiato 36 pazienti con IC e CSA eleggibili per CRT, mostrando, con risultati simili a Sinha, un miglioramento dell'AHI, della saturazione minima e della percentuale di desaturazione notturna dopo 5.3 ± 3 mesi dall'impianto del PM biventricolare. Tale dato non è stato confermato, nel medesimo studio, nel sottogruppo di pazienti con OSA.

Al contrario, Stanchina et al¹⁹⁷ analizzando 13 pazienti in programma per CRT e con diagnosi di OSA, hanno riportato una riduzione dell'AHI medio in associazione ad un aumento della frazione di eiezione e al tempo di circolazione, quale misura indiretta della portata cardiaca. Il miglioramento dei disturbi del sonno dipende, in questi pazienti, fornisce una risposta positiva sia di tipo clinico che emodinamico alla CRT e tali risultati aprono nuove prospettive terapeutiche per i pazienti affetti da SA. L'analisi dei disturbi del sonno potrebbe, inoltre, nel futuro, essere utilizzata come ulteriore strumento per la valutazione dell'efficacia della CRT.

CAPITOLO V



ProMISeS-II

Progetto Multicentrico Italiano Sonno e Scompenso

STUDIO ITALIANO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE DI COORTE

Società scientifiche coinvolte: AIMS, SIC, AMCO, SICOA, AIPO

V-1 Presentazione e obiettivi dello studio

Lo **Studio ProMISeS**, **Progetto Multicentrico Italiano Sonno e Scompenso** cardiaco, è uno studio osservazionale multicentrico di coorte concepito con l'obiettivo di raccogliere dati inerenti i disturbi respiratori nel sonno nei pazienti con Scompenso Cardiaco.

Tale progetto, coordinato dal Centro di Medicina del Sonno dell'Istituto Auxologico Italiano - Ospedale San Luca e dall'Università degli Studi di Milano-Bicocca, prevede la partecipazione di numerosi centri italiani che si occupano di scompenso cardiaco e medicina del sonno, all'interno di un unico gruppo di studio denominato "Sonno e Scompenso Cardiaco".

Per la presente analisi dello Studio PROMISES sono stati aggiunti ai centri di reclutamento Italiani un centro di studio tedesco (Berlino, Centro interdisciplinare per la Medicina del Sonno, Charité, Università di Medicina) ed uno russo (St. Petersburg, Centro Nazionale di ricerca Medica ALMAZOV).

Come affermato nell'introduzione del lavoro, i Disturbi del Sonno nel loro insieme e, nello specifico, i disturbi respiratori nel sonno, costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cerebro e cardiovascolari. La presenza delle apnee nel sonno risulta in letteratura 134 associata ad un profilo pressorio particolare, spesso resistente al trattamento farmacologico, e potrebbe rivestire un ruolo sulla prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco.

Risulta quindi di particolare interesse clinico l'acquisizione di dati raccolti su un'ampia casistica di popolazione in merito alla prevalenza delle apnee nel sonno, sull'evoluzione naturale di tale disturbo, sulla prognosi e sull'impatto delle diverse terapie nel paziente con scompenso cardiaco.

Lo scopo del progetto è quindi quello di raccogliere i dati relativi ad un ampio campione di pazienti con scompenso cardiaco afferenti a servizi ambulatoriali ed ai reparti di cardiologia dedicati allo Scompenso cardiaco.

Sono stati raccolti dati anamnestici, parametri clinici, classe funzionale (NYHA), variabili antropometriche, parametri di laboratorio, di funzionalità cardiaca, di funzionalità respiratoria, scores legati alla qualità della vita ed alla sonnolenza, nonché i diversi pattern ventilatori nel sonno.

Lo scopo di questa analisi è limitato a stimare la prevalenze dei diversi fenotipi di disturbi respiratori nel sonno (DRS) e a valutare l'associazione tra essi (DRS-Outcome) e differenti predittori clinici.

V-2

Strumenti e Metodi

V-2.1 Selezione dei pazienti

Il reclutamento dei soggetti avviene, nei vari centri coinvolti, selezionando, sulla base dei criteri di inclusioni/esclusione, i pazienti afferenti ai servizi ambulatoriali ed ai reparti di degenza dedicati allo scompenso cardiaco. I dati vengono raccolti e trasferiti su un database centralizzato utilizzando una cartella digitalizzata (eCRF, electronic Case Report Format). Il database centrale è fisicamente posizionato presso l'Istituto Auxologico Italiano – Università degli studi di Milano-Bicocca.

Il reclutamento dei primi pazienti è iniziato nel dicembre 2008 e, ad oggi, sono stati arruolati 830 soggetti.

Nella struttura dell'Ospedale San Luca, i pazienti reclutati provengono dai reparti di Cardiologia Acuti, Cardiologia Riabilitazione, Ambulatori del Centro Scompenso e dal MAC (Macroattività Ambulatoriale Complessa, ex day-hospital).

Secondo il protocollo di studio sono stati reclutati pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco e funzione di eiezione ventricolare sinistra non superiore a 35% all'ecocardiografia trans toracica, anche in assenza di sintomatologia al momento dell'arruolamento, e pazienti con FE superiore a 35%, ma che abbiano necessitato di un ricovero ospedaliero nell'ultimo anno per scompenso acuto. Sono inoltre stati reclutati pazienti con diagnosi di scompenso diastolico.

I soggetti reclutati dovevano essere da almeno quattro settimane in una condizione di stabilità clinica, definita quindi come una fase di compenso ed una terapia farmacologica ottimizzata. I criteri utilizzati per la definizione di terapia ottimizzata sono stati tratti dalle "Linee Guida Europee per la diagnosi ed il trattamento dello scompenso cardiaco"⁷, *vedi capitolo II-11*.

Sono stati ritenuti validi, al fine della raccolta per la eCRF, tutti gli esami eseguiti dal paziente entro un mese dall'esecuzione della registrazione polisonnografica. Sono stati reclutati solamente pazienti capaci di parlare, leggere e comprendere le domande e le istruzioni, previa acquisizione del consenso informato firmato dal paziente.

In questo progetto, il consenso informato, redatto in accordo con la dichiarazione di Helsinki, è stato ottenuto dall'investigatore o dal personale delegato dopo aver informato il soggetto sulla natura e gli scopi dello studio ed in ogni caso prima dell'esecuzione di qualsiasi esame necessario.

Sono invece stati esclusi dall'arruolamento tutti i pazienti che abbiano subito interventi di bypass e resincronizzazione cardiaca nei sei mesi precedenti.

Sono inoltre stati definiti non reclutabili i soggetti HIV positivi, con insufficienza renale, neoplasie maligne e con disturbi di abuso di alcool o sostanze e tutti i soggetti non ritenuti capaci di prestare il proprio consenso o di collaborare attivamente allo studio.

V-2.2 Studio del sonno

Gli studi del sonno sono stati eseguiti secondo le linee guida internazionali utilizzando diversi livelli diagnostici (come codificato dall'American Academy Sleep Medicine nel 2007¹⁹⁸) e secondo la routine dei centri afferenti:

- Livello 1: polisonnografia in laboratorio sotto sorveglianza durante la notte;
- Livello 2: polisonnografia notturna, non sorvegliata;
- Livello 3: poligrafia a canali limitati (tipicamente 8-10 canali, senza registrazione del sonno)

Tutti gli indici sulle apnee notturne sono basati su valutazioni e score manuali.

Per la diagnosi dei disturbi respiratori nel sonno sono stati utilizzati i criteri dettati dalle linee guida internazionali della società americana di medicina del sonno¹⁰³. Sono considerati affetti i pazienti con un indice di apnea-ipopnea (AHI) superiore a 5 eventi per ora di sonno, *vedi capitolo III-3*.

In particolare, sono stati classificati come affetti da *sindrome delle apnee ostruttive* i pazienti con almeno 5 apnee ostruttive (AHI-ostruttivo ≥ 5) e nel contempo meno di 5 apnee centrali (AHI-centrale < 5) per ora di sonno; al contrario, i soggetti caratterizzati da almeno 5 episodi di apnee centrali (AHI-centrale ≥ 5) e meno di 5 apnee ostruttive (AHI-ostruttivo < 5) per ora di sonno sono stati classificati come affetti da *sindrome delle apnee centrali*. I pazienti caratterizzati da una frequenza superiore a 5 eventi all'ora sia di apnee centrali che ostruttive (AHI-centrale ≥ 5 e AHI-ostruttivo ≥ 5) sono stati classificati come "misti", per meglio sottolineare la compresenza delle due condizioni patologiche.

Sono state raccolte nel corso dello studio del sonno le seguenti variabili:

- Tipo di test (Livello 1-3);
- Tempo analizzato (luci spente-luci accese) (almeno sette ore, concordate secondo le abitudini del paziente);

- Apnea Hypopnea Index (AHI);
- Indice apnee centrali;
- Indice ipopnee centrali;
- Percentuale (presenza/assenza) di respiro periodico;
- Oxygen Desaturation Index (ODI-3%);
- Saturazione dell'ossigeno media;
- Saturazione dell'ossigeno minima;
- Opzionali: dati polisomnografici che includano Respiratory Disturbance Index (RDI) con il conteggio degli eventi RERA

In alcuni centri sono state inoltre raccolte ulteriori variabili, ritenute opzionali nel disegno del protocollo:

- Tempo totale di sonno
- Efficienza del sonno
- % sonno stadio 1
- % sonno stadio 2
- % sonno stadio 3 e 4
- % sonno stadio REM
- PLM index
- Indice totale di arousal
- Indice di arousal respiratorio
- Indice di arousal spontaneo

V-2.3 Dati antropometrici, anamnesi, terapia in atto

Sono stati raccolti i seguenti dati anamnestici in ogni paziente reclutato:

- Età in anni;
- Genere;
- Etnia;
- Altezza;
- Peso;
- Circonferenza del collo in cm, misurata a livello della membrana cricotiroidea;

- Circonferenza della vita in cm, misurata nel punto medio tra la parte inferiore della gabbia toracica e la parte superiore della cresta iliaca;
- Pressione sistolica e diastolica in posizione seduta, dopo un periodo minimo di 5 minuti di riposo, valutando il I tono di Korotkoff per la sistolica ed il V per la diastolica)
- Frequenza cardiaca
- Dati sintetici di anamnesi patologica remota e prossima
- Terapia farmacologica in atto e sua durata di assunzione (con particolare attenzione per quanto riguarda i farmaci cardioattivi e tutti quelli che possono influire sull'andamento delle fasi del sonno)

V-2.4 Somministrazione di questionari

Prima dello studio del sonno sono stati somministrati a tutti i pazienti due questionari inerenti lo stato di ansia e depressione (qualità della vita) e sul grado di sonnolenza diurna:

- ***Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)***: Questionario autosomministrato, creato come strumento di screening dei disturbi di tipo ansioso e di tipo depressivo. Si compone di due scale di misurazione, una per l'ansia, l'altra per la depressione (*vedi tabella 2*).
- ***Epworth sleepiness scale***: Questionario volto a valutare le probabilità di un soggetto di addormentarsi durante il giorno. Alcune domande riguardano situazioni note che favoriscono la sonnolenza (*vedi figura 6*).

V-2.5 ECG

ECG a 12 derivazioni, specificando in particolar modo il tipo di ritmo, la frequenza, la presenza di blocchi atrio-ventricolari, blocchi di branca o la presenza di stimolazione da PM.

V-2.6 Esami ematochimici

Per la quantificazione del rischio cardiovascolare sono stati raccolti parametri ematochimici in occasione del ricovero per Scompenso cardiaco e che il disegno dello studio è Cross-Sectional anche

se lo studio è stato presentato come una coorte; in particolare la misurazione degli elettroliti plasmatici (Sodio, Potassio e Cloruro), la funzionalità renale (Creatinina ed Urea plasmatiche con calcolo della velocità di filtrazione glomerulare), la misura del BNP o del pro-BNP, la valutazione dell'assetto lipidico (colesterolo totale, HDL e trigliceridi), la misurazione dei livelli di Proteina C Reattiva, la percentuale di emoglobina glicata ed infine la funzionalità tiroidea con il TSH riflesso ed eventuali frazioni libere ormonali.

V-2.7 Ecocardiogramma

Della valutazione ecocardiografica cardiaca sono stati raccolti i seguenti parametri: frazione di eiezione del ventricolo sinistro, volume sistolico indicizzato, volume diastolico indicizzato, tempo di decelerazione, rapporto E/E', indice TAPSE e la pressione dell'arteria polmonare (*vedi capitolo II-10.4*).

V-2.8 Esami complementari opzionali

In alcuni centri sono stati inoltre raccolti parametri derivati da indagini strumentali quali la spirometria, il test cardiopolmonare e il monitoraggio della PA nelle 24 ore, ritenuti dati opzionali dal protocollo. In una parte dei pazienti è stata inoltre raccolta la valutazione del Dispnea Score, *vedi figura 21* e del Fatigue Severity Scale, *vedi figura 22*.

Dyspnea Scale

-
- | | |
|----------|---|
| 0 | Provo mancanza di fiato solo per sforzi importanti |
| 1 | Provo mancanza di fiato compiendo sforzi moderati, come camminare a passo veloce in piano o su una leggera salita |
| 2 | Cammino più lentamente in piano rispetto a persone della mia stessa età per una mancanza di fiato, o comunque camminando al mio passo, capita di dovermi fermare. |
| 3 | Mi fermo per respirare dopo aver camminato in piano per 100 yards (circa 90 m) o dopo un paio di minuti. |
| 4 | Provo mancanza di fiato nel solo uscire di casa o nel vestirmi |
-

Figura 19- *Dyspnea Scale Modificata dalla Medical Research Council (MMRC).*

Fatigue Severity Scale

La mia motivazione è minore quando sono stanco	1	2	3	4	5	6	7
Ogni attività mi comporta fatica	1	2	3	4	5	6	7
Sono facilmente affaticabile	1	2	3	4	5	6	7
L'affaticamento interferisce con le mie attività fisiche	1	2	3	4	5	6	7
Essere affaticato mi causa problemi	1	2	3	4	5	6	7
Il mio affaticamento impedisce attività fisiche impegnative	1	2	3	4	5	6	7
La fatica interferisce con il regolare compimento di obblighi e responsabilità	1	2	3	4	5	6	7
La fatica è uno dei miei tre sintomi più invalidanti	1	2	3	4	5	6	7
La fatica interferisce con il mio lavoro, la mia famiglia, la mia vita sociale	1	2	3	4	5	6	7

Figura 20 –*Fatigue Severity Scale (FSS)*. È richiesto al paziente di segnare il valore corrispondente alla sua situazione, dove 1 sta per completo disaccordo con l'affermazione e 7 per un completo accordo. Lo score viene calcolato sommando tutti i risultati e dividendoli per 9, ottenendo quindi un punteggio medio. Persone affette da fatica dovuta ad una malattia psichiatrica, come la depressione, ottengono mediamente 4.5, mentre persone affette da fatica dovuta ad una malattia neurologica, come la sclerosi multipla, ottengono mediamente 6.5.

Analisi descrittive

Per verificare se le variabili continue si distribuivano secondo una distribuzione gaussiana, è stato utilizzato il test di Shapiro-Wilk. Le variabili quantitative distribuite normalmente sono presentate come valore medio e deviazione standard, mentre quelle non distribuite normalmente come mediana e range interquartile. Le variabili qualitative/categoriche sono invece presentate in termini di frequenza assoluta e relativa. I diversi gruppi di pazienti (NoDRS, pOSA, pHI, pMIX e pCSA) sono stati confrontati rispetto ai parametri sociodemografici, antropometrici, clinico-strumentali legati al sonno mediante opportuni test statistici, a seconda della tipologia e della distribuzione delle variabili considerate nell'analisi. In particolare, le medie delle variabili continue per i cinque tipi di disturbi del sonno sono state confrontate tramite il test ANOVA (Analysis of Variance) a seguito della verifica dell'omoschedasticità (test di Bartlett) e della normalità delle variabili (il test di Shapiro). Nel caso in cui gli assunti del test ANOVA non fossero verificati, è stato applicato il test non parametrico di Kruskal-Wallis. Per quanto riguarda le variabili categoriche, il confronto è stato effettuato tramite il test χ^2 o il test esatto di Fisher quando le frequenze attese di cella erano minori di 5.

Test di Shapiro-Wilk:

Questo test è considerato uno dei più potenti per la verifica della normalità, soprattutto per piccoli campioni. Venne introdotto nel 1965 da Samuel Shapiro e Martin Wilk. La verifica della normalità avviene confrontando due stimatori alternativi della varianza: uno stimatore non parametrico basato sulla combinazione lineare ottimale della statistica d'ordine di una variabile aleatoria normale al numeratore e il consueto stimatore parametrico, ossia la varianza campionaria, al denominatore. La statistica W può assumere valori tra 0 e 1. Qualora il valore della statistica W sia troppo piccolo, il test rifiuta l'ipotesi nulla che i valori campionari siano distribuiti come una variabile casuale normale²⁰³.

L'analisi della varianza (ANOVA, Analysis of Variance):

L'Anova è una tecnica statistica di analisi dei dati che consente di verificare ipotesi relative a differenze tra le medie di due o più popolazioni. Permette quindi di studiare due o più gruppi di dati confrontandone sia la variabilità interna sia quelle tra i gruppi stessi. L'ANOVA saggia l'ipotesi nulla

$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$ contro l'ipotesi alternativa H_1 : almeno una delle μ è diversa. La statistica test è definita come il rapporto fra la misura di variabilità fra i gruppi MS_k e la misura di variabilità entro gruppi MSE : La distribuzione di questa statistica test, sotto H_0 , è una distribuzione F di Fisher con gradi di libertà pari a $k-1$ (numero di gruppi a confronto -1) e $N-k$ (numero di osservazioni-numero dei gruppi a confronto). Prima di effettuare un test ANOVA è necessario verificare gli assunti richiesti dal modello: i) i gruppi a confronto devono essere estratti casualmente dalla stessa popolazione ii) la variabile di cui si vuole confrontare la media tra gruppi deve seguire una distribuzione Normale, iii) le varianze della variabile nei gruppi a confronto devono essere omogenee.

Test di Kruskal Wallis:

Questo è un metodo non parametrico per verificare l'uguaglianza delle mediane di diversi gruppi. Il test prende il nome dai suoi autori William Kruskal e W. Allen Wallis. Questo metodo è il corrispondente non parametrico dell'analisi di varianza in cui i dati vengono sostituiti dal loro rango, e viene solitamente usato quando non può essere assunta una distribuzione normale della popolazione²⁰⁴.

Test χ^2 :

Il test χ^2 permette di mettere in evidenza un'associazione tra due variabili categoriali. Non esprime il livello di associazione, ma solo se essa è presente o meno. Si consideri la seguente tabella di contingenza in cui si vuole studiare la relazione tra malattia ed esposizione. All'interno delle celle a, b, c e d in tabella sono presenti i valori assoluti delle varie combinazioni.

	Malati	Non malati	Totale
Esposti	a	b	$a+b$
Non esposti	c	d	$c+d$
Totale	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

L'ipotesi nulla è $H_0: P(\text{Malato} / \text{Esposto}) = P(\text{Malato} / \text{Non Esposto})$ quindi che non ci sia nessun tipo di associazione tra malattia ed esposizione. Di contro, l'ipotesi alternativa è $H_1: P(\text{Malato}/\text{Esposto}) \neq P(\text{Malato}/\text{Non Esposto})$ quindi che l'esposizione influenza la comparsa della malattia. La statistica test è $\chi^2 = \sum \frac{(\text{osservati} - \text{attesi})^2}{\text{attesi}}$ dove per valori osservati si intende a, b, c, d e per valori attesi $\alpha = \frac{((a+b)*(a+c))}{N}$, $\beta = \frac{((a+b)*(b+d))}{N}$, $\gamma = \frac{((a+c)*(c+d))}{N}$, e $\delta = \frac{((c+d)*(b+d))}{N}$, Si rifiuta

l'ipotesi nulla per valori della statistica test $\chi^2 > \chi^2_{1-\alpha, k-1}$, dove k è il numero di parametri (frequenze teoriche) e α è il livello di significatività che si sceglie di dare al test.

Test esatto di Fisher

Per campioni di piccole dimensioni e se almeno una frequenza attesa è minore di 5 è appropriato usare l'analogo test Esatto di Fisher. L'ipotesi nulla del Test Esatto di Fisher, è la stessa del test χ^2 , cioè date due variabili qualitative, esse sono indipendenti. Ronald Fisher dimostrò che se l'ipotesi nulla è vera, la statistica test $p = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!}$, si distribuisce come una variabile casuale ipergeometrica. Per verificare se i valori osservati sono eccessivamente diversi da quanto previsto dall'ipotesi nulla, si sommano le probabilità di quanto osservato e di tutti i casi ancora più estremi.

Alberi decisionali

Gli alberi di decisione costituiscono il modo più semplice di classificare delle osservazioni in un numero finito di classi. Questa tecnica prevede un processo decisionale multifase: per creare una regola di classificazione, è necessaria la selezione di sottoinsiemi di variabili che vengono utilizzati a diversi livelli dell'albero invece che valutare congiuntamente tutte le variabili disponibili. Gli alberi di decisione vengono costruiti suddividendo ripetutamente le osservazioni in sottoinsiemi omogenei rispetto alla variabile dipendente o di risposta. La suddivisione produce una gerarchia ad albero, dove i sottoinsiemi (di osservazioni) sono detti nodi e, quelli finali, foglie. In particolare, i nodi sono etichettati con il nome delle variabili, gli archi (i rami dell'albero) sono etichettati con i possibili valori della variabile soprastante (detti split), mentre le foglie dell'albero sono etichettate con le differenti modalità della variabile che descrivono le classi di appartenenza. L'insieme dei nodi, può essere suddiviso in h insiemi distinti, S_1, \dots, S_h , detti sottoalberi; un nodo viene chiamato padre rispetto ai nodi che esso genera, mentre viene denominato figlio rispetto al nodo da cui discende, il nodo di partenza è detto radice. Un oggetto è classificato seguendo un percorso lungo l'albero che porti dalla radice ad una foglia. I percorsi sono rappresentati dai rami dell'albero che forniscono una serie di regole.

La principale difficoltà nell'applicazione di questa tecnica è l'identificazione di un albero di dimensione ottimale. Esistono comunque delle euristiche per la costruzione degli alberi; di solito sono metodi top-down, che partono cioè dalla radice e poi successivamente ripartiscono lo spazio delle variabili. La costruzione di un qualunque albero include tre passi.

1. selezione di una regola di splitting per ogni nodo; ovvero la determinazione delle variabili e dei corrispondenti valori soglia utilizzati per partizionare il data set ad ogni nodo.
2. determinare quali nodi sono da intendersi terminali; per ogni nodo è necessario definire un criterio per identificare se esso è terminale, e quindi assegnargli un'etichetta o se è necessario proseguire con ulteriori splits. Senza un'adeguata regola di stop è possibile creare alberi troppo grandi, quindi poco generalizzabili, o troppo piccoli, caratterizzati da una scarsa capacità discriminatoria dei soggetti.
3. assegnare le etichette ad ogni nodo terminale, ad esempio minimizzando il valore atteso di errata classificazione.

Esistono dei criteri di controllo che limitano la crescita degli alberi, basati o sul massimo numero di regole ottenibili dalla classificazione o sulla massima “profondità” raggiungibile dall'albero o ancora sul numero minimo di osservazioni che devono essere presenti in ogni nodo per poter effettuare la divisione (splitting) in quel nodo. Per effettuare tale valutazione si effettua il cosiddetto “pruning” dell'albero che consiste nell'ottenere da un albero il più piccolo sottoalbero, che di fatto non comprometta l'accuratezza della classificazione/previsione dei soggetti. Un ramo o un sottoalbero giudicato irrilevante perché ha un numero esiguo di casi, può essere rimosso effettuando di fatto l'operazione di “potatura”. Ad esempio, nella fase di pruning, l'algoritmo CART, (Classification And Regression Trees, il più diffuso algoritmo per la costruzione di alberi di classificazione e di regressione) verifica se il miglioramento nell'accuratezza classificatoria giustifica la presenza di nodi aggiuntivi.

Per quanto riguarda, invece, l'identificazione delle soglie utilizzate per lo split dei soggetti ad ogni nodo, un criterio di suddivisione (o di splitting) consiste nel calcolo di un indice statistico, che consenta di selezionare la partizione migliore corrispondente ad ogni singola variabile, fra tutte quelle disponibili; fra tutte le variabili verrà poi selezionata quella che garantirà la riduzione dell'eterogeneità. La bontà di tale criterio deve poi essere coerente: il predittore dovrà essere in grado di suddividere l'insieme iniziale in gruppi quanto più omogenei al loro interno e tanto più eterogenei tra loro. In generale lo split migliore viene ricercato analizzando tutte le p variabili esplicative. Dato che la costruzione di un albero è una procedura ricorsiva, è necessaria la definizione di una o più regole di stop, al verificarsi delle quali il processo si arresta. Le proprietà desiderabili di una regola di arresto sono la semplicità e il potere discriminatorio. In base alla prima proprietà, fra due regole di stop si sceglie quella che determina l'albero di taglia minore e quindi più facilmente leggibile in fase

di interpretazione dei risultati. La seconda proprietà riguarda invece l'esigenza di ottenere alberi in grado di distinguere nel modo più efficace possibile unità statistiche appartenenti a classi diverse. Le due proprietà sono evidentemente contrapposte e difficilmente conciliabili.

I metodi di costruzione più noti utilizzano solitamente regole di arresto basate sulla numerosità minima dei nodi terminali o sulla profondità massima che l'albero può raggiungere.

All'interno della metodologia CART occorre stabilire preliminarmente il metodo in base al quale effettuare gli splits; tale metodo è basato sulla definizione di impurità. L'impurità è una funzione della frazione delle osservazioni classificate in ciascuna classe. La funzione di impurità può essere vista come ad una funzione, avente valori in [0-1], che fornisce una misura di quanto le osservazioni sono correttamente distribuite nelle classi. La funzione assume valore 1 se le osservazioni sono concentrate in una sola classe e 0 se esse sono divise in parti perfettamente uguali fra le classi. I due metodi comunemente usati per quantificare l'impurità sono l'entropia e l'indice di Gini.

Se le osservazioni sono classificate in J classi, l'entropia si definisce come:

$$H(S) = - \sum_{j=1}^J F_j \log F_j$$

Dove F_j rappresenta la frazione di casi classificati nella classe j . Un valore elevato di entropia esprime la maggiore difficoltà nell'assegnare ciascuna osservazione alla propria classe sulla base degli attributi che caratterizzano la classe: più l'entropia è alta, più sarà difficile individuare gli attributi che effettivamente caratterizzano le classi.

L'indice di Gini invece si basa su questa funzione di impurità:

$$I(t) = \sum_{i \neq j} p(i|t) * p(j|t) = 1 - \sum_j p^2(j|t)$$

L'impurità totale del generico albero T è rappresentata dalla stima di errata classificazione di un'osservazione della classe j nella classe i , se l'assegnazione di un'unità del nodo t ad una particolare classe fosse assegnata casualmente.

L'impurità totale del generico albero T è la seguente:

$$I(T) = \sum_t I(t)$$

Dopo aver costruito l'albero è necessario stabilire quale classe corrisponde ad ogni nodo finale (o foglia). È possibile distinguere almeno tre casi:

- a. la foglia comprende casi appartenenti ad una sola classe; alla foglia viene quindi assegnata l'etichetta corrispondente alle unità che ne fanno parte, secondo la regola dell'unanimità;
- b. nella foglia sono presenti unità statistiche di classi diverse, ma una di queste ha frequenza superiore alle altre; in base alla regola della maggioranza, o plurality rule, la classe della foglia corrisponde a quella con frequenza massima;
- c. le unità della foglia appartengono a classi diverse con medesima frequenza; in questo caso si cade in una zona di indecisione.

La regola di arresto utilizzata in questo lavoro si basa sul concetto di cost-complexity ovvero l'albero individuato garantisce il miglior bilanciamento tra complessità e capacità classificatoria. Inoltre si è imposto che le foglie individuate debbano avere un numero minimo di soggetti pari a 20. L'albero è stato costruito suddividendo il dataset in due sottoinsiemi: il training corrispondente al 70% delle osservazioni estratte casualmente dal campione originario e il validation corrispondente al 30 %

Modelli parametrici

Quando si analizzano variabili di risposta categoriche con più di due livelli, il metodo più naturale per analizzare gli effetti delle potenziali covariate sarebbe tramite un modello logistico multinomiale. Questo metodo, di per sé garantisce stime dei parametri degli effetti delle covariate più precise rispetto all'applicazione di più modelli di regressione logistica separati. Tuttavia, il modello multinomiale può risultare inadeguato quando la frequenza dei singoli livelli della variabile di risposta sono frequenti perché l'odds ratio (OR) stimato sovrastima il vero rapporto di rischio (RR) o il vero rapporto di prevalenza (PR), quindi per affrontare il problema della sovrastima dell'OR è necessario sostituire modello multinomiale con diverse out-to-rest modelli di regressione binaria. Come suggerito da Greenland²⁰⁵ è possibile applicare modelli alternativi quali: i) il modello di regressione log-binomiale²⁰⁶; ii) il modello di Poisson con varianza robusta²⁰⁷

Poiché utilizzare modelli di regressione separati comporta la riduzione della numerosità campionaria su cui si opera si potrebbe generare un problema di dati sparsi che può comportare stime estreme dei coefficienti. Greenland suggerisce che il problema può essere affrontato mediante tre approcci: i) applicando un metodo di selezione automatico delle variabili; ii) includendo una penalizzazione nella

funzione di verosimiglianza da massimizzare²⁰⁸; iii) utilizzando un approccio bayesiano che includa le conoscenze a priori sulla distribuzione del parametro di interesse nel processo di stima²⁰⁹.

Modello di regressione logistica

Il modello logistico appartiene alla famiglia dei modelli di regressione per un “outcome” (o variabile dipendente) di tipo binario. I modelli per variabili dipendenti binarie permettono di esplorare come la variabile esplicativa (o indipendente) influenzi la probabilità che l’evento in studio si verifichi. Sono modelli non lineari, nel senso che la relazione fra la probabilità dell’evento e la variabile esplicativa non è lineare. Il logaritmo dell’odds della probabilità che l’evento si verifichi condizionatamente alle covariate è dato da:

$$\log\left(\frac{P(y_i|x_i)}{1 - P(y_i|x_i)}\right) = \alpha + \beta x_i$$

La quantità a sinistra dell’uguaglianza prende il nome di logit. In altri termini il modello di regressione logistica modella il logit della probabilità dell’evento come funzione lineare delle covariate.

La stima dei parametri del modello (α e β) avviene massimizzando la funzione di verosimiglianza

$$L = \prod_{i=1}^n p_i^{y_i} (1 - p_i)^{(1-y_i)}$$

Dove p_i rappresenta la probabilità di evento individuale (stima della probabilità π_i nella popolazione) e y_i rappresenta una funzione indicatrice che vale 1 se l’individuo è un evento o 0 altrimenti.

Una volta ottenuta la stima del parametro β è possibile ottenere l’associazione tra la variabile x e la variabile di risposta esponenziando β . Tale operazione consente di ottenere una stima dell’ODDS RATIO relativo alla variabile x .

Modello di regressione log-binomiale

Il modello log-binomiale è un modello di regressione in cui la probabilità dell’evento data una covariata è:

$$\log(P(y_i = 1|x_i)) = \alpha + \beta x_i$$

d Nel caso in cui la covariata x è dicotoma il rapporto tra rischi sarà:

$$\frac{P(y_i = 1|x = 1)}{P(y_i = 1|x = 0)} = e^{(1-0)\beta} = e^\beta$$

Un limite di questo modello è che lo spazio dei parametri è limitato. I software statistici solitamente utilizzano dei processi iterativi per superare questo problema ma non sempre il modello riesce a stimare i coefficienti di regressione a causa della mancata convergenza.

Modello di regressione di Poisson con varianza robusta

Il modello di Poisson. Poisson (log link, Poisson errori) può essere utilizzato per stimare il rischio relativo quando la variabile di risposta è binaria²¹⁰. Questo perché la parametrizzazione della media del modello di regressione di Poisson

$\log(P(y_i = k|x_i) = \alpha + \beta x_i$ è della stessa forma di un modello log-binomiale. McNutt riporta che gli intervalli di confidenza delle stime prodotto dal Poisson sono troppo ampi poiché gli errori con distribuzione Poisson sono una sovrastima degli errori con distribuzione Binomiale quando l'outcome non è raro. Zou²¹¹ ha proposto di correggere questo problema usando lo stimatore “sandwich” per ottenere stime della varianza robusta.

Selezione delle variabili (Metodo Stepwise)

La selezione “Stepwise” delle variabili rappresenta una famiglia di metodi che consente di aggiungere o rimuovere una variabile da un modello in modo sequenziale.

La regressione stepwise “forward” prevede di fittare inizialmente un modello con un numero molto ridotto di variabili (anche solo l'intercetta), e a partire da questo modello aggiungere un potenziale predittore dell'evento alla volta e mantenere nel modello quelle che meglio soddisfano un certo criterio. Questo criterio può essere ad esempio legato al fatto che p-value del test sul parametro del modello sia inferiore ad una certa soglia prefissata, o al miglioramento dell'adattamento del modello dato dall'aggiunta della variabile misurato in termini di R^2 o AIC e così via.

Questo processo viene ripetuto aggiungendo una variabile alla volta fintanto che il criterio di stop non viene soddisfatto (nessuna variabile inclusa è associata ad un p-value minore della soglia, non si ha un miglior adattamento del modello ai dati).

Nel modello di regression stepwise “backward” il processo è contrario. Il modello di partenza include tutte le possibili covariate legate all'evento e successivamente vengono eliminate ad una ad una le variabili che non contribuiscono al miglioramento dell'adattamento del modello ai dati o non sono associate all'outcome.

È possibile, inoltre effettuare una regressione stepwise che combini i due approcci prevedendo sia l'aggiunta di variabili che la loro rimozione dal modello.

Modello di regressione logistica penalizzata

La stima della massima verosimiglianza penalizzata di Firth riduce la distorsione nelle stime dei parametri (Heinze e Schemper, 2002; Firth; 1993) in presenza di dati sparsi. Questo metodo è utile nei casi di separabilità ed è un'alternativa all'esecuzione di una regressione logistica esatta. Firth propone di sostituire l'equazione della verosimiglianza

$$L(\beta|X) = \prod_{i=1}^n p_i^{y_i} (1 - p_i)^{(1-y_i)}$$

Con la seguente formula

$$\log L^*(\beta) = \log L(\beta) + A(\beta)$$

Dove

$$A(\beta) = \frac{1}{2} \log \det(I(\beta))$$

Nei modelli di famiglia esponenziale la penalizzazione di Firth è data da

$$L^*(\beta) = L(\beta) \det(I(\theta))^{1/2}$$

Dove $I(\theta)$ è la matrice di Fisher e $\det(I(\theta))^{1/2}$ è la priori di Jeffrey

Nel modello logistico la penalizzazione della log verosimiglianza è data da

$$\log L^*(\beta) = \log L(\beta) + \frac{1}{2} \log \det(X^t W X) \quad \text{dove } X \text{ è la matrice delle covariate e}$$

$$W = \text{diag}(\text{expit}(X\beta)(1 - \text{expit}(X\beta))')$$

W viene massimizzata a $\beta = 0$ cioè le stime di massima verosimiglianza vengono spostate verso lo 0.

Modello di regressione logistica bayesiana

Il terzo metodo per affrontare la tematica di dati sparsi è un metodo bayesiano proposto da Sullivan e Greenland. I Metodi bayesiani consentono di integrare i valori dei parametri stimati dal modello con informazioni già note a priori²¹² In termini più semplici, i metodi bayesiani forniscono un metodo per modificare il livello di fiducia in una data ipotesi, alla luce di una nuova informazione.

Considerando come misura di interesse una misura di associazione (Odds ratio (OR), rischio relativo (RR), rapporto di prevalenze (RP)) e assumendo una distribuzione Normale sia per la distribuzione a priori e sia per la distribuzione dei dati si avrà:

- i) β_{stimato} il coefficiente stimato dal modello implementato sui dati;
- ii) v_{stimato} la varianza del β_{stimato} ;
- iii). β_{prior} (informazione a priori) calcolato come

$$\beta_{\text{prior}} = \ln(\text{OR}_{\text{prior}}) = \frac{\ln(\text{OR}_{\text{sup}}) + \ln(\text{OR}_{\text{inf}})}{2} \text{ dove } (\text{OR}_{\text{inf}}, \text{OR}_{\text{sup}}) \text{ sono specificate dal ricercatore}$$

- iv) v_{prior} la varianza del β_{prior}

$$v_{\text{prior}} = \ln(\text{OR}_{\text{prior}}) = \left[\frac{\ln(\text{OR}_{\text{sup}}) - \ln(\text{OR}_{\text{inf}})}{2 * 1.96} \right]^2$$

Allora si otterrà il parametro aggiornato del $\ln(\text{OR})$ come $\approx \frac{\left[\left(\frac{\beta_{\text{prior}}}{v_{\text{prior}}} \right) + \left(\frac{\beta_{\text{stimato}}}{v_{\text{stimato}}} \right) \right]}{\left[v_{\text{prior}}^{-1} + v_{\text{stimato}}^{-1} \right]}$

e la sua varianza $\approx \frac{1}{\left[v_{\text{prior}}^{-1} + v_{\text{stimato}}^{-1} \right]}$

Per tutte le analisi è stato utilizzato il livello di significatività pari a $\alpha = 0.05$. L'analisi statistica dei dati è stata eseguita mediante R software (versione 3.4.4-2018). R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/> e SAS (Statistical Analysis Software).

V-4 Risultati

Nel presente studio sono stati considerati inizialmente 830 soggetti affetti da SCC. Sono stati esclusi 36 (4%, 26 maschi e 9 femmine) a causa della scarsa qualità della registrazione polisunnografica e 138 soggetti poiché avevano dei dati mancanti nelle variabili cliniche di interesse. I rimanenti 656 sono stati inclusi nell'analisi finale. Come mostrato in tabella 1, la coorte finale era composto maggiormente da uomini (578 (88%)), l'età media era 65(11) (media (DS)) anni, il BMI 27.8 [25.2-31.1] (mediana [range interquartile]), e l'AHI mediana era 21 [6 – 37.6]. In circa il 25% dei pazienti era presente la fibrillazione atriale e il 50% risultava sedentario. L' 81% dei pazienti (n 529) mostrava valori di FE <40% mentre il 19% (n 127) mostrava valori di FE ≥ 40%. Il 31% (n 204) e il 65% (n 425) pazienti erano in classe NYHA II, III rispettivamente. Su un totale di 651 soggetti, nel 4% (n 24), 26% (n 170), 56% (n 366), 4% (n 26) e 11% (n 70) la causa dello SCC risultava di eziologia ipertensiva, idiopatica, ischemico, valvolare e altro origine, rispettivamente.

Confronto fra centri:

*Confrontando i soggetti arruolati nei vari centri (Italia, Germania e Russia), si osserva come i maschi siano più numerosi rispetto alle femmine e la loro proporzione risultava sovrapponibile nei vari centri: rispettivamente 87% in Italia (n 435), 89% in Germania (n 221) e 94% in Russia (n 44); p=0.364.

*Risultavano differenze significative tra i centri per quanto riguarda l'età: i soggetti russi risultavano infatti più giovani rispetto agli italiani e tedeschi (età media ±DS: 56±9 anni i russi, 63±11 gli italiani e 69±11 i tedeschi; p <0.001.

* L'indice di massa corporea (BMI) non differiva significativamente tra i vari centri, rispettivamente 29±5 kg/m² in Italia, 28±4 kg/m² in Germania e 29±6 kg/m² in Russia; p = 0.437.

*Il valore medio della FE risultava più basso nei soggetti russi rispetto ai soggetti afferenti ai centri italiani e quello tedesco (29±11 % in Russia, 32±8 % in Italia e 31±9% in Germania; p =0.003 (Kruskal-Wallis)).

*L'indice AHI ev/h risultava più elevato nei tedeschi rispetto ai russi e italiani: 35±17 ev/h nei tedeschi, 26±15 ev/h nei russi e 21±28 ev/h negli italiani; p <0.001 (Kruskal-Wallis).

*Riguardo alle apnee, la prevalenza di DRS globale osservata era del 70% (n 347) nei centri italiani mentre la prevalenza di DRS globale osservata nei tedeschi e russi risultava più alta e sovrapponibile fra loro: 96% in Germania (n 238), 96% in Russia (n 45); p < 0.001.

*La prevalenza di OSA nei soggetti afferenti ai centri italiani risultava più alta rispetto ai centri tedesco e russo. Rispettivamente, pOSA 16% in Italia, pOSA 8% in Germania e 11% in Russia; con una $p = 0.017$ nel confronto tra Italia rispetto alla Germania, $p = 0.916$ tra Italia e Russia e $p = 0.962$ nel confronto tra Germania e Russia.

*La prevalenza di CSA risultava significativamente più elevata nei tedeschi rispetto ai centri italiani e quello russo, rispettivamente 32% in Germania, 17% in Italia e 11% in Russia; $p < 0.001$.

*La prevalenza di pMIX risultava significativamente più alta nei russi rispetto ai centri italiani e a quello tedesco, rispettivamente 49% in Russia, 21% in Germania e 9% in Italia; $p < 0.001$.

*La prevalenza di pHY nei soggetti afferenti al centro tedesco risulta maggiore rispetto ai centri italiani e quello russo, rispettivamente 35% in Germania, 28% in Italia e 26% in Russia, ma non mostravano differenze significative tra loro ($p .124$).

Tabella 1

Variabile	Coorte finale (N=656)
Genere <i>N</i>(%)	
Femmina	78 (12%)
Maschio	578 (88%)
Età <i>media</i> (DS)	
	65.09 (11.31)
BMI <i>mediana</i>[IQ]	
	27.8 [25.2-31.1]
FA <i>N</i>(%):	
No	484 (74%)
Sì	172 (26%)
Sedentarietà <i>N</i>(%)	
No	328 (50%)
Sì	328 (50%)
FE <i>N</i>(%)	
< 40%	529 (81%)
≥ 40%	127 (19%)
AHI <i>mediana</i>[IQ]	
	20.95 [6-37.6]
NYHA <i>N</i>(%)	
I	10 (2%)
II	204 (31%)
III	425 (65%)
IV	13 (2%)
Patogenesi <i>N</i>(%)	
Iperensione	24 (4%)
Idiopatica	170 (26%)
Ischemica	366 (56%)
Valvolare	26 (4%)
Altro	70 (11%)
Iperlipidemia <i>N</i>(%)	
No	445 (68%)
Sì	211 (32%)

DS=deviazione standard; IQ= range interquartile

Prevalenza di disturbi respiratori durante il sonno DRS in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico (SCC)

Applicando i criteri precedentemente definiti (AASM-2007) con una soglia dell'indice AHI (≥ 5 eventi/ora); la prevalenza globale di DRS (DRSg) osservata era del 78% (n 509) e quella dei diversi fenotipi:

- pOSA (14%, n=93) (apnee prevalentemente ostruttive);
- pHI (28%, n 186) (prevalenti ipopnee);
- pMIX (12%, n 77) (pattern ventilatorio misto senza netta prevalenza di uno dei precedenti pattern);
- pCSA (23%, n=153) (apnee prevalentemente centrali)

I soggetti con SCC senza nessun disturbo respiratorio del sonno erano 147 cioè il 22% della coorte totale (NoDRS).

La tabella 2 confronta le diverse variabili sociodemografiche e cliniche tra i 5 gruppi. In tutti i gruppi è presente una percentuale alta del genere maschile, soprattutto nei fenotipi pMIX e pCSA (99% e 93% rispettivamente). Il BMI è simile tra i vari fenotipi difatti il p-value non risulta statisticamente significativo (p-value=0.138). Il gruppo con l'età media più alta risulta essere il pMIX (70(10)) mentre i NoDRS hanno l'età media più bassa (62 (12)). Anche la proporzione più alta di pazienti con fibrillazione atriale è maggiore nei pMIX (43%) mentre i pOSA sono il gruppo con più sedentari (78%).

Confrontando i valori mediani di AHI tra i 5 gruppi si osserva il valore più alto nel gruppo pCSA (38.4 [23.1-49.0]) mentre il valore più basso, tra i pazienti con un problema respiratorio, è registrato nel gruppo pOSA 20.6 [11.4-43.9], ovviamente nel gruppo NoDRS l'AHI è prossimo a 0. Infine in tutte i fenotipi la proporzione di soggetti con frazione d'eiezione non conservata era alta, soprattutto nei pOSA, pMIX e pCSA in cui superava l'80%.

Variabile	NoDRS (N=147)	pOSA (N=93)	pHI (N=186)	pMix (N=77)	pCSA (N=153)	P value
Genere N(%)						
Femmina	32 (22%)	14 (15%)	21 (11%)	1 (1%)	10 (7%)	<.0001 †
Maschio	115 (78%)	79 (85%)	165 (89%)	76 (99%)	143 (93%)	
Età <i>media</i> ± <i>DS</i>	62.14±12	63.19±11.09	64.85±11.04	69.67±10.09	67.05±10.69	<.0001 §
BMI <i>mediana</i> [<i>IQ</i>]	27.5 [24.5-30.5]	28.2 [25.2-32.5]	28.15 [25.1-31.8]	28.3 [26.2-31.1]	27.8 [25.1-29.7]	0.1377 ¥
FA N(%):						
No	126 (86%)	74 (80%)	139 (75%)	44 (57%)	101 (66%)	<.0001 †
Sì	21 (14%)	19 (20%)	47 (25%)	33 (43%)	52 (34%)	
Sedentarietà N(%)						
No	46 (31%)	20 (22%)	95 (51%)	66 (86%)	101 (66%)	<.0001 †
Sì	101 (69%)	73 (78%)	91 (49%)	11 (14%)	52 (34%)	
FE N(%)						
< 40%	115 (78%)	82 (88%)	140 (75%)	67 (87%)	125 (82%)	0.0502 †
≥ 40%	32 (22%)	11 (12%)	46 (25%)	10 (13%)	28 (18%)	
AHI <i>mediana</i> [<i>IQ</i>]	0.8 [0.1-2.3]	20.6 [11.4-43.9]	22.35 [13.1-32]	32.4 [22.7-38.6]	38.4 [23.1-49]	<.0001 ¥
NYHA N(%)						
I	4 (3%)	2 (2%)	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0.0129 ‡
II	57 (39%)	39 (42%)	47 (25%)	15 (20%)	46 (30%)	
III	83 (56%)	50 (54%)	133 (72%)	58 (78%)	101 (66%)	
IV	3 (2%)	2 (2%)	3 (2%)	0 (0%)	5 (3%)	
Patogenesi N(%)						
Iperensione	5 (3%)	3 (3%)	10 (5%)	6 (8%)	0 (0%)	<.0001 ‡
Idiopatica	61 (41%)	34 (37%)	40 (22%)	7 (9%)	28 (18%)	
Ischemica	58 (39%)	49 (53%)	116 (62%)	50 (65%)	93 (61%)	
Valvolare	13 (9%)	2 (2%)	6 (3%)	1 (1%)	4 (3%)	
Altro	10 (7%)	5 (5%)	14 (8%)	13 (17%)	28 (18%)	
Iperlipidemia N(%)						
No	80 (54%)	46 (49%)	141 (76%)	62 (81%)	116 (76%)	<.0001 †
Sì	67 (46%)	47 (51%)	45 (24%)	15 (19%)	37 (24%)	

DS=deviazione standard; IQ= range interquartile; † = Test del chi-quadrato; § = Test ANOVA; ¥ = Test di Kruskal-Wallis; ‡ = Test di Fisher

Alberi di classificazione dei DRS

L'albero costruito sul training set ha identificato 8 foglie terminali. Tutte le variabili inizialmente identificate, ad esclusione di EF, sono state selezionate per la costruzione dell'albero. Nonostante l'ampio numero di variabili utilizzate dall'albero per la classificazione, l'entropia e l'indice di Gini assumono valori elevati sia nel training che nel validation set (entropia 1.9450 e 1.9240, indice di Gini 0.7085 e 0.7073 rispettivamente) indicando che l'albero ottenuto non ha una buona performance di classificazione dei soggetti rispetto ai disturbi respiratori nel sonno. La variabile che ha maggior potere discriminatorio è la sedentarietà seguita, in ordine decrescente di importanza da età, BMI, AF e genere. In tabella 5 è riportata la matrice di confusione valutata sia nel training che nel validation set che riporta la classificazione dei pazienti in funzione del loro reale stato di disturbo respiratorio del sonno e quello identificato dall'albero.

Dalla matrice è possibile osservare come nessuno dei pazienti affetti da pMix e pOSA sia correttamente classificato, infatti, per questi due eventi, il tasso di errore è del 100%. Si osserva una situazione migliore, anche se non ottimale, per pHI e pCSA per i quali il tasso di errore è rispettivamente pari al 42% e 45% rispettivamente. Tassi di errore analoghi sono osservati nel validation set.

In figura 1 è riportato l'albero costruito sul training set. Ogni nodo è identificato con un colore a cui corrisponde un tipo di DRS. Poiché quasi nessuno di questi nodi individua un solo DRS il colore associato è quello del tipo di DRS prevalente.

È possibile notare come il ramo dei soli pazienti sedentari sia molto semplice in quanto l'unica variabile successivamente utilizzata per suddividere in pazienti è il genere. Situazione più complessa si osserva, invece, per i pazienti non sedentari in quanto essi vengono nuovamente suddivisi in base all'età (<68 anni vs ≥68 anni) e al BMI.

I soggetti con età <68 anni e con un BMI <30 vengono nuovamente classificati in base all'età (<65 anni vs ≥65 anni) rendendo di difficile interpretazione il ruolo classificatorio dell'età e l'albero nel suo complesso. In figura 2 è riportato l'albero relativo al validation set.

Tabella 5 – Matrice di confusione

Effettivi		Previsti					Tasso di errore
		NSRBD	pCSA	pHI	pMix	pOSA	
Training	NSRBD	34	9	54	0	0	0.6495
	pCSA	7	54	38	0	0	0.4545
	pHI	11	45	79	0	0	0.4148
	pMix	1	28	21	0	0	1.0000
	pOSA	12	2	52	0	0	1.0000
Validation	NSRBD	13	4	33	0	0	0.7400
	pCSA	6	31	17	0	0	0.4259
	pHI	5	16	30	0	0	0.4118
	pMix	1	18	8	0	0	1.0000
	pOSA	5	1	21	0	0	1.0000

Figura 1

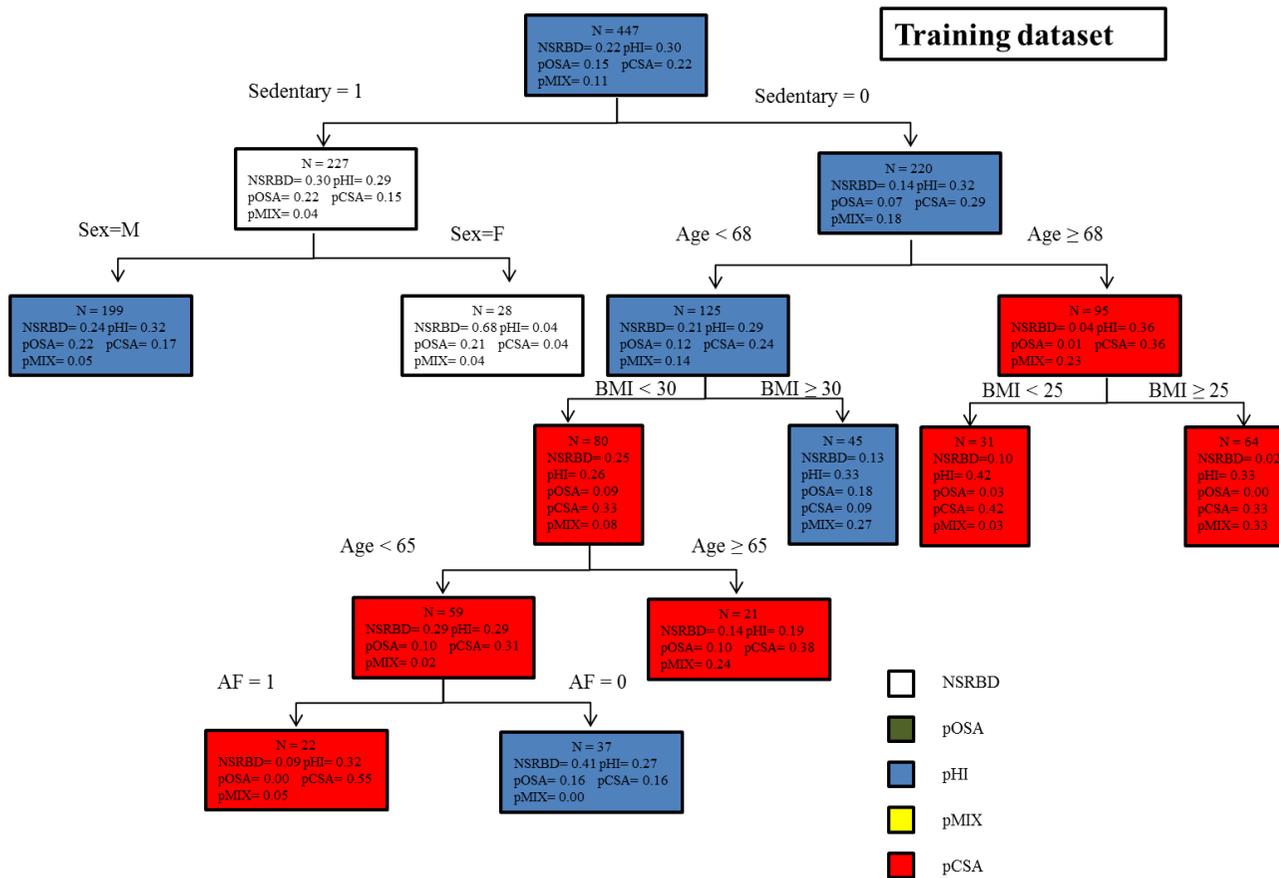
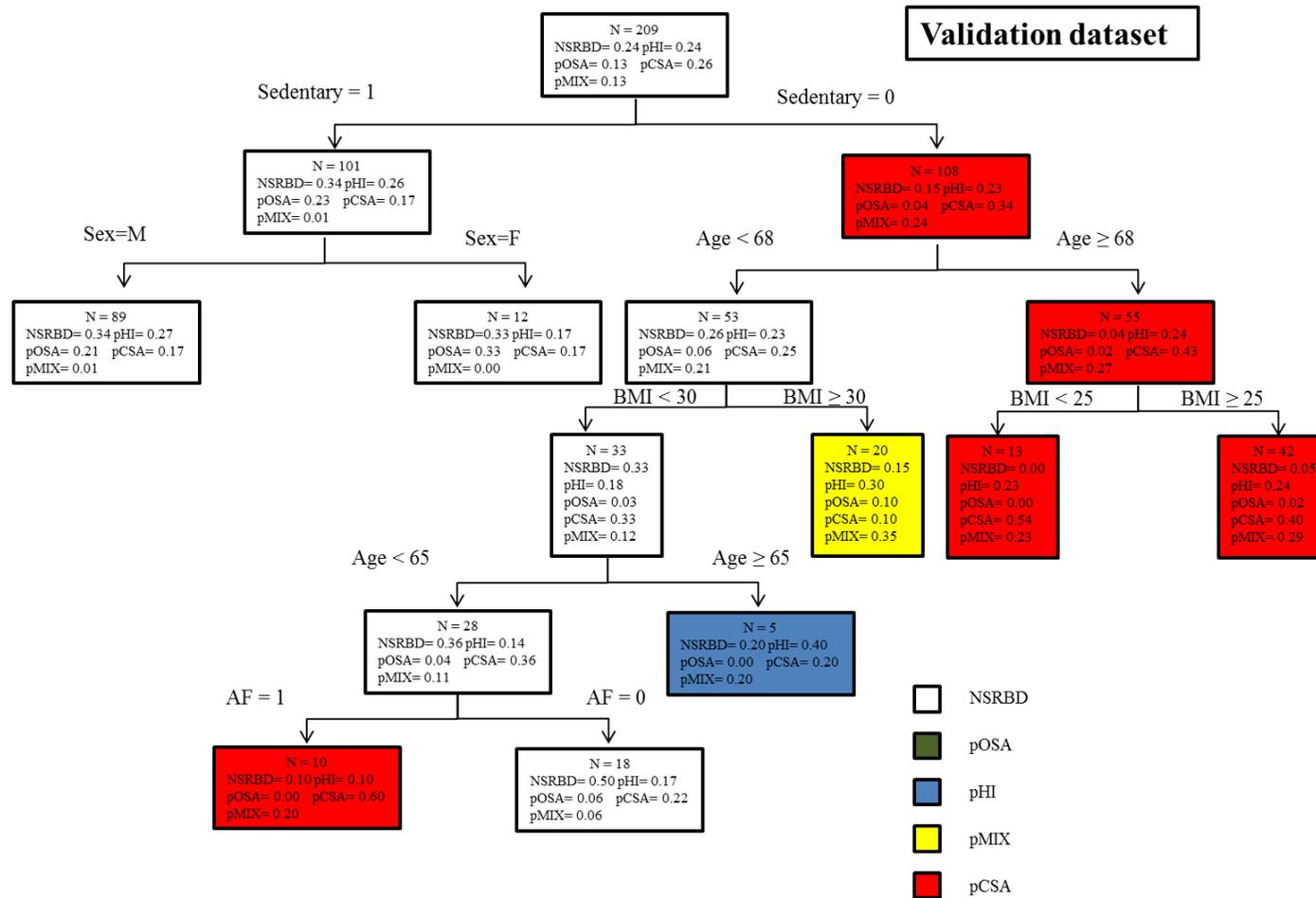


Figura 2



Fattori associati ai diversi DRS

Il secondo obiettivo di questo progetto tesi, era di verificare e descrivere l'associazione tra i disturbi respiratori nel sonno e uno o più predittori, e in particolare identificare quali sono i fattori di rischio o i fattori protettivi dell'outcome.

In tabella 3 sono riportate, per ogni tipologia di apnea notturna, le stime di associazione ottenute dai modelli multivariati di tipo Logistico, Log-Binomiale e di Poisson. Per l'applicazione dei modelli sono state create 4 variabili di risposta dicotome: ognuna delle variabili assumeva valore 1 se il soggetto era affetto dallo specifico tipo di apnea notturna (pOSA, pPHI, pMIX o pCSA) e 0 altrimenti (NoDRS).

Come atteso, il modello di regressione logistica riporta effetti più marcati e meno precisi rispetto ai corrispondenti modelli log-binomiale e Poisson con evidenze di problemi dovuti a dati sparsi come nel caso dell'effetto del genere quando l'outcome di interesse è il pMIX. Il modello log-binomiale non può essere considerato informativo in quanto per gli outcomes pPHI, pMIX e pCSA la convergenza del modello è questionabile. Ne consegue che il modello che meno risente della problematica dell'outcome frequente è quello di Poisson con varianza robusta. Le stime del PR ottenute tramite il modello di Poisson mostrano come il genere maschile sia positivamente associato agli eventi pPHI e pCSA rispetto alle femmine (PR 1.59, 95%IC 1.17-2.17 per pPHI e PR 2.28, 95%IC 1.44-3.63 per pCSA) mentre non si osserva alcuna differenza per gli altri eventi. All'aumentare unitario dell'età aumenta la prevalenza di tutti gli eventi tranne pOSA, in particolare gli incrementi variano tra 1% per pPHI al 4% per pMIX. Un dato inatteso riguarda i risultati relativi alla sedentarietà: l'essere sedentario, infatti, la prevalenza degli eventi pPHI, pMIX e pCSA è inferiore negli individui sedentari rispetto ai non sedentari (PR 0.70 95%IC 0.58-0.84 per pPHI, PR 0.22 95%IC 0.12-0.39 per pMIX e PR 0.52 95%IC 0.41-0.67 per pCSA).

Per tutti gli eventi considerati, all'aumentare unitario dei livelli di BMI incrementa anche la prevalenza degli eventi di una percentuale che varia tra 1% per pCSA al 4% per pMIX. Infine, la presenza di la prevalenza di pMIX e pCSA è maggiore nei pazienti affetti fibrillazione atriale (PR 1.37, 95%IC 1.06-1.78 per pMIX e PR 1.38, 95%IC 1.14-1.68 per pCSA) e pCSA nei pazienti con bassi livelli di frazione di eiezione ($FE < 40\%$) è maggiore rispetto ai pazienti con alti livelli ($FE \geq 40\%$) (PR 1.47, 95%IC 1.09-1.82 per pCSA).

Tabella 3

outcome	Variabile	Logistica		Log-binomiale*		Poisson	
		PR	95%IC	PR	95%IC	PR	95%IC
pOSA	Genere						
	Femmina		Rif.		Rif.		Rif.
	Maschio	1.47	0.72-3.00	1.30	0.82-2.05	1.27	0.80-2.04
	Età	1.01	0.98-1.03	1.00	0.99-1.02	1.01	0.99-1.02
	Sedentarietà						
	No		Rif.		Rif.		Rif.
	Sì	1.56	0.82-2.96	1.27	0.83-1.94	1.32	0.87-2.00
	BMI	1.05	0.99-1.11	1.03	1.00-1.06	1.03	1.00-1.06
	FA						
	No		Rif.		Rif.		Rif.
	Sì	1.58	0.78-3.22	1.38	0.96-1.99	1.28	0.90-1.82
	FE						
≥ 40		Rif.		Rif.		Rif.	
< 40	2.28	1.06-4.87	1.72	1.01-2.93	1.68	0.98-2.88	
pHI	Genere						
	Femmina		Rif.				Rif.
	Maschio	2.78	1.46-5.3			1.59	1.17-2.17
	Età	1.03	1.01-1.05			1.01	1.00-1.02
	Sedentarietà						
	No		Rif.				Rif.
	Sì	0.40	0.25-0.65			0.70	0.58-0.84
	BMI	1.06	1.01-1.11			1.02	1.01-1.04
	FA						
	No		Rif.				Rif.
	Sì	1.62	0.88-2.98			1.18	0.97-1.43
	FE						
≥ 40		Rif.				Rif.	
< 40	0.99	0.56-1.73			1.00	0.81-1.23	
pMix	Genere						
	Femmina		Rif.				Rif.
	Maschio	11.12	1.36-90.81			6.29	0.89-44.33
	Età	1.11	1.07-1.16			1.04	1.02-1.05
	Sedentarietà						
No		Rif.				Rif.	
Sì	0.05	0.02-0.13			0.22	0.12-0.39	

	BMI	1.14	1.05-1.24	1.04	1.02-1.07
	FA				
	No		Rif.		Rif.
	Sì	3.79	1.49-9.68	1.37	1.06-1.78
	FE				
	≥ 40		Rif.		Rif.
	< 40	2.86	0.96-8.58	1.37	0.91-2.06
	Genere				
	Femmina		Rif.		Rif.
	Maschio	4.85	2.03-11.58	2.28	1.44-3.63
	Età	1.06	1.04-1.09	1.02	1.01-1.03
	Sedentarietà				
	No		Rif.		Rif.
	Sì	0.21	0.12-0.36	0.52	0.41-0.67
pCSA	BMI	1.08	1.01-1.15	1.03	1.01-1.06
	FA				
	No		Rif.		Rif.
	Sì	2.61	1.36-4.98	1.38	1.14-1.68
	FE				
	≥ 40		Rif.		Rif.
	< 40	2.22	1.09-4.51	1.41	1.09-1.82

* i risultati del modello sono riportati solo per l'evento pOSA in quanto per gli altri modelli la convergenza era questionabile

In tabella 4 sono riportati i risultati dei modelli che applicano metodologie per tenere in considerazione la presenza di dati sparsi. Il metodo di selezione delle variabili stepwise non sembra essere efficace nella risoluzione del problema dei dati sparsi poiché in per gli eventi pHI, pMIX e pCSA non effettua alcuna selezione delle variabili portando a misure di associazione sovrastimate. Il modello logistico con verosimiglianza penalizzata (Firth) sembra produrre un parziale aggiustamento, consentendo di identificare come significative le associazioni tra la variabile FE e pOSA e tra genere e pMIX che non erano state messe in luce dal modello di Poisson potenzialmente a causa della presenza di dati sparsi. Infine è stato implementato il modello logistico con correzione bayesiana a priori non informative. Quest'ultimo modello consente però di mettere in luce l'associazione tra genere e pMIX che non stata messa in evidenza dal modello di Poisson. Tuttavia, l'effetto osservato sulla stima del PR legata al BMI richiede di porre cautela nell'interpretazione dei risultati che potrebbero essere influenzati dalla

scelta delle distribuzioni a priori utilizzate. Stesse conclusioni possono essere tratte per quanto riguarda l'associazione tra età e pOSA e pHI.

Tabella 4

outcome	Variabile	Stepwise		Firth		Bayes	
		PR	95%IC	PR	95%IC	PR	95%IC
pOSA	Genere						
	Femmina				Rif.		Rif.
	Maschio			1.44	0.71-2.92	1.14	0.65-1.99
	Età			1.01	0.98-1.03	0.98	0.97-1.00
	Sedentarietà						
	No		Rif.		Rif.		Rif.
	Sì	1.66	0.90-3.07	1.53	0.81-2.89	1.48	0.85-2.65
	BMI	1.05	0.99-1.11	1.05	0.99-1.11	0.99	0.96-1.03
	FA						
	No		Rif.		Rif.		Rif.
	Sì	2.20	1.04-4.66	1.56	0.77-3.18	1.60	0.79-3.23
	FE						
	≥ 40				Rif.		Rif.
	< 40			2.18	1.03-4.63	1.59	0.91-2.82
pHI	Genere						
	Femmina		Rif.		Rif.		Rif.
	Maschio	2.78	1.46-5.28	2.70	1.42-5.14	2.39	1.45-4.00
	Età	1.03	1.01-1.05	1.03	1.01-1.05	1.00	0.99-1.02
	Sedentarietà						
	No		Rif.		Rif.		Rif.
	Sì	0.40	0.25-0.65	0.41	0.25-0.66	0.44	0.28-0.69
	BMI	1.06	1.01-1.11	1.06	1.01-1.11	1.00	0.97-1.03
	FA						
	No		Rif.		Rif.		Rif.
	Sì	1.62	0.88-2.98	1.59	0.87-2.92	1.71	0.94-3.15
	FE						
	≥ 40				Rif.		Rif.
	< 40			0.99	0.57-1.73	0.81	0.5-1.28
pMix	Genere						
	Femmina		Rif.		Rif.		Rif.
	Maschio	11.12	1.36-90.81	7.25	1.24-42.32	2.77	1.29-6.21
	Età	1.11	1.07-1.16	1.11	1.06-1.15	1.02	1.00-1.04
	Sedentarietà						
No		Rif.		Rif.		Rif.	

	Sì	0.05	0.02-0.13	0.06	0.03-0.14	0.10	0.05-0.20
	BMI	1.14	1.05-1.24	1.13	1.04-1.23	0.94	0.90-0.98
	FA						
	No		Rif.		Rif.		Rif.
	Sì	3.79	1.49-9.68	3.55	1.43-8.78	3.00	1.42-6.47
	FE						
	≥ 40		Rif.		Rif.		Rif.
	< 40	2.86	0.96-8.58	2.68	0.92-7.76	0.89	0.43-1.82
	Genere						
	Femmina		Rif.		Rif.		Rif.
	Maschio	4.85	2.03-11.58	4.53	1.93-10.67	2.35	1.34-4.19
	Età	1.06	1.04-1.09	1.06	1.03-1.09	1.02	1.00-1.03
	Sedentarietà						
	No		Rif.		Rif.		Rif.
	Sì	0.21	0.12-0.36	0.22	0.12-0.37	0.28	0.17-0.45
pCSA	BMI	1.08	1.01-1.15	1.07	1.01-1.14	0.96	0.92-0.99
	FA						
	No		Rif.		Rif.		Rif.
	Sì	2.61	1.36-4.98	2.53	1.33-4.81	2.12	1.16-3.96
	FE						
	≥ 40		Rif.		Rif.		Rif.
	<40	2.22	1.09-4.51	2.22	1.09-4.51	1.01	0.60-1.69

V-5 Discussione

Il nostro studio ha confermato come nella prima analisi dello studio PROMISES una prevalenza elevata dei disturbi respiratori nel sonno nella coorte di pazienti con scompenso cardiaco, reclutati sulla base dei criteri di inclusione riportati.

Il 78% (n 509) dei pazienti reclutati ha infatti riportato un indice di apnea-ipopnea, AHI, maggiore di 5. Di questi, il 14% (n 93) dei soggetti presentava una prevalenza di apnee di tipo ostruttivo, il 12% (n 77) di apnee di tipo misto ed il 23% (n 153) di tipo centrale.

Elemento originale della presente analisi è stata inoltre quello di caratterizzare anche il sottogruppo di pazienti con prevalenti ipopnee che tra l'altro è risultato il più numeroso in termini percentuali (28 % n 186).

Da sottolineare inoltre che nella nostra popolazione il 59.8 % (n 475) della popolazione presentava un $AHI \geq 15$ eventi per ora di sonno, tale cioè da configurare secondo la classificazione internazionale un disturbo respiratorio di severa entità.

Confrontando i valori mediani di AHI tra i 5 gruppi si osserva il valore più alto nel gruppo pCSA (38.4 [23.1-49.0]) mentre il valore più basso, tra i pazienti con un problema respiratorio, è registrato nel gruppo pOSA 20.6 [11.4-43.9], ovviamente nel gruppo NoDRS l'AHI è prossimo a 0. Infine in tutte i fenotipi la proporzione di soggetti con frazione d'eiezione non conservata era alta, soprattutto nei pOSA, pMIX e pCSA in cui superava l'80%.

Tale distribuzione risulta a nostro parere molto interessante in quanto segue l'andamento del valore di FE evidenziando quindi un crescendo di severità della compromissione della funzione contratile miocardica al passaggio dai diversi pattern ventilatori nel sonno e sottolineando quindi il legame tra FE e pattern ventilatorio nel sonno come vedremo successivamente.

La prevalenza in generale dei disturbi del respiro nel sonno da noi ottenuta sia nella prima che in questa seconda analisi risulta essere più elevata rispetto alla letteratura disponibile. *Yumino et al.*¹⁹⁹, nel loro studio del 2009, hanno riportato una prevalenza di sleep apnea nei pazienti con insufficienza cardiaca e $FE \leq 45\%$ di molto inferiore rispetto ai risultati precedentemente esposti, pur utilizzando un criterio di classificazione per la presenza o meno di disturbi respiratori nel sonno differente: la coorte è stata suddivisa sulla base del criterio $AHI \geq 15$, considerando quindi rilevanti solo soggetti affetti da patologia di grado moderato-severo. Il 47% dei soggetti reclutati in questo studio hanno mostrato un $AHI \geq 15$; i soggetti affetti da OSA erano il 26%, e quelli affetti da CSA il 21%. Questa inferiore

prevalenza di disturbi respiratori nel sonno, rispetto alla nostra coorte, può essere in parte spiegata dalla scelta di un diverso cut-off di AHI, riservando minore rilevanza clinica ai disturbi di grado lieve-moderato, che in questo studio sono stati considerati paragonabili ad una condizione di assenza di patologia.

Nel 2007, hanno pubblicato i risultati¹⁶⁰ ottenuti reclutando 700 pazienti con $FE \leq 40\%$ ed utilizzando come soglia di definizione della presenza di sleep apnea un $AHI \geq 5$, similmente al nostro studio. La prevalenza riscontrata di disturbi respiratori nel sonno è risultata molto elevata, il 76%, avvicinandosi maggiormente alla nostra casistica. La percentuale di soggetti affetti da OSA e CSA tuttavia risulta differente dalla nostra: il 36% della popolazione risulta affetta da OSA (contro OSA 14% nostro studio) e ben il 40% da CSA (contro 23% nostro studio). Questo dato può essere in parte riconducibile alla mancata considerazione dei disturbi respiratori di tipo misto ed in parte all'inclusione di soli pazienti con funzione contrattile depressa, escludendo pazienti affetti da forme di insufficienza cardiaca puramente diastolica.

Dal confronto con i dati disponibili in letteratura (range di prevalenza OSA: 26-57% e CSA: 15-40%) si evince una prevalenza dei disturbi respiratori sovrastimata rispetto ai dati raccolti nel nostro studio (OSA 14%). I motivi di questo riscontro possono essere ricercati in parte nella soglia dell'AHI utilizzata per classificarli.

Differenti tra i vari studi risultano inoltre i criteri di selezione dei soggetti, tra questi particolarmente rilevante potrebbe essere il valore della frazione di eiezione. Considerare solo i pazienti con scompenso sistolico e FE ridotta al di sotto di un certo valore esclude dalla valutazione tutti quei pazienti che, pur essendo affetti da insufficienza cardiaca, presentano una frazione di eiezione conservata o una disfunzione primariamente diastolica.

Il nostro studio, inoltre, è il primo in letteratura a descrivere clusterizzandoli. anche i pazienti con pattern respiratori meno considerati in letteratura ma molto frequenti nella pratica clinica e cioè i pazienti con apnee prevalentemente di tipo misto ed ipopnee.

. Negli studi precedenti infatti i soggetti sono stati suddivisi solo nelle sole due forme centrale e ostruttiva sulla base della condizione che raggiungeva il valore di AHI maggiore, indipendentemente dal superamento della frequenza di 5 eventi per ora di sonno di una di queste due. Questa decisione di non considerare la presenza di un disturbo combinato, ha inciso nella valutazione finale della prevalenza delle altre due tipologie; in particolare, non è, quindi, possibile conoscere, negli studi

precedenti, il numero esatto di pazienti affetti da OSA e CSA, essendo sottostimata la prevalenza di ambedue. *Oldenburg*¹⁶⁰ consapevole di questo limite, afferma nella discussione del suo lavoro del 2007 che nella maggior parte dei soggetti reclutati, più dell'85% dei pazienti mostravano entrambe le tipologie. Nel nostro studio il considerare come categoria a sé stante queste forme sembra comportare, rispetto alla letteratura, una diminuzione relativa della prevalenza dei disturbi di tipo centrale, che infatti nel nostro campione risulta del 23%; sommando, però, a tale dato le percentuali dei soggetti caratterizzati da disturbo di tipo misto o da ipopnee si ottiene come dato finale un valore in linea con le valutazioni presenti in letteratura. Stesse considerazioni possono essere fatte per le OSA.

Secondo i dati ricavati dal nostro studio i disturbi respiratori nel sonno possono essere considerati un fattore peggiorativo dello scompenso cardiaco. I dati ottenuti mettono in luce differenze statisticamente significative tra la condizione di assenza e quella di presenza delle sleep apnea rispetto alla classe funzionale dei soggetti e ad alcuni rilevanti parametri strumentali.

Dalla letteratura esistente il dato che sembra emergere riguardo ai rapporti tra scompenso cardiaco e CSA, si può supporre che la presenza di apnee di origine centrale possa essere in realtà un riflesso della severità della compromissione funzionale cardiaca. Questo studio non è volto a rispondere a questa domanda, ma dai risultati ottenuti emerge suggestivo il dato che la CSA sia una condizione frequentemente riscontrata in concomitanza ad una funzione cardiaca severamente compromessa, soprattutto se comparata alla prevalenza nei soggetti con OSA, apnee miste o senza disturbi respiratori nel sonno. I nostri dati mostrano infatti come i pazienti con CSA abbiano una FE media inferiore rispetto ai soggetti con apnee di tipo ostruttive e NoDRS (AHI ev/ora < 5) (CSA: 30.01% ± 8.45; OSA: 33.40% ± 9.99; NoDRS 33.81±9.61); ma sovrapponibile agli altri soggetti con apnee MISTE: 30.05% ± 7.68) e presentino una stima delle pressioni in arteria polmonare superiore rispetto ai pazienti con OSA (40.54 mmHg ± 13.61 contro CSA 42.33 mmHg ± 9.65). Questi dati risultano in linea con quelli ottenuti da *Oldenburg*¹⁶⁰ e da *Paulino*¹⁶², che mostrano, in aggiunta ai nostri, una correlazione delle CSA in pazienti con scompenso cardiaco ad età avanzata, nicturia, breve distanza raggiunta al 6-minute walking test, minor picco di VO₂ al test cardiopolmonare, maggior prevalenza di fibrillazione atriale e minor pressione atriale a riposo.

D'altro canto è possibile ipotizzare una relazione bidirezionale tra la condizione di scompenso cardiaco ed i disturbi respiratori nel sonno. È possibile che l'insufficienza cardiaca favorisca lo sviluppo delle apnee notturne a causa del processo di redistribuzione dei liquidi circolanti durante il

riposo notturno relato all'assunzione della posizione supina. Essi, andandosi a depositare nelle strutture perifarinee, potrebbero provocare il collasso delle alte vie aeree, causando l'induzione di apnee di tipo ostruttivo^{118,200}. L'elevata prevalenza delle OSA nello scompenso cardiaco potrebbe essere quindi interpretata anche in quest'ottica.

Il concomitante spostamento dei liquidi nel parenchima polmonare, sempre a causa di una ridistribuzione rostrale durante la notte, indurrebbe l'attivazione dei chemorecettori presenti a tale livello. Essi, una volta attivati, sono responsabili di una risposta in termini di iperventilazione, che genera un abbassamento della concentrazione di CO₂ nel sangue, il superamento della cosiddetta *soglia ipossica* e l'induzione di apnee di tipo centrale^{118,200}, *vedi capitolo IV-1*. L'elevata prevalenza di disturbi di tipo misto e di tipo centrale, avvallerebbe questa ipotesi.

Una elevata prevalenza dei disturbi respiratori nel sonno nei soggetti di sesso maschile affetti da scompenso cardiaco, rispetto al genere femminile, è riportata anche in studi precedenti. *Paulino et al*¹⁶², nello studio già riportato precedentemente, hanno riscontrato una prevalenza di disturbi respiratori nel sesso maschile di molto superiore rispetto a quella del sesso femminile (85% contro 64%, con un $\chi^2 = 0.0003$). *Gotlieb et al.*¹⁵⁶ hanno descritto una maggiore incidenza di scompenso cardiaco nei pazienti di sesso maschile con OSA in tutte le fasce di età, rispetto ai soggetti di sesso femminile. Inoltre questo studio, condotto seguendo i pazienti per un tempo medio di 8.7 anni, ha mostrato come gli uomini con AHI > 30 avessero una probabilità del 58% maggiore di sviluppare IC, rispetto a quelli con AHI < 5, suggerendo che il genere maschile e la presenza di OSA possa essere un fattore predittivo per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Nel genere femminile, infatti, non è stata notata alcuna relazione statisticamente significativa tra la presenza di apnee nel sonno e sviluppo di insufficienza cardiaca.

I nostri dati hanno mostrato un'associazione positiva tra lo scompenso cardiaco in pazienti di sesso maschile e la probabilità di presenza di apnee nel sonno (p-value 0.03912)

Una simile differenza di genere riguardo al pattern respiratorio durante il sonno è stata osservata inoltre in studi condotti in alta quota durante il progetto *Highcare*¹⁵⁷, nel quale sono stati selezionati 23 soggetti sani di sesso maschile e 14 soggetti sani di sesso femminile ai quali è stata eseguito un monitoraggio cardio-respiratorio notturno a livello del mare, dopo due giorni di adattamento a 3400m di quota, dopo due giorni di adattamento a 5400 m e dopo 10 giorni di permanenza a 5400m. A livello del mare tutti i soggetti presentavano un normale pattern respiratorio notturno. A 3400m, l'AHI medio

nel sesso maschile era di 40.3 ± 33 contro quello nel sesso femminile di 2.4 ± 2.8 ; a 5400 m nel sesso maschile l'AHI risultava di 87.5 ± 35.7 contro quello nel sesso femminile di 41.1 ± 44.0 . L'incredibile differenza di risposta all'ipossia nei due generi è statisticamente significativa, con un p-value inferiore a 0.01.

Tale dato suggerisce che soggetti di sesso maschile, esposti a condizioni di ipossia (in questo studio ipossia ipobarica da alta quota), anche in assenza di patologie, sono maggiormente predisposti a sviluppare apnee nel sonno. L'esposizione all'ipossia ipobarica da alta quota può essere considerato un modello sperimentale di studio per patologie, quali lo scompenso cardiaco, che comportano una ridotta ossigenazione dei tessuti, una alterazione dell'equilibrio vagale-simpatico a favore di quest'ultimo ed una ritenzione di fluidi, maggiormente a livello toracico.

In letteratura è riportato che i pazienti di sesso maschile, non sono solamente più predisposti allo sviluppo dei disturbi respiratori nel sonno, ma soffrono anche di una patologia più severa. Paulino¹⁶² ha mostrato come i soggetti di sesso maschile avessero un AHI medio di 27 ± 19 eventi/ora contro il 15 ± 13 eventi/h dei soggetti di sesso femminile, riportando una differenza molto significativa (p-value = 0.001). Nel nostro studio i pazienti di sesso maschile hanno ottenuto mediamente valori di AHI eventi/ora superiori ai soggetti di sesso femminile ((M) 26.01 ± 23.79 eventi/h contro (F) 22.80 ± 35.03 eventi/h),

Andando quindi ad esaminare i predittori di DRS, i nostri dati evidenziano che: Le stime delle Prevalenze Relative (PR) ottenute tramite il modello di Poisson mostrano come il genere maschile sia positivamente associato agli eventi pHI e pCSA rispetto alle femmine (PR 1.59, 95%IC 1.17-2.17 per pHI e PR 2.28, 95%IC 1.44-3.63 per pCSA) mentre non si osserva alcuna differenza per gli altri eventi. All'aumentare unitario dell'età aumenta la prevalenza di tutti gli eventi tranne pOSA, in particolare gli incrementi variano tra 1% per pHI al 4% per pMIX. Un dato inatteso riguarda i risultati relativi alla sedentarietà: l'essere sedentario, infatti, la prevalenza degli eventi pPHI, pMIX e pCSA è inferiore negli individui sedentari rispetto ai non sedentari (PR 0.70 95%IC 0.58-0.84 per pHI, PR 0.22 95%IC 0.12-0.39 per pMIX e PR 0.52 95%IC 0.41-0.67 per pCSA).

Per tutti gli eventi considerati, all'aumentare unitario dei livelli di BMI incrementa anche la prevalenza degli eventi di una percentuale che varia tra 1% per pCSA al 4% per pMIX. Infine, la presenza di la prevalenza di pMIX e pCSA è maggiore nei pazienti affetti fibrillazione atriale (PR 1.37, 95%IC 1.06-1.78 per pMIX e PR 1.38, 95%IC 1.14-1.68 per pCSA) e pCSA nei pazienti con bassi livelli di frazione

di eiezione ($FE < 40\%$) è maggiore rispetto ai pazienti con alti livelli ($FE \geq 40\%$) (PR 1.47, 95%IC 1.09-1.82 per pCSA).

Dal punto di vista statistico si è osservato che il modello che crea meno problemi è il modello di Poisson. Infatti si è mostrato che il modello logistico sovrastima i coefficienti, il modello log-binomiale ha problemi di convergenza, i risultati della stepwise sono molto simili a quelli della logistica e il metodo della penalizzazione della verosimiglianza sembra produrre degli intervalli di confidenza più ampi rispetto al modello di Poisson. Infine le stime provenienti dal metodo bayesiano non coincidono con i risultati già noti in letteratura e questo potrebbe essere influenzato dalla scelta delle informazioni a priori.

In conclusione quindi lo studio ProMISeS-II, con significativo ampliamento della casistica rispetto alla prima analisi, oltre a confermare l'elevata prevalenza dei DRS nei pazienti con SCC, ci ha permesso di meglio caratterizzare i diversi pattern respiratori sonno-correlati, studiando oltre ai fenotipi classici di pCSA e pOSA, anche ipopnee o pattern misti. I nostri risultati sottolineano le diverse componenti dei DRS nello SCC, e le loro diversità nei fattori di rischio e nel significato prognostico, offrendo nuovi utili elementi per un migliore screening pre-polisonnografico e per ottimizzare i diversi approcci terapeutici.

.

V-6 Limiti

Il nostro studio presenta dei potenziali limiti. Il primo è rappresentato da una scarsa presenza di soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile. Questo può rendere le correlazioni statistiche poco comparabili tra i generi, vista la diversa numerosità del campione.

Un secondo importante limite dello studio è la presenza predominante di soggetti in classe NYHA II e III rispetto alla scarsità di soggetti in classe NYHA IV, reclutati in numero minore forse anche a causa della condizione clinica più grave e della loro relativa minor disponibilità a svolgere gli esami strumentali richiesti nel protocollo. Sebbene si possa ipotizzare un aumento della prevalenza di disturbi respiratori notturni¹⁹⁶ correlato ad una peggiore classe funzionale, la scarsità numeraria di pazienti nelle classi NYHA I e IV non permettono di eseguire una adeguata analisi statistica in grado di validare questa teoria.

Ulteriore limite all'analisi finora effettuata è la scarsa disponibilità di parametri funzionali del paziente derivati da test riconosciuti di valore prognostico dalle linee guida per lo scompenso cardiaco, come il test cardio-polmonare e il 6-minute walking test. Questa relativa mancanza di dati è dovuta in parte al fatto che essi sono ritenuti parametri aggiuntivi e non obbligatori dal protocollo dello studio e in parte per la differente disponibilità strumentale e le diverse routine cliniche seguite dai centri partecipanti al progetto.

Un altro limite potenziale allo studio è la scarsa tipizzazione delle patologie polmonari. Alla compilazione della e-CRF è, infatti, richiesto solamente di registrare l'eventuale presenza di BPCO e di asma bronchiale, senza tuttavia definirle in severità attraverso le classificazioni in uso.

Da ultimo, avendo effettuato la valutazione dei disturbi respiratori tramite differenti device, poligrafi e polisonnografi di vario tipo ed in grado di analizzare un maggiore o minore numero di parametri, è possibile che vi siano differenze di rilevazione degli eventi. Teoricamente l'Embletta™ (utilizzata nel nostro centro) tende a sottostimare l'AHI perché il tempo totale di sonno può essere inferiore al tempo di registrazione impostato, non avendo un diretto riscontro (video od EEG) dell'effettivo tempo di sonno; la differenza dimostrata da studi di confronto²⁰¹ tra Embletta™ ed la polisonnografia completa che include i parametri per lo scoring del sonno, comunque, non supera i 2 ± 5 eventi per ora di sonno (p-value 0.98), confermando tale strumento come un valido metodo diagnostico.

Lo studio Promises è il primo studio multicentrico italiano finalizzato a definire il complesso rapporto tra insufficienza cardiaca e disturbi respiratori nel sonno grazie alla creazione di un esteso database in grado di raccogliere in modo completo dati clinici, anamnestici, strumentali e funzionali dei pazienti con diagnosi di scompenso cardiaco. I dati raccolti fino ad oggi ci hanno permesso di valutare tale rapporto ipotizzando uno stretto legame tra queste due patologie (legate da comuni meccanismi fisiopatologici) ed una incidenza crescente correlata al grado di severità di entrambe.

I dati ottenuti dallo studio Promises mostrano un'elevatissima prevalenza dei disturbi respiratori nel sonno nei pazienti con scompenso cardiaco. Sulla base di questi risultati, è possibile ipotizzare che essi possano configurarsi come un fattore peggiorativo del quadro di insufficienza cardiaca. È evidente, infatti, una differenza statisticamente significativa di alcuni indici di funzionalità miocardica, come la frazione di eiezione, tra i soggetti affetti da tali disturbi, rispetto ai soggetti che invece ne sono privi. Al tempo stesso l'elevata prevalenza di disturbi respiratori nel soggetto con scompenso cardiaco induce a supporre una relazione bidirezionale tra le due patologie: è possibile che l'insufficienza cardiaca favorisca lo sviluppo delle apnee notturne, grazie ad un processo di redistribuzione dei liquidi corporei durante il riposo, legato all'assunzione della posizione supina. La distribuzione dei fluidi a livello delle strutture periferiche potrebbero favorire il collasso delle alte vie aeree, inducendo un'apnea di tipo ostruttivo; depositandosi, invece, a livello polmonare, favorirebbero l'insorgenza di un'apnea di tipo centrale, per lo scatenarsi di stimoli che inducono iperventilazione.

I nostri risultati suggeriscono inoltre un'associazione positiva tra il sesso maschile e la presenza di disturbi respiratori nel sonno, con un rischio relativo quasi doppio rispetto al sesso femminile. Il genere maschile sarebbe quindi da considerare un vero e proprio fattore di rischio per lo sviluppo di apnee notturne nei soggetti affetti da scompenso cardiaco.

Tali dati invitano quindi a riflettere sull'importanza di questa patologia nella popolazione di soggetti affetti da scompenso cardiaco, suggerendo la necessità di effettuare uno screening per tali disturbi in tutti i pazienti, in particolar modo in quelli di sesso maschile o con BMI più elevato.

Il progetto Promises si pone, inoltre, come obiettivo successivo quello di ottenere dati per caratterizzare in modo più preciso la relazione scompenso e patologie del sonno, definendo al tempo stesso l'outcome di questi pazienti affetti da entrambe le condizioni; tali elementi consentiranno di valutare il ruolo delle co-patologie ed il loro contributo nell'evoluzione della malattia, nonché di ricercare eventuali parametri indicativi della progressione clinica e quindi della prognosi.

Il nostro studio, tuttavia, non è stato creato con l'obiettivo di valutare se il trattamento dei disturbi respiratori nel sonno con CPAP o ASV possa essere di aiuto nel ridurre la mortalità e migliorare la prognosi dei soggetti con insufficienza cardiaca. Nel contempo risulterebbe di interesse comprendere se esista un trattamento ottimale dello scompenso cardiaco in grado di migliorare o ridurre l'incidenza di eventi respiratori notturni. Per rispondere a questi interrogativi sono necessari ulteriori studi di approfondimento, ideati, in particolare, con l'obiettivo di definire delle linee guida standardizzate per il trattamento di pazienti affetti da entrambe le condizioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Gambassi G., Forman DE Lapane KL, et al. & the SAGE Study Management of heart failure among very old persons living in long-term care: has the voice of trials spread? *Am Heart J* **139** (1 Pt), 85–93 (2000).
2. M Senni, CM Tribouilloy, RJ Rodeheffer & et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* **159**, 29–34 (1999).
3. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ & Al., E. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* **20**, 421–428. (1999).
4. Kannel WB Epidemiological aspects of heart failure. *Cardiol Clin* **7**, 1–9. (1989).
5. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Et Al & OPTIMIZE-HF, I. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* **168**, 847–54 (2008).
6. Lombardi C, Faini A, La Rovere M, Fanfulla F, Mattaliano P, Caravita S, Contini M, Agostoni P, Perrone-Filardi P, Parati G; PROMISES Investigators. Heart failure and sleep related breathing disorders: Data from PROMISES (Progetto Multicentrico Italiano Sonno e Scompenso Cardiaco) study. *Int J Cardiol.* 2018 Nov 15;271:140-145. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.001. PubMed PMID: 30223347
7. McMurray, J. J. V. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *European Heart Journal* (2012).doi:10.1093/eurheartj/ehs104
8. L'Italia in 150 anni. Sommario di statistiche storiche 1861-2010. *ISTAT* (2011).
9. Costanzo, M. R., Mills, R. M. & Wynne, J. Characteristics of “Stage D” heart failure: Insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *American Heart Journal* **155**, 339–347 (2008).
10. Chen, J., Normand, S., Wang, Y. & Krumholz, H. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA* **306**, 1669–1678. (2011).
11. Dunlay, S. *et al.* Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* **54**, 1695–1702 (2009).

12. Fox, K., Cowie, M., Wood, D. & Al, E. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* **22**, 228–236 (2001).
13. Hogg, K., Swedberg, K. & McMurray, J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* **43**, 317–327 (2004).
14. Lam, C., Donal, E., Kraigher-Krainer, E. & Vasan, R. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* **13**, 18–28 (2011).
15. Kannel, W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* **8(suppl F)**, 23–26 (1987).
16. Kalantar-Zadeh, K., Block, G., Horwich, T. & Fonarow, G. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* **43**, 1439–1444 (2004).
17. Mann, D. & Bristow, M. Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation* **111**, 2837—2849 (2005).
18. Floras, J. Sympathetic activation in human heart failure: Diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand* **177**, 391–398 (2003).
19. Parati, G. & Esler, M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European heart journal* (2012).doi:10.1093/eurheartj/ehs041
20. Dell'Italia, L. & Sabri, A. Activation of the renin-angiotensin system in hypertrophy and heart failure. In: Mann DL, ed. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, Philadelphia: Saunders; 2004:129-143. 129–143 (2004).
21. Grieve, D. & Shah, A. Oxidative stress in heart failure. More than just damage. *Eur Heart J* **24**, 2161–2163 (2003).
22. Cea, L. Natriuretic peptide family: New aspects. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* **3**, 87–98 (2005).
23. Rademaker, M. & Richards, A. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* **108**, 23–36 (2005).
24. Cataliotti, A. & Burnett, J. J. Natriuretic peptides: Novel therapeutic targets in heart failure. *J Investig Med* **53**, 378–384 (2005).
25. Damy, T., Ratajczak, P., Shah, A. & Al, E. Increased neuronal nitric oxide synthase–derived NO production in the failing human heart. *Lancet* **363**, 1365–1367 (2004).

26. Podesser, B., Siwik, D., Eberli, F. & Al, E. ETA-receptor blockade prevents matrix metalloproteinase activation late postmyocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **280**, H984–H991 (2001).
27. Onan, D., Pipolo, L., E, Y. & Al, E. Urotensin II promotes hypertrophy of cardiac myocytes via mitogen-activated protein kinases. *Mol Endocrinol* **18**, 2344–2354 (2004).
28. Mann, D. Inflammatory mediators and the failing heart: Past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* **91**, 988–998 (2002).
29. Deswal, A., Petersen, N., Feldman, A. & Al, E. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* **103**, 2055–2059 (2001).
30. Kostin, S., Pool, L., Elsasser, A. & Al, E. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ Res* **92**, 7154 (2003).
31. Mann, D. Left ventricular size and shape: Determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart Fail Rev* **10**, 95–100 (2005).
32. Houser, S. & Margulies, K. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res* **92**, 350–358 (2003).
33. Hein, S., Arnon, E., Kostin, S. & Al, E. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: Structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation* **107**, 984–991 (2003).
34. Almeida, O. *et al.* Brain and mood changes over 2 years in healthy controls and adults with heart failure and ischaemic heart disease. *Eur J Heart Fail* **first publ**, (2013).
35. Rutledge, T., Reis, V., Linke, S., Greenberg, B. & Mills, P. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* **48**, 1527–1537 (2006).
36. Shimizu, Y., Yamada, S., Miyake, F. & Izumi, T. The effects of depression on the course of functional limitations in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Fail* **17**, 503–510 (2011).
37. Rumsfeld, J. *et al.* Depressive symptoms are the strongest predictors of short-term declines in health status in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* **42**, 1811–1817 (2003).
38. Celano, C. & Huffman, J. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev* **19**, 130–142 (2011).

39. Snaith, R. P. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health and Quality of Life Outcomes* **1**, 29 (2003).
40. McMurray, J. J. V *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *European heart journal* **33**, 1787–847 (2012).
41. Smith, G., Lichtman, J., Bracken, M. & Al, E. Renal impairment and outcomes in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* **47**, 1987 (2006).
42. Maisel, A. *et al.* State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* **10**, 824–839 (2008).
43. Ewald, B., Ewald, D., Thakkinstian, A. & Attia, J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* **38**, 101–113 (2008).
44. Davie, A. *et al.* Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* **312**, 222 (1996).
45. Khunti, K., Squire, I., Abrams, K. & Sutton, A. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* **6**, 571–576. (2004).
46. Madias, J. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* **34**, 963–967 (2011).
47. Kirkpatrick, J., Vannan, M., Narula, J. & Lang, R. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons.
48. Lancellotti, P. *et al.* European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* **11**, 307–332 (2010).
49. Lancellotti, P. *et al.* European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* **11**, 223–244 (2010).
50. Nagueh, S. *et al.* Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* **4**, 220–227 (2011).
51. McMurray JJ Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* **362**, 228–238 (2010).

52. Borlaug, B. & Paulus, W. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* **32**, 670–679 (2011).
53. Paulus, W. *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **28**, 2539–2550 (2007).
54. Marwick, T., Raman, S., Carrio, I. & Bax, J. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* **3**, 429–439 (2010).
55. Paterson, D., O’Meara, E., Chow, B., Ukkonen, H. & Beanlands, R. Recent avances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* **26**, 132–143 (2011).
56. Vahanian, A. *et al.* Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal* **33**, 2451–96 (2012).
57. Zoghbi, William A. MD, Sarano, M. E.-M. *et al.* Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **16**, 777–802 (2003).
58. American Thoracic Society American College of Chest Physicians ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing This Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the American College of Chest Physicians (ACCP) Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* **167**, 211–277 (2003).
59. Arena, R., Myers, J. & Guazzi, M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* **17**, 115–119 (2011).
60. McMurray, J. *et al.* Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* **7**, 710–721 (2005).
61. Krum, H. & Teerlink, J. R. Medical therapy for chronic heart failure. *Lancet* **378**, 713–21 (2011).
62. Task, A. *et al.* ESC GUIDELINES ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (E. 2569–2619 (2012).doi:10.1093/eurheartj/ehs215

63. The CONSENSUS Trial Study Group Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* **316**, 1429–1435 (1987).
64. The SOLVD Investigators Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* **325**, 293–302 (1991).
65. The SOLVD Investigators Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* **327**, 685–691 (1992).
66. Garg, R. & Yusuf, S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure; Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* **273**, 1450–1456 (1995).
67. Packer, M. *et al.* Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* **100**, 2312–2318 (1999).
68. Poole-Wilson, PA Swedberg, K. *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* **362**, 7–13 (2003).
69. Hjalmarson, A. *et al.* Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* **283**, 1295–1302 (2000).
70. Packer, M. *et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* **344**, 1651–1658 (2001).
71. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* **353**, 9–13 (1999).
72. Pitt, B. *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **341**, 709–717 (1999).
73. Swedberg, K. *et al.* Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study; *Lancet* **376**, 875–885 (2010).
74. The Digitalis Investigation Group The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* **336**, 525–533 (1997).

75. Hood, W. J., Dans, A., Guyatt, G., Jaeschke, R. & McMurray, J. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* **10**, 155–164 (2004).
76. Tavazzi, L. *et al.* Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* **372**, 1223–1230 (2008).
77. Rouleau, J. L., MD & FRCPC New and Emerging Drugs and Device Therapies for Chronic Heart Failure in Patients With Systolic Ventricular Dysfunction. *Canadian Journal of Cardiology* **27**, 296–301 (2011).
78. Holzmeister, J. & Leclercq, C. Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy. *Lancet* **378**, 722–730 (2011).
79. Moss, A. *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* **361**, 1329–1338 (2009).
80. Tang, A. *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* **363**, 2385–2395 (2010).
81. Bristow, M. *et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* **350**, 2140–2150 (2004).
82. Dickstein, K. *et al.* 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. *Develo. Eur J Heart Fail* **12**, 1143–1153 (2010).
83. Vardas, P. *et al.* Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* **28**, 2256–2295 (2007).
84. Cleland, J. *et al.* The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* **352**, 1539–1549 (2005).
85. Leclercq, C. *et al.* Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* **23**, 1780–1787 (2002).
86. Zipes, D. *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society. *Eur Heart J* **27**, 2099–2140 (2006).

87. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* **337**, 1576–1583 (1997).
88. Connolly, S. *et al.* Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* **101**, 1297–1302 (2000).
89. Stewart, G. *et al.* Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* **16**, 106–113 (2010).
90. Yusuf, S. *et al.* Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* **344**, 563–570 (1994).
91. Shah, A. M. & Mann, D. L. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* **378**, 704–12 (2011).
92. Rose, E. *et al.* Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* **345**, 1435–1443 (2001).
93. Birks, EJ *et al.* Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med* **355**, 1873–1884 (2006).
94. Banner, N. *et al.* UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart* **97**, 1520–1527 (2011).
95. Mehra, M. *et al.* Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. *J Heart Lung Transplant* **25**, 1024–1042 (2006).
96. Wood, P., Piran, S. & Liu, P. P. Diastolic heart failure: progress, treatment challenges, and prevention. *The Canadian journal of cardiology* **27**, 302–10 (2011).
97. Setaro, J., Zaret, B., Schulman, D., Black, H. & Soufer, R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* **66**, 981–986 (1990).
98. Hung, M., Cherng, W., Kuo, L. & Wang, C. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* **56**, 57–62 (2002).
99. Parati, G. *et al.* Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension* **12**: **214–22**, 214–222 (1988).

100. Cortelli, P., Lombardi, C., Montagna, P. & Parati, G. Baroreflex modulation during sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* **169**, 7–11 (2012).
101. Somers, V., Dyken, M., Mark, A. & Abboud, F. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* **1993**; *328*:303–307. **328**, 303–307 (1993).
102. Khatri, I. & Freis, E. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol* **22**, 867–73 (1967).
103. American Academy of Sleep Medicine Task Force 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* **22**, 667–689 (1999).
104. Strollo, P. J. & Rogers, R. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* **6**. **334**, 99–104 (1996).
105. Epstein, L., Kristo, D., Strollo, P. J. & et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* **5**, 263–76 (2009).
106. Young, T. P., Skatrud, J. M. & Peppard, P. E. P. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA* **291**, 2013–2016 (2004).
107. Young, T. *et al.* The occurrence of sleep-disordered breathing among middleaged adults. *N Engl J Med* **328**, 1230–1235 (1993).
108. Sin, D. *et al.* Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* **160**, 1101–1106 (1999).
109. Solin, P. *et al.* Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* **99**, 1574–1579 (1999).
110. Javaheri, S., Parker, T., Liming, J. & Al, E. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* **97**, 2154–2159 (1998).
111. Mann, D., Kent, R., Parsons, B. & Cooper, G. 4th Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* **85**, 790–804 (1992).
112. Ross, S., Sheinait, I., Harrison, K. & et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Literature Regarding the Diagnosis of Sleep Apnea. *Sleep* **33**, 519–532 (2000).
113. (AIMS), C. P. A. I. M. del S., (AIPO) & Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri Linee Guida di Procedura Diagnostica nella Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno dell'Adulto.

114. Parati, G. *et al.* European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home : a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring on behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. *1505–1530* (2008).
115. Lattimore, J., Celermajer, D. & Wilcox, I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* **41**, 1429–37 (2003).
116. Leung, R. & Bradley, T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* **164**, 2147–65 (2001).
117. Alex, C., Onal, E. & Lopata, M. Upper airway occlusion during sleep in patients with Cheyne-Stokes respiration. *Am Rev Respir Dis* **133**, 42–45 (1986).
118. Kasai, T., Floras, J. & Bradley, T. Sleep apnea and cardiovascular diseases: a bidirectional relationship. *Circulation* **126**, 1495–1510 (2012).
119. Bradley, T. & Floras, J. Sleep apnea and heart failure. Part 1: Obstructive sleep apnea. *Circulation* **107**, 1671–1678 (2003).
120. Bradley, T. & Floras, J. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* **373**, 82–93 (2009).
121. Bradley, T., Hall, M., Ando, S. & Floras, J. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* **119**, 1827–1835 (2001).
122. Bradley, T., Tkacova, R., Hall, M., Ando, S. & Floras, J. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* **104**, 231–238 (2003).
123. Balfors, E. & Franklin, K. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med.* **150**, 1587–1591 (1994).
124. Usui, K. *et al.* Left ventricular structural adaptations to obstructive sleep apnea in dilated cardiomyopathy. *Am J Respir Crit Care Med.* **173**, 1170–1175 (2006).
125. Shivalkar, B. *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* **47**, 1433–1439 (2006).
126. Nakashima, H. *et al.* Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* **27**, 2317–2322 (2006).

127. Peters, J., Fraser, C., Stuart, R., Baumgartner, W. & Robotham, J. Negative intrathoracic pressure decreases independently left ventricular filling and emptying. *Am J Physiol* **257**, H120–H131 (1989).
128. Franz, M., Cima, R., Wang, D., Profitt, D. & Kurz, R. Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretchactivated arrhythmias. *Circulation* **86**, 968 – 978 (1992).
129. Magder, S., Lichtenstein, S. & Adelman, A. Effect of negative pleural pressure on left ventricular hemodynamics. *Am J Cardiol* **52**, 588–593 (1983).
130. Sampol, G. *et al.* Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* **168**, 1528 –1531 (2003).
131. Somers, V., Dyken, M., Clary, M. & Abboud, F. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* **96**, 1897–904 (1995).
132. Brooks, D., Horner, R., Kozar, L., Render-Teixeira, C. & Phillipson, E. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest.* **99**, 106 –109 (1997).
133. Spaak, J. *et al.* Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* **46**, 1327–1332 (2005).
134. Parati, G. *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 a. *Journal of hypertension* **30**, 633–646 (2012).
135. Zanchetti, A. What should be learnt about the management of obstructive sleep apnea in hypertension? *Journal of hypertension* **30**, 669–70 (2012).
136. Drager, L., Polotsky, V. & Lorenzi-Filho, G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* **140**, 534 –542 (2011).
137. Drager, L., Bortolotto, L., Figueiredo, A., Krieger, E. & Lorenzi, G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **176**, 706 –712 (2007).
138. Von Kanel, R., Lored, J., Ancoli-Israel, S. & Dimsdale, J. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* **10**, 139–146 (2006).

139. Mehra, R. *et al.* Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross-sectional results of the Cleveland Family Study. *Am J Respir Crit Care Med* **182**, 826–833 (2010).
140. Chin, K. *et al.* Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **153**, 1972–1976. (1996).
141. Coughlin, S., Mawdsley, L., Mugarza, J., Calverley, P. & Wilding, J. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* **25**, 735–741 (2004).
142. Lakka, H. *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* **288**, 2709–2716 (2002).
143. Perry, J. *et al.* Consequences of subchronic and chronic exposure to intermittent hypoxia and sleep deprivation on cardiovascular risk factors in rats. *Respir Physiol Neurobiol* **156**, 250–258 (2007).
144. Iiyori, N. *et al.* Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* **175**, 851–857 (2007).
145. Ip, M. *et al.* Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* **165**, 670–676 (2002).
146. Punjabi, N. *et al.* SDB and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* **165**, 677–682 (2002).
147. Punjabi, N. *et al.* Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* **160**, 521–530 (2004).
148. Reichmuth, K., Austin, D., Skatrud, J. & Young, T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* **172**, 1590–1595 (2005).
149. Barcelo, A. *et al.* Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* **171**, 183–187 (2005).
150. Tatsumi, K. *et al.* Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* **127**, 716–721 (2005).
151. Harsch, I. *et al.* Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* **22**, 251–257 (2003).
152. Shimizu, K. *et al.* Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax* **57**, 429–434 (2002).

153. Ip, M., Lam, K., Ho, C., Tsang, K. & Lam, W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* **118**, 580–586 (2000).
154. O'Connor, G. *et al.* Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* **179**, 1159–1164 (2009).
155. Shahar, E. *et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* **163**, 19–25 (2001).
156. Gottlieb, D. *et al.* Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* **122**, 352–360. (2010).
157. Lombardi, C. *et al.* High-altitude hypoxia and periodic breathing during sleep: gender-related differences. *J Sleep Res* **22**, 322–330 (2013).
158. Wang, H. *et al.* Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* **49**, 1625–1631 (2007).
159. Ferrier, K. *et al.* Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest.* **128**, 2116–2122 (2005).
160. Oldenburg, O. *et al.* Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *European Journal of Heart Failure* **9**, 251–257 (2007).
161. Yumino, D., Wang, H., Floras, J. & Al, E. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart* **95**, 819–824 (2009).
162. Paulino, A. *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in a 316-patient French cohort of stable congestive heart failure. *Archives of Cardiovascular Disease* **102**, 169–175 (2009).
163. Sin, D., Logan, A., Fitzgerald, F., Liu, P. & Bradley, T. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* **102**, 61–66 (2000).
164. Lanfranchi, P. *et al.* Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* **107**, 727–732 (2003).
165. Butt, M., Khair, O. A., Dwivedi, G., Shantsila, E. & Lip, G. Myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Hypertension* **58**, 417–424 (2011).

166. Marin, J., Carrizo, S., Vicente, E. & Agusti, A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* **365**, 1046–1053 (2005).
167. Javaheri, S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* **106**, 21–28 (2006).
168. Arzt, M. *et al.* Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* **166**, 1716–1722 (2006).
169. Arzt, M. *et al.* Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke* **41**, e129–e134 (2010).
170. Albuquerque, F. *et al.* Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in patients with atrial fibrillation. *Chest* **141**, 967–973 (2012).
171. Yumino, D. *et al.* Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* **121**, 1598–1605. (2010).
172. Javaheri, S., Ahmed, M., Parker, T. & Brown, C. Effects of nasal O₂ on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep* **22**, 1101–1106. (1999).
173. Kushida, C., Chediak, A., Berry, R. & Al, E. Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* **4**, 157–71 (2008).
174. Loube, D. *et al.* Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest* **115**, 863–866 (1999).
175. Kaneko, Y. *et al.* Cardiovascular effects of continuous positive air way pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* **348**:, 1233–1241 (2003).
176. Mansfield, D. *et al.* Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. **169**, 361–366 (2004).
177. Kasai, T. *et al.* Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* **133**, 690–696 (2008).
178. Johnson, C., Beanlands, R., Yoshinaga, K. & Al., E. Acute and chronic effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and congestive heart failure. *Can J Cardiol* **24**, 697–704 (2008).

179. Khayat, R., Abraham, W., Patt, B. & Al, E. In-hospital treatment of obstructive sleep apnea during decompensation of heart failure. *Chest* **136**, 991– 997 (2009).
180. Khayat, R., Abraham, W., Patt, B. & Al., E. Cardiac effects of continuous and bilevel positive airway pressure for patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a pilot study. *Chest* **134**, 1162–1168 (2008).
181. Dohi, T., Kasai, T., Narui, K. & Al, E. Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J* **72**, 1100 –1105 (2008).
182. Luo, Q., Zhang, H., Tao, X. & Al., E. Impact of untreated sleep apnea on prognosis of patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol* **144**, 420–422 (2009).
183. Javaheri, S., Caref, E., Chen, E. & Al, E. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* **183**, 539 –546 (2011).
184. Tamura, A., Kawano, Y. & Kadota, J. Carvedilol reduces the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Circ J* **73**, 295–298 (2009).
185. Yamamoto, U. *et al.* Six-month aerobic exercise training ameliorates Central sleep apnea in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* **13**, 825– 829 (2007).
186. Ueno, L. *et al.* Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep* **32**, 637– 647 (2009).
187. Lamba, J. *et al.* Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace* **13**, 1174 –1179 (2011).
188. Mansfield, D. *et al.* The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. *Chest* **124**, 1675–1681 (2003).
189. Ponikowski, P. *et al.* Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J* **33**, 889–894 (2012).
190. Bradley, T. *et al.* Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* **353**, 2025–2033 (2005).
191. Arzt, M. *et al.* Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients With Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial . *Circulation* **115**, 3173–3180 (2007).

192. Lombardi C, Caravita S, Parati G. Central sleep apnea during continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea patients: from the compliance to adaptation, maladaptation and reflexes. *J Thorac Dis.* 2017 Nov;9(11):4152-4156. doi: 10.21037/jtd.2017.09.116. PubMed PMID: 29268457; PubMed Central PMCID: PMC5721059.
193. Parati G, Lombardi C, Castagna F, Mattaliano P, Filardi PP, Agostoni P; Italian Society of Cardiology (SIC) Working Group on Heart Failure members. Heart failure and sleep disorders. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jul;13(7):389-403. doi: 10.1038/nrcardio.2016.71. Epub 2016 May 12. Review. PubMed PMID: 27173772.
194. Lombardi C, Fanfulla F, Parati G. Treatment of central sleep apnea in heart failure patients: Benefit or harm? *Int J Cardiol.* 2016 Jul 1;214:254-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.220. Epub 2016 Apr 3. PubMed PMID: 27077544..
192. Kasai, T. *et al.* Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive air way pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail* **3**, 140–148 (2010).
193. Philippe, C. *et al.* Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart* **92**, 337–342 (2006).
194. Sher, A. Update on upper airway surgery for obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* **1**, 504–511 (1995).
195. Sinha, A., Skobel, E., Breithardt, O. & Al, E. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* **44**, 68–71 (2004).
196. Oldenburg, O., Faber, L., Vogt, J. & Al, E. Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep disordered breathing. *Eur J Heart Fail* **9**, 820–826 (2007).
197. Stanchina, M., Ellison, K., Malhotra, A. & Al, E. The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study. *Chest* **132**, 433–439 (2007).
198. Berry, R. American Academy Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* **8**, 597–619 (2007).
199. YUMINO, D. *et al.* Prevalence and Physiological Predictors of Sleep Apnea in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction. *Journal of Cardiac Failure* **15**, 279 (2009).
200. White, L. & Bradley, T. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol* **591**, 1179–1193 (2013).

201. Dingli, K., Coleman, E., Vennelle, M. & Al., E. Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* **21**, 253–259. (2003).
202. 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, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):310-8. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0. Epub 2015 Feb 12. PubMed PMID: 25682233; PubMed Central PMCID: PMC4404207.
203. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 1965; 52: 591-611.
204. William H. Kruskal and W. Allen Wallis. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association* 1952; 47: 583–621.
205. Greenland S. Interpretation and choice of effect measures in epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. 1987;125(5):761–8.
206. Wacholder S. Binomial regression in GLIM: estimating risk ratios and risk differences. *Am J Epidemiol*. 1986;123:174–184;
207. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702–6.
208. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika* 80:27-38, 1993;
209. Sullivan SG, Greenland S. Bayesian regression in SAS software. *Int J Epidemiol*. 2013 Feb;42(1):308-17.
210. [McNutt, L.-A. Wu, C., Xue, X., and Hafner, J. P. (2003). Estimating relative risk in cohort studies and clinical trials of common events. *American Journal of Epidemiology* 157, 940–943].
211. [Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):702–6.]
212. [Sullivan SG, Greenland S. Bayesian regression in SAS software. *Int J Epidemiol*. 2013 Feb;42(1):308-17].

Ringraziamenti

Un grande ringraziamento a mia famiglia “BestFamilyMakil (Helena, Sophie, Karim & Sarah)” che, con il loro dolce e instancabile sostegno, sia morale che economico, mi hanno permesso di arrivare fin qui davanti a voi oggi, contribuendo alla mia formazione personale.

Dopo tre lunghi e intensi anni, finalmente il giorno è arrivato: scrivere queste frasi di ringraziamento è il tocco finale della mia tesi. È stato un periodo di profondo apprendimento, non solo a livello scientifico, ma anche personale. Scrivere questa tesi ha avuto un forte impatto sulla mia personalità e crescita professionale. Vorrei spendere due parole di ringraziamento nei confronti di tutte le persone che mi hanno sostenuto e aiutato durante questo periodo.

Prima di tutto, vorrei ringraziare il personale afferente al centro di ricerche cardiologiche che ho incontrato durante il mio tirocinio presso l’istituto Auxologico Italiano per la loro fantastica collaborazione. Mi avete sostenuto e siete sempre stati pronti ad aiutarmi. In particolare, mi rivolgo al mio supervisore, Ing. PhD. ANDREA FAINI, vorrei ringraziarla per l’incredibile disponibilità e per tutte le opportunità che mi sono state date nel condurre la mia ricerca per la tesi di Dottorato.

Un ringraziamento particolare va ai miei relatori, i professori G. PARATI e C. LOMBARDI per i loro preziosi consigli e disponibilità. Mi avete fornito tutti gli strumenti di cui avevo bisogno per intraprendere la strada giusta e portare a compimento la mia tesi. Senza di Lei questo lavoro non avrebbe preso vita!

Vorrei infine ringraziare la Prof.ssa A. ZAMBON e Dr D. SORANA, oltre per l’aiuto fornitomi e la grande conoscenza che mi hanno donato, per la disponibilità e precisione dimostratemi durante il periodo di stesura.

Un sentito grazie a tutti!

ElHassan MAKIL

Milano, 31 ottobre 2018.