



In copertina:

Grafica realizzata da Natan Andrea Ruzza.

Opera realizzata con il patrocinio di:

INAIL

ISTITUTO NAZIONALE PER L'ASSICURAZIONE
CONTRO GLI INFORTUNI SUL LAVORO



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO

UNA LETTURA INTERDISCIPLINARE
DEL FENOMENO

a cura di

Agnese Martini, Emma Pietrafesa
Valeria Luzzi, Mariana Guaragna
Antonella Polimeni

Contributi di

Roberta Andreoli, Pia Baiocchi, Paola Bellaviti Buttoni,
Matteo Bonzini, Andrea Botticelli, Marco Brunori,
Olimpia Calò, Elisabetta Maria Cardini, Pier Luigi Cocco,
Francesca De Filippis, Gabriele Di Carlo, Carlo Di Paolo,
Pietro Ferraro, Mariana Guaragna, Rosa Maria Lecca,
Valentina Leo, Danilo Lo Cane, Roberto Loscerbo,
Valeria Luzzi, Chiara Maccari, Paolo Marchetti,
Agnese Martini, Guido Melillo, Federico Meloni,
Michele Miragoli, Ambra Nicolai, Federica Olmati,
Paolo Palange, Federico Pasqualotto, Daniela Pellegrino,
Emma Pietrafesa, Antonella Polimeni, Monica Puligheddu,
Silvia Sabato, Giuseppe Saffioti, Sara Salis, Alessia Steffanina,
Rosario Statello, Corina Tomsa, Bartolomeo Zerillo





©

ISBN
979-12-5994-547-1

PRIMA EDIZIONE
ROMA 4 GENNAIO 2022

INDICE

- 7 Premessa
 OSAS: epidemia silenziosa
 Antonella Polimeni
- 13 OSAS: aspetti epidemiologici correlati ai fattori di
 rischio eziologici in età pediatrica
 *Valeria Luzzi, Mariana Guaragna, Gabriele Di Carlo,
 Antonella Polimeni*
- 21 OSAS: epidemiologia delle patologie sonno-correlate
 Marco Brunori
- 31 L'odontoiatria come sentinella epidemiologica delle
 apnee ostruttive
 Carlo Di Paolo
- 43 Diagnosi e gestione delle sindromi apnoiche
 *Paolo Palange, Alessia Steffanina, Daniela Pellegrino,
 Pia Baiocchi, Ambra Nicolai, Federica Olmati, Silvia
 Sabato, Francesca De Filippis, Maria Elisabetta Cardini,
 Valentina Leo, Corina Tomsa, Olimpia Calò, Federico
 Pasqualotto, Danilo Lo Cane*

- 55 Le apnee ostruttive del sonno, l'obesità e le comorbidità
Bartolomeo Zerillo
- 69 OSAS: comorbidità cardiovascolari
Guido Melillo
- 81 Le apnee notturne e l'oncologia
Paolo Marchetti, Andrea Botticelli
- 97 OSAS: alterazioni infiammatorie, funzionali, metaboliche e cardiovascolari
Rosario Statello, Chiara Maccari, Roberta Andreoli, Michele Miragoli
- 113 Qualità del sonno in relazione al cronotipo nei conducenti di mezzi pubblici: analisi preliminare
Pier Luigi Cocco, Roberto Loscerbo, Federico Meloni, Rosa Maria Lecca, Monica Puligheddu
- 127 OSAS: incidenti stradali e infortuni sul lavoro
Agnese Martini
- 151 OSAS: patente di guida e aspetti medico legali
Giuseppe Saffioti, Sara Salis
- 163 Idoneità al lavoro nel settore autotrasporti
Pietro Ferraro, Paola Bellaviti Buttoni, Agnese Martini, Matteo Bonzini
- 189 Un caso studio: conosciamo Mario Rossi
Emma Pietrafesa, Bartolomeo Zerillo, Pietro Ferraro, Agnese Martini

PREMESSA

OSAS: EPIDEMIA SILENZIOSA

Antonella Polimeni*

Politiche globali di prevenzione delle malattie cronicodegenerative

Il piano d’Azione Globale dell’Organizzazione Mondiale della Sanità per la prevenzione e il controllo delle malattie non trasmissibili (2013–2020) definisce tra i 9 obiettivi globali la riduzione entro il 2025 del 25% della mortalità precoce dovuta a malattie croniche. L’aumento del numero dei malati cronici sta creando infatti un’emergenza per i sistemi sanitari. Cardiopatie, cancro, diabete, disturbi mentali, malattie respiratorie, dell’apparato digerente e del sistema osteoarticolare sono ormai tra le cause più diffuse di sofferenza e morte e ciò non riguarda solo i Paesi industrializzati, negli ultimi vent’anni, infatti, le malattie croniche si sono diffuse anche nei Paesi più poveri. Queste malattie oggi sono responsabili dell’86% dei decessi in tutta Europa.

* Rettrice Sapienza – Università di Roma, Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo–Facciali.

I principali fattori di rischio sono rappresentati da ipertensione arteriosa, fumo, obesità e sovrappeso, alcol, colesterolemia e glicemia elevati e sedentarietà. Si tratta nella maggior parte dei casi di fattori modificabili grazie a interventi sull'ambiente sociale, sulle abitudini di vita e a seguito di trattamenti e terapie mediche.

L'obiettivo è ridurre l'impatto di queste malattie croniche, portando qualità e aspettative di vita a livelli accettabili attraverso politiche di sanità pubblica volte a rimuovere quei determinanti sociali che favoriscono lo sviluppo delle malattie croniche.

Sindrome delle apnee ostruttive del sonno: un'epidemia silenziosa

L'OSAS (Obstructive Apnea Syndrome, sindrome delle apnee ostruttive del sonno) rappresenta una patologia che investe la popolazione generale presentandosi come una vera e propria epidemia silenziosa, può essere raffigurata con l'immagine di un iceberg, laddove l'evidenza della sua manifestazione e distribuzione nella popolazione rimane ancora oggi spesso sommersa e misconosciuta.

È una patologia cronica con gravi implicazioni economiche e sociali, ad elevata prevalenza, ma spesso sotto-diagnosticata. Si stima che i casi non diagnosticati nella popolazione generale risultano compresi tra il 40% e l'80% e di conseguenza non trattati. Rientra in questa fetta di popolazione sommersa quella popolazione adulta affetta da comorbidità quali l'ipertensione arteriosa, l'obesità, il diabete mellito di tipo II, la malattia coronarica e lo scompenso cardiaco, che espongono in maniera significativa ad innalzare il rischio di sviluppare la malattia.

Il Ministero della Salute in collaborazione con un gruppo di esperti ha lavorato, a partire dal 2014, alla stesura di Linee Guida Nazionali, quali documenti finalizzati a fornire sulla base delle *evidence-based* delle raccomandazioni cliniche sia per l'età adulta sia per l'età pediatrica per la prevenzione e il trattamento odontoiatrico delle apnee ostruttive del sonno, nonché a stilare linee guida per la promozione presso le aziende sanitarie del percorso diagnostico e terapeutico per i Disturbi Respiratori del Sonno (DRS) al fine di organizzare la rete valutativa per il rilascio delle nuove idoneità alla guida. Inoltre, nel maggio del 2012 è stato stilato nell'ambito della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano un documento di intesa sulla sindrome delle apnee ostruttive del sonno volto a soddisfare i reali bisogni sanitari ed assistenziali di tale patologia.

È rilevante considerare in relazione all'impatto della patologia OSAS in ambito sanitario, di quanto la percentuale più elevata dei costi sia da attribuire proprio ai costi da mancata prevenzione. Infatti, i costi sanitari dovuti ad OSAS rappresentano circa il 55% dei costi complessivi (circa 2,9 miliardi di euro): 49% dei quali legati al riconoscimento e trattamento delle comorbilità, di questi il 6% dei costi totali è dovuto alla diagnosi e al trattamento specifico dell'OSAS. Tra i costi non sanitari dovuti all'OSAS spiccano quelli per incidenti automobilistici (24%) o lavorativi (12%) o per perdita di produttività (9%). Sebbene l'obesità sia il maggior fattore di rischio, l'OSAS è significativamente presente anche nei soggetti normopeso (1/3 circa dei casi). La patologia è inoltre una delle cause più frequenti di eccessiva sonnolenza diurna, fattore di rischio indipendente di incidenti stradali (22% degli incidenti an-

nui) e sul lavoro. Alla luce di questo, essendo l'OSAS una patologia complessa che se non diagnosticata precocemente va incontro a gravi complicanze e ripercussioni importanti che impattano sulla qualità della vita, risulta cruciale un approccio alla patologia di tipo multidisciplinare che coinvolga varie figure professionali tra le quali internisti, cardiologi, endocrinologi, gastroenterologi, pneumologi, otorinolaringoiatri, odontoiatri, chirurghi maxillo-facciali e neurologi.

Il progetto BRIC INAIL 2018

In questo quadro si iscrive il progetto BRIC dal titolo "Sleep@SA – Salute sul Lavoro e Prevenzione delle Obstruttive Sleep Apnea: un'epidemia silenziosa", inserito all'interno delle collaborazioni onerose di INAIL su tematiche "core" della mission istituzionale (il reinserimento lavorativo, la tutela assicurativa e la prevenzione).

Il Destinatario Istituzionale è rappresentato dall'Unità Operativa 1 (UO1) (Sapienza Università di Roma – Dipartimento di Scienze odontostomatologiche e maxillo-facciali), capofila di questo progetto con il suo sistema integrato di strutture di ricerca, innovazione e pluridecennale esperienza clinico-assistenziale in grado di fornire oltre ad una casistica molto ampia di pazienti affetti da OSAS anche un team multidisciplinare di eccellenza con competenza e comprovata esperienza nella diagnosi e nella gestione della patologia.

L'UO 2, coordinata dal Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica (Università di Cagliari), contribuisce alla realizzazione del progetto attraverso le competenze maturate in oltre 50 anni di attività dalla Scuola di Medi-

cina del Lavoro dell'Università di Cagliari, di Parma e di Milano. Tali collaborazioni infatti consentono di unire la comprovata esperienza pluridecennale di ricerca nella determinazione di indicatori di esposizione ed effetto precoce in ambito occupazionale ed epidemiologico, con dimostrata esperienza decennale nella ricerca e sviluppo di un modello medico-tecnologico per lo studio elettrofisiologico cardiaco con le competenze e la qualificata e comprovata esperienza nelle attività clinico-assistenziali e di ricerca degli Istituti coinvolti.

L'UO 3 (IDI-IRCCS e Policlinico Tor Vergata) contribuisce al progetto fornendo la decennale esperienza nella progettazione, validazione ed utilizzo di strumenti diagnostici e software specialistico per l'analisi della funzione respiratoria, l'utilizzo di sistemi ospedalieri e modelli home care (attraverso l'uso della telepneumologia) applicati ad OSA, uniti alla competenza clinico-assistenziale di eccellenza sviluppata nella prevenzione e diagnosi clinica e strumentale non invasiva delle patologie cardio-vascolari.

L'UO 4 (INAIL – Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale) è impegnata nel coordinamento, monitoraggio e collaborazione per le varie attività del progetto.

Il progetto Sleep@sa si propone di: a) migliorare, aumentare e diffondere le conoscenze del fenomeno OSAS nella popolazione generale e in lavoratori a maggior rischio di incidentalità stradale; b) sviluppare e applicare, attraverso la creazione di un team inter-trans-disciplinare, un algoritmo clinico-anamnestico applicabile nella sorveglianza sanitaria dei lavoratori, valorizzando i sintomi e segni clinici caratteristici dei disturbi nelle fasi precoci (pauci-sintomatiche) della patologia per l'emersione del problema; c)

valutare e approfondire la relazione esistente tra l'OSAS e gli infortuni/errori/incidenti lavorativi in attività lavorative a maggior rischio e di investigare il rapporto tra OSAS e stress ossidativo e tra OSAS e comorbilità.

Il progetto è stato concepito con un approccio fortemente multi e trans-disciplinare, coniugando diversi approcci, tra i quali: a) l'analisi delle informazioni esistenti e lo studio delle Linee Guida disponibili; b) la costruzione di una rete sul territorio: la costruzione della rete di Strutture/Aziende/Enti/Cooperative per il reclutamento di pazienti e lavoratori; c) lo studio degli strumenti di indagine standardizzati più diffusi per lo sviluppo di un tool ad hoc; d) l'esecuzione e la messa a punto di screening cardiorespiratori anche attraverso l'applicazione di metodiche di monitoraggio a domicilio (con trasmissione dei dati a distanza) per la selezione di nuove metodologie di indagine; e) la messa a punto di marcatori innovativi di screening per OSAS e divulgazione dei risultati.

Tale complessità può essere affrontata in modo fattibile ed efficace solo attraverso il coinvolgimento di diverse professionalità specifiche e distinte. A tale scopo il progetto prevede il coinvolgimento di medici competenti, odontoiatri, broncopneumologi, cardiologi, otorinolaringoiatri, neurologi, igienisti, biologi, chimici ma implica anche l'inserimento del progetto all'interno di strutture e ambienti universitari da anni impegnati nello studio e prevenzione di OSAS.

Migliorare il livello di conoscenza e di consapevolezza relativamente al possibile impatto dell'OSAS sulla salute, vita e lavoro può contribuire all'implementazione/ottimizzazione di politiche di prevenzione con ricadute immediate sulla salute dei cittadini.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI DEI DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA

Valeria Luzzi, Mariana Guaragna,
Gabriele Di Carlo, Antonella Polimeni*

Abstract: Obiettivo di questo lavoro è quello di dare una lettura ai dati di prevalenza dei Disturbi Respiratori del Sonno (DRS) e della Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS) presenti nella letteratura, correlandoli a quelli che sono i fattori eziologici che giocano un ruolo predisponente e determinante nella insorgenza dell'OSAS anche in età pediatrica. Questa lettura consente di evidenziare le caratteristiche principali che differenziano l'OSAS nell'adulto e nel bambino e di individuare il ruolo dei fattori eziologici determinanti che agiscono nelle varie fasce di età, andando ad osservare come essi pongano le basi di un processo evolutivo di questa sindrome dall'età pediatrica a quella adulta, aiutando in tal modo l'approccio preventivo e precoce alla patologia OSAS.

Keywords: epidemiologia; OSAS pediatrico; fattori di rischio.

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

1. Introduzione

I Disturbi Respiratori del Sonno (DRS) rappresentano un ampio spettro di variabilità cliniche che sono correlate ad una ostruzione parziale o completa delle vie aeree superiori di cui il Russamento Primario (Primary Snoring o PS) ne identifica la manifestazione clinica più lieve. Questa, passando attraverso forme progressivamente più severe, può arrivare all'ostruzione completa delle vie aeree superiori con cessazione del flusso aereo (Obstructive Sleep Apnoea o OSA). La differenza sostanziale che definisce il russamento primario rispetto all'OSAS, laddove per russamento primario si intende l'ostruzione parziale del flusso aereo con restringimento delle vie aeree faringee, consiste nell'assenza di fenomeni di frammentazione e desaturazione del sonno e assenza della modificazione degli scambi di gas ematici nel russamento primario mentre l'OSAS consiste nell'interruzione della normale ventilazione polmonare durante il sonno con alterazione degli scambi di gas ematici e frammentazione del sonno.

2. Aspetti epidemiologici dell'OSAS pediatrico

Ad oggi la letteratura rileva uno scarso riconoscimento dei DRS pediatrici nella pratica clinica, ed evidenzia anche come circa l'80% dei russatori abituali sebbene sintomatici, non siano riferiti al pediatra con conseguente aumento del rischio dell'instaurarsi di una patologia ostruttiva più grave (Katyal, 2013).

Per meglio comprendere i dati della letteratura non bisogna tralasciare i fattori eziologici principali, ovvero l'ipertrofia adenotonsillare e la rinite allergica, e i fattori predi-

sponenti, che consistono in anomalie cranio-facciali come la retrognazia mascellare e mandibolare e l'aumento della crescita verticale, la palatoschisi e le malattie neuromuscolari. In merito ai fattori principali, l'ipertrofia adenotonsillare costituisce la condizione fisiopatologica che più frequentemente sottende le OSAS in età pediatrica.

Tra i 2 e i 6 anni il rapporto tra il volume delle vie aeree e quello del tessuto adenotonsillare è a favore di quest'ultimo ed è proprio in questa fascia di età che si osserva un aumento dell'incidenza delle apnee ostruttive. Si stima che l'OSAS in età pediatrica sia in meno del 5% dei casi di origine neurologica, mentre nel rimanente 95% dei casi di origine ostruttiva (Li, 2016).

Sempre per meglio comprendere i dati offerti dalla letteratura, anche i fattori di rischio come l'obesità in età pediatrica, rappresentano un aspetto molto importante nell'aumentare la potenzialità di sviluppo della patologia OSAS.

La prevalenza dell'obesità in età precoce è un fenomeno in costante aumento, si stima che in questi bambini, il rischio di sviluppare l'OSAS può variare dal 30% fino al 60% (Polimeni, 2019).

Entrando nel dettaglio di quelli che sono gli aspetti epidemiologici, gli studi più recenti ci offrono una lettura più attuale dei dati, nello specifico i dati di prevalenza dei DRS riportati in letteratura mostrano ampi intervalli di variabilità legati a diversi fattori quali la tipologia dello studio, con l'inclusione o meno del russamento primario, metodologia dei dati raccolti, se soggettivi o oggettivi e il metodo di selezione del campione in cui rientrano fattori come distribuzione geografica, intervalli di età e parametri socio-demografici.

Un interessante articolo di rassegna scientifica del 2009 presenta uno studio, condotto su un'ampia popolazio-

ne pediatrica, che andava ad indagare non solo gli aspetti epidemiologici ma anche quelli eziologici, offrendo un inquadramento sui valori di prevalenza del fenomeno OSAS rispetto alla prevalenza del russamento primario. I risultati hanno indicato una prevalenza del russamento primario compresa tra 9–10%, mentre per l'OSAS compresa tra 1–3% (Li, 2009).

Si tratta, dunque, di una rassegna ad ampio spettro che ha incluso aspetti clinici, diagnostici ed eziologici, riportando anche dati epidemiologici relativi ad una rassegna di studi condotti negli anni '90 dando, in tal modo, un'idea dell'ordine di grandezza del fenomeno OSAS.

Nel 2010 in una nuova rassegna della letteratura (Chang, 2010) si faceva riferimento a studi condotti nel primo decennio degli anni 2000 su pazienti in età pediatrica e adolescenziale.

Da questa rassegna risulta che sotto ai 13 anni il russamento abituale si manifesta con un ampio intervallo di prevalenza che va dal 3% al 35% a seconda del metodo e dei campioni utilizzati. Tuttavia, restringendo l'intervallo tra i 2 e gli 8 anni esiste un consenso che situa la prevalenza del russamento abituale tra l'8% e il 12%.

Nella stessa rassegna, l'OSAS pediatrico è stimato con una prevalenza inferiore, tra il 2% e il 3,5%, presentando due periodi di picco: il primo picco si ha tra i 2 e gli 8 anni con la presenza di tonsille ed adenoidi aumentate di volume; un secondo picco si registra durante l'adolescenza in relazione ad aumenti di peso. Un altro aspetto interessante su cui si sofferma lo studio è la differenza relativa al genere nella prevalenza dell'OSAS. Mentre non sono state osservate differenze di genere nella prevalenza di OSAS tra bambini in età prepuberale, ossia al di sotto dei 12 anni, in

alcuni studi viene invece riportato che in età adolescenziale i maschi erano più colpiti delle femmine.

Una rassegna relativa alla diagnosi e gestione dell'OSAS nei bambini (Marcus, 2012), prende in considerazione circa 350 articoli pubblicati tra il 1999 e il 2011 individuando, in accordo con quanto già visto, una prevalenza pediatrica tra lo 0% e il 5,7%, con una media situata attorno al 3%.

I dati fin qui descritti sono in accordo con quanto riportato in un capitolo specifico dedicato alla Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno del testo Manuale di Odontoiatria Pediatrica (Polimeni, 2019) che riporta una prevalenza del russamento compresa tra il 3,2% e il 27% e dell'OSAS tra l'1,2% e il 5,7%.

Una lettura del dato epidemiologico associata alla tipologia del metodo di studio è riportata in un recente studio giapponese (Tsukada, 2018) che sottolinea come la prevalenza di OSAS nei bambini, misurata con metodi soggettivi attraverso dati raccolti con questionari somministrati ai genitori, tende ad essere sovrastimata rispetto alla diagnosi con metodi oggettivi, come la polisonnografia. Utilizzando metodi soggettivi, questa risulta infatti compresa tra il 4% e l'11%, mentre la prevalenza valutata sugli stessi campioni con metodi oggettivi è compresa tra l'1% e il 6%.

Questo studio di tipo trasversale condotto su un ampio campione di 25.211 bambini di età media 10 anni valuta altresì l'associazione tra l'OSAS e la sonnolenza diurna. La frequenza di sonnolenza diurna nei bambini con OSAS varia tra il 10% e il 50% a seconda del metodo di studio utilizzato. Prima della pubblicazione di questo studio il ruolo del grado di coinvolgimento dell'OSAS sulla sonnolenza diurna nei bambini era controverso a differenza degli adulti in cui l'OSAS è accertato che induca ad una eccessiva

sonnolenza diurna. Al fine di raggiungere un consenso in tal senso, questo studio epidemiologico su ampia scala ha misurato in maniera oggettiva l'incidenza della sonnolenza diurna e dell'OSAS tra bambini in età scolare dimostrandone, pertanto, la correlazione diretta al di là di ogni altro fattore confondente. Lo studio dimostra che, anche tenendo conto di tutti gli altri possibili fattori associati alla sonnolenza diurna (età, durata del sonno), come già evidenziato per gli adulti, anche nei bambini l'OSAS è un fattore indipendente per la sonnolenza diurna.

In ultimo per quello che riguarda l'età pediatrica, una lettura dei dati epidemiologici associata ai fattori predisponenti come l'obesità viene da un interessante studio francese (Carriere, 2018), condotto su bambini obesi di età compresa tra i 7 e i 15 anni. I dati di prevalenza in questo campione eccedono i valori sin qui riportati, attestandosi al 46% per i DRS e riportando per l'OSAS una prevalenza pari al 24%, a conferma di quanto l'obesità costituisca un importante fattore di rischio per i DRS e l'OSAS sin dell'età pediatrica e adolescenziale.

Dati recenti riportati in letteratura (Kheirandish-Gozal, 2017) mettono in luce nuovi orientamenti orientati a valutare le correlazioni tra *biomarker* ed OSAS sin dalla età pediatrica. Obiettivo di tali ricerche è quello di identificare i principali *biomarker* associati alle principali comorbilità cardiovascolari, metaboliche e cognitive dell'OSAS (ad esempio livelli di PCR, livelli di adropina, vitamina D, linfociti T, fattore di necrosi tumorale alfa, ecc.) che aprono nuove prospettive in termini di diagnosi precoce della patologia OSAS, garantendo quindi una ulteriore lettura di nuovi indici epidemiologici per lo studio della Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno in età pediatrica.

In conclusione, alla luce di quanto detto, si evidenzia un'evoluzione nei fattori eziologici di DRS/OSAS tra l'età prepuberale e l'adolescenza, quando entrano in gioco proprio quei fattori che, come visto, diventano determinanti in età adulta. Risulta quindi evidente come la prevenzione dell'OSAS possa e debba iniziare già in età pediatrica e come molti dei fattori eziologici tipici dell'età adulta possano essere intercettati e trattati già in età adolescenziale.

Riferimenti bibliografici

- Carriere, C., Coste, O., Meiffred-Drouet, M.C., Barat, P., Thibault, H. (2018). Sleep disorders in obese children are not limited to obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Paediatr*, 107(4), 658–665.
- Chang, S.J., & Chae, K.Y. (2010). Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean J Pediatr*, 53(10), 863–871.
- Katyal, V., Pamula, Y., Daynes, C.N., Martin, J., Dreyer, C.W., Kennedy, D., Sampson, W.J. (2013). Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing and changes in quality of life with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 144(6), 860–871.
- Kheirandish-Gozal, L., & Gozal, D. (2017). Pediatric OSA Syndrome Morbidity Biomarkers: The Hunt Is Finally On! *Chest*, 151(2), 500–506.
- Li, H.Y., & Lee, L.A. (2009). Sleep-disordered breathing in children. *Chang Gung Med J*, 32(3), 247–257. Review.
- Li, Z., Celestin, J., & Lockey, R.F. (2016). Pediatric Sleep Apnea Syndrome: An Update. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 4(5), 852–861.
- Marcus, C.L., Brooks, L.J., Draper, K.A., Gozal, D., Halbower, A.C., Jones, J., Schechter, M.S., Sheldon, S.H., Spruyt, K., Ward, S.D.,

- Lehmann, C., Shiffman, R.N. American Academy of Pediatrics. (2012). Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, 130(3), e714–55.
- Polimeni, A. (2019). *Manuale di odontoiatria pediatrica*. Seconda Edizione. Milano: Edizioni EDRA.
- Tsukada, E., Kitamura, S., Enomoto, M., Moriwaki, A., Kamio, Y., Asada, T., Arai, T., Mishima, K. (2018). Prevalence of childhood obstructive sleep apnea syndrome and its role in daytime sleepiness. *PLoS ONE*, 13(10), e0204409.

OSAS: EPIDEMIOLOGIA DELLE PATOLOGIE SONNO-CORRELATE

Marco Brunori*

Abstract: L'OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) rappresenta un serio e crescente problema sanitario, sociale ed economico con una prevalenza superiore al 20% della popolazione adulta sia di sesso maschile che femminile. Può essere considerata un'epidemia silente in quanto un'importante fetta della popolazione adulta affetta risulta a tutt'oggi essere misconosciuta e pertanto urgono una individuazione e una diagnosi precoce. Infatti, nonostante l'OSAS sia estremamente frequente nella popolazione, è stimato che il 75–80% dei casi non siano identificati e trattati, con fallimento delle misure di prevenzione secondaria. Un accenno merita l'attenzione ai costi sanitari totali della patologia, assai elevati, e da attribuire, per circa il 60%, a spesa sanitaria per costi indiretti da aumentato rischio di malattie cardiovascolari e metaboliche, mentre solo una piccola percentuale è da attribuire ai costi diretti di diagnosi e al trattamento specifico dell'OSAS.

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

Da un recente sondaggio, soltanto il 10% dei medici, in Italia, dichiara di conoscere i meccanismi fisiopatologici alla base di questa patologia mentre solo il 24% conosce l'impatto dei DRS sulla qualità della vita del paziente, da cui si evince la necessità di implementare la trattazione di questo importante capitolo della patologia medica integrata nei corsi di laurea delle professioni sanitarie. Obiettivo di questa presentazione è una revisione dello stato dell'arte della letteratura in merito alle patologie associate all' OSAS, rappresentate soprattutto da patologie cardiovascolari e dismetaboliche, evidenziandone gli aspetti epidemiologici più rilevanti.

Keywords: OSAS adulto, sonno, aspetti epidemiologici, CPAP.

1. Introduzione

Il sonno può essere definito come uno stato di riposo del corpo umano caratterizzato dall'assenza totale o parziale dello stato di coscienza. È un processo fisiologico le cui caratteristiche qualitative e quantitative sono direttamente correlate con lo stato di salute generale dell'individuo e rientrano, quando para-fisiologiche o francamente patologiche, tra i fattori di rischio di molte malattie sistemiche. Si stima che ciascun individuo sano debba trascorrere, affinché il sonno possa esplicare la sua funzione omeostatica, poco meno di un terzo della propria vita dormendo, ma oltre all'aspetto quantitativo del numero di ore dormite, esistono numerosi fattori che possono influenzarne la qualità e l'efficacia: impegni sociali e personali, rumori e vibrazioni, luce e temperatura nella stanza possono infatti in-

fluire sulla qualità del sonno alterando le condizioni dello stato mentale al momento dell'addormentamento. Da qui deriva l'importanza dell'attenzione all'igiene del sonno e della sua struttura madre, le cui alterazioni possono portare ad alterazioni cognitivo-comportamentali secondarie a privazione di sonno o a sonno scarsamente ristoratore, da considerare nel momento in cui ci si avvicina ai disturbi respiratori del sonno, in cui è spesso difficile una diagnosi differenziale tra le alterazioni del ritmo sonno-veglia dell'architettura primaria, e quelle secondarie alle pause respiratorie ed ai fenomeni ad esse associati.

2. I disturbi associati al sonno

Tra i disturbi del sonno il principale è l'insonnia, intesa come una condizione di insoddisfazione legata alla qualità o alla quantità del sonno, ma si possono considerare come patologici molti altri disturbi come la parasonnia ed altre parafunzioni che si manifestano nella fase di induzione del sonno, l'ipersonnia o l'eccessiva sonnolenza diurna, i disturbi del movimento tronco-arti come la sindrome delle gambe senza riposo, i disordini del ritmo circadiano ed i disturbi di tipo respiratorio del sonno, tra cui: roncopatie che spesso rappresentano il campanello d'allarme, la sindrome UARS, la sindrome della morte in culla, la sindrome di Pickwick e soprattutto la sindrome delle apnee notturne, di tipo centrale, periferico (OSAS) e misto, la cui diagnosi differenziale può rappresentare una difficoltà e richiedere la consultazione di un laboratorio del sonno (American Academy of Sleep Medicine, 2014). In entrambe le condizioni, i fenomeni di apnea o ipopnea determinano importanti fenomeni di ipoventilazione durante il sonno, in cui

si osservano sia una riduzione del volume corrente, e cioè della quantità del ricambio di aria alveolare, che e della frequenza degli atti respiratori, da cui ne conseguono possibili e ripetuti stati di ipossia ed ipercapnia.

Le apnee notturne hanno un forte impatto sociale ed economico, gravando sul Servizio Sanitario sia per i costi legati alla diagnosi, spesso difficile, ed al trattamento specifico, che soprattutto per le molteplici comorbilità associate. Si stima infatti che mentre i costi sanitari relativi a diagnosi e trattamento della malattia, incidano solo per il 6%, ben il 49% di essi sia attribuibile al mancato riconoscimento ed alla mancata prevenzione delle comorbilità ed il 45% a sinistri domestici, stradali e sul posto di lavoro (Armeni *et al.*, 2019).

Nei soggetti adulti, come anzidetto, è importante adottare un algoritmo clinico–diagnostico che consideri, mediante accurata anamnesi ipnologica, le eventuali alterazioni della struttura primaria del sonno prima di considerarne gli eventuali disturbi respiratori ed è inoltre importante considerare sempre tutti i disturbi respiratori di cui l'OSAS rappresenta solo una parte e prestando particolare attenzione alla differenziazione tra OSA periferica/ostruttiva ed OSA centrale, che si associa spesso allo scompenso cardiaco congestizio.

Nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è frequente osservare, nelle fasi avanzate della malattia, una ipoventilazione alveolare con comparsa, già di giorno, di ipossia ed ipercapnia, con possibile acidosi respiratoria. Laddove sussista una sovrapposizione (“overlap syndrome”) della patologia OSAS e della BPCO, il rischio cardio–vascolare ed infiammatorio, per la sovrapposizione di ipossia fasica su tonica e conseguente stress ossidativo,

aumenta esponenzialmente per eventi ischemici ed aritmici in quei pazienti con patologie cardio-vascolari note, da cui si evince la necessità di un'anamnesi sistemica del paziente affetto da DRS, per inquadrarne il fenotipo e stratificarne il rischio (Owens *et al.*, 2010).

3. Gli studi epidemiologici

Lo studio di Young del 1993, pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, è una pietra miliare nella valutazione epidemiologica della prevalenza delle OSAS nella popolazione adulta nei paesi sviluppati: è stato condotto effettuando esami polisonnografici in un laboratorio del sonno con staging delle varie fasi del sonno nREM e REM, su 600 soggetti di diverse fasce di età, dai giovani adulti fino ai 70enni. Si è potuto osservare che la prevalenza dell'OSAS di grado severo, intesa come alterazione degli indici di apnee maggiori di 15 fasi/ora e sintomatologia correlata, era stimata intorno al 2% nelle donne e al 4% negli uomini, con polisonnografie positive (AHI > 5) rispettivamente nel 9% e nel 27%. I parametri di gravità utilizzati nel 1993 oggi non sarebbero riproducibili visto che solo i valori di AHI sopra 30 vengono attualmente considerati come gravi, con indicazione al trattamento con CPAP, mentre valori inferiori, in assenza di comorbidità cardio-vascolari, probabilmente non giustificano la spesa sanitaria legata ai costi della terapia dell'OSAS (Young *et al.*, 1993; Peppard *et al.*, 2013).

Più recentemente, la letteratura sull'epidemiologia europea dell'OSAS si è arricchita del robusto studio "Hypno-Laus", pubblicato sul *Lancet* nel 2015, condotto su un ampio campione di popolazione svizzera con più di 2000 soggetti reclutati e stratificati per età, sesso, fattori antropo-

metrici, etilismo/tabagismo e le più frequenti comorbidità quali roncopia, diabete, ipertensione e sindrome metabolica, e sottoposti a polisonnografia. I risultati dell'Hypno-Laus hanno dimostrato preoccupanti dati di prevalenza di OSAS moderato ($AHI > 15$ fasi/ora), confermando la già nota differenza di genere, con il 49,7% degli uomini contro il 23,4% delle donne esaminate (differenza più pronunciata nella fascia di età oltre i 60 anni). Tali cifre costituiscono un serio problema socio-sanitario, con la necessità di estendere lo screening dei disturbi respiratori durante il sonno nei soggetti a rischio cardiovascolare (Heinzer *et al.*, 2015).

Una delle problematiche più frequenti associate all'OSAS è infatti l'effetto emodinamico che si determina a causa del vigoroso sforzo inspiratorio inefficace nel tentativo dello "sblocco" dell'apnea che provoca un pericoloso aumento della pressione intratoracica negativa. La flow-chart di eventi innescata da questo meccanismo può portare ad un aumento dell'incidenza di ipertensione arteriosa, aritmie, rimodellamento atriale e fibrillazione, sindrome coronarica e peggioramento di scompenso cardiaco, nonché possibili disordini cerebrovascolari.

Il trattamento con la ventilazione meccanica a pressione positiva continua (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP), in questi casi, rappresenta il "gold standard", essendo in grado di aumentare la pressione toracica e riuscendo ad aumentare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e riducendo, così, il rischio cardiovascolare, come dimostrato da molti studi pubblicati in letteratura (Fava *et al.*, 2014).

Nel 2013, tuttavia, il "SAVE trial" condotto reclutando un ampio campione di 2717 pazienti tra i 45 e i 75 anni con un OSAS moderato/severo e affetti da patologia

cerebro e cardiovascolare, ha mostrato gli effetti della aggiunta di CPAP alla terapia medica massimalizzata, senza individuare curve di sopravvivenza diversa tra pazienti che facevano o non facevano uso della CPAP (McEvoy *et al.*, 2016).

È però da sottolineare come soltanto una percentuale ridotta dei pazienti arruolati faceva uso corretto della CPAP prescritta, mentre la maggior parte di essi la avevano interrotta o la utilizzavano solo per le prime ore del sonno, senza copertura delle fasi REM. Tali dati relativi alla bassa compliance sono dimostrati in altri studi pubblicati, suggerendo l'urgenza di terapie alternative alla CPAP (terapia odontoiatrica, posizionale, chirurgica otorinolaringoiatrica, farmacologica) (Baratta *et al.*, 2018).

4. Conclusioni

Dalla revisione della letteratura in materia di OSAS emerge il problema della sotto diagnosi: la prevalenza accettata del 4% della popolazione adulta maschile, e del 2% della femminile, confermando la differenza di genere, riguarda solo le forme più gravi, su cui è verosimilmente tardiva la prevenzione secondaria. Gli elevati numeri di prevalenza dello studio HypnoLaus, d'altra parte, rendono difficile sottoporre a polisonnografia, che rimane il "gold-standard" della diagnosi differenziale, ai vasti numeri suggeriti. Si rende pertanto importante individuare screening affidabili di predicibilità, quali questionari composti con parametri antropometrici e clinici, nonché marcatori biologici, per poi avviare allo studio del sonno soltanto i soggetti più a rischio. A tal proposito è importante sottolineare l'importanza dell'odontoiatra che assume un ruolo cardine

non solo come sentinella epidemiologica nell'individuare i segni clinici prevalenti nei pazienti affetti da OSAS, ma anche nell'approccio terapeutico alternativo alla CPAP, nei casi meno gravi, mediante l'applicazione di dispositivi ortodontici per l'avanzamento mandibolare i cui gradimento e compliance si sono dimostrati in letteratura superiori alla CPAP, con soddisfacente miglioramento dei parametri apnoici (Vanderveken *et al.*, 2013).

Riferimenti bibliografici

- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International classification of sleep disorders*, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Armeni, P., Borsoi, L., Costa, F., Donin, G. (2019). Final report Cost-of-illness study of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) in Italy. *Report, SDA Bocconi School of Management*.
- Baratta, F., Pastori, D., Bucci, T., Fabiani, M., Fabiani, V., Brunori, M., Loffredo, L., Lillo, R., Pannitteri, G., Angelico, F., Del Ben, M. (2018). Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*, 43, 66–70.
- Fava, C., Dorigoni, S., Dalle Vedove, F., Danese, E., Montagnana, M., Guidi, G.C., Narkiewicz, K., Minuz, P. (2014). Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 145(4), 762–771.
- 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. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*, 3, 310–318.
- McEvoy, R.D., Antic, N.A., Heeley, E., Luo, Y., Ou, Q., Zhang, X.,

- Mediano, O., Chen, R., Drager, L.F., Liu, Z., Chen, G., Du, B., McArdle, N., Mukherjee, S., Tripathi, M., Billot, L., Li, Q., Lorenzi-Filho, G., Barbe, F., Redline, S., Wang, J., Arima, H., Neal, B., White, D.P., Grunstein, R.R., Zhong, N., Anderson, C.S. SAVE Investigators and Coordinators. (2016). CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*, 375, 919–931.
- Owens, R.L., Malhotra, A. (2010). Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care*, 55(10), 1333–1344.
- Peppard, P.E., Young, T., Barnet, J.H., Palta, M., Hagen, E., Hla, K.M. (2013). Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*, 177, 1006–1014.
- Vanderveken, O.M., Dieltjens, M., Wouters, K., De Backer, W.A., Van de Heyning, P.H., Braem, M.J. (2013). Objective measurement of compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Thorax*, 68(1), 91–96.
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 328, 1230–1235.



L'ODONTOIATRA COME SENTINELLA EPIDEMIOLOGICA OSAS

Carlo Di Paolo*

Abstract: Il sonno assume un ruolo fondamentale nella vita di ciascun individuo, essendo un elemento imprescindibile per la sopravvivenza e contribuendo alla qualità della vita stessa. Esiste un ampio spettro di malattie correlate al sonno: disturbi primari del sonno (dissonnie e parasonnie), disordini del sonno relativi ad un disturbo mentale, disturbi dovuti ad una condizione medica generale e disturbi del sonno dovuti ad uso di sostanze. Il management di tali disordini è affidato ai cosiddetti specialisti del sonno che possono avere diverse qualifiche professionali. Tra questi compare la figura dell'odontoiatra che da un lato riveste il ruolo di "sentinella epidemiologica" e dall'altro è parte attiva nella diagnosi e nel trattamento di alcuni specifici disturbi legati al sonno.

Keywords: OSAS, costi sociali, odontoiatra, parafunzioni, bruxismo, MAD, espansore palatale.

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

1. Introduzione

Il sonno è definito come uno stato naturale e reversibile di ridotta responsività agli stimoli esterni e relativa inattività, accompagnato da una perdita di coscienza. Il sonno si ripete ciclicamente (processo circadiano) ed è regolato omeostaticamente (processo omeostatico) (Barone *et al.*, 2015; Borbély *et al.*, 1999). Nell'età adulta il periodo di sonno si attesta intorno alle 7,5–8 ore a notte (Morin *et al.*, 2006). La macrostruttura del sonno è caratterizzata da un'alternanza regolare di fasi REM – rapid eye movements (generalmente il 25% della durata complessiva del sonno) e non-REM (il restante 75%), distinte sulla base di parametri elettroencefalografici (EEG), elettromiografici (EMG) ed elettrooculografici (EOG). Una delle caratteristiche principali del sonno è il controllo dell'omeostasi cellulare, ovvero la funzione di mantenere tutte le funzioni dell'organismo in equilibrio tra di loro. Questo aspetto è importante al momento di individuare l'insorgenza di gravi alterazioni con ripercussioni sistemiche come la sindrome metabolica e le cardiopatie. Inoltre, dall'adeguata durata e dalla qualità del sonno derivano alcuni aspetti molto importanti nella vita dell'individuo come il controllo del dolore, il consolidamento della memoria, la riparazione tissutale, la termoregolazione, la regolazione metabolica e immunitaria (Oswald, 1980; Ottaway, 1992; Qin, 1997). Inoltre, a livello “centrale”, il sonno ha un ruolo nella detossificazione da radicali liberi e induce un aumento della plasticità neuronale (Tononi *et al.*, 2006). La deprivazione di sonno può causare severi problemi di natura cognitiva ed emozionale. La classificazione dei disturbi del sonno contempla la presenza di disturbi primari del sonno ovvero dissonnie e parasonnie, i disordini del

sonno relativi ad un disturbo mentale, quelli dovuti ad una condizione medica generale e i disturbi del sonno dovuti ad uso di sostanze (Sateia, 2014). Le apnee ostruttive del sonno (OSAS) appartengono alle dissonnie, ovvero a quei disordini in cui si ha un'alterazione della qualità, quantità e ritmo del sonno (Punjabi, 2008). L'OSAS si configura tra i "Disturbi Respiratori del Sonno" (DRS) ovvero, quella serie di condizioni patologiche legate alla respirazione anomala durante i cicli del sonno, di cui ne rappresentano la condizione più grave dal punto di vista della complessità del quadro clinico.

2. Il meccanismo patogenetico delle OSAS

Il meccanismo d'azione attraverso il quale l'assenza di un sonno ristoratore porta a problematiche più serie è spesso legato a dei problemi di ostruzione delle vie aeree superiori che innescano una serie di eventi a cascata, a partire dalla collassabilità della faringe che può raggiungere una pressione critica di occlusione durante il sonno, conducendo l'individuo a stati di ipossia, ipercapnia, aumento della pressione intratoracica e un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico (Genta *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2018). Oltre alla collassabilità, contribuiscono fattori anatomici (ipertrofia tonsillare, anomalie cranio-facciali, obesità, acromegalia); fattori neuromuscolari (ridotta attività dei muscoli tensori del palato e del genioglosso); fattori neuroventilatori (attività dei chemiocettori centrali e periferici) (Patil *et al.*, 2007).

Altri fattori predisponenti correlati alla patologia OSAS sono l'etnia, la familiarità, la predisposizione genetica, l'età e il sesso.

L'apnea ostruttiva del sonno può essere di tipo parziale o totale con persistenza dei movimenti della parete toracica. L'OSAS è caratterizzata dalla presenza di 5–15 episodi di apnea/ipopnea per ora di sonno se di grado lieve, 15–30 se di grado moderato e >30 se di grado severo.

Le comorbidità associate ad OSAS sono l'ipertensione arteriosa, il diabete tipo II, l'infarto del miocardio, l'insufficienza cardiaca, la sindrome metabolica (Gottlieb *et al.*, 2010; Garramone *et al.*, 2018).

Il deterioramento delle funzioni cognitive legate alle anomalie nella qualità e quantità del sonno espone gli individui affetti ad un aumentato rischio di incidenti stradali, sul lavoro, domestici, e riduce le capacità lavorative e sociali (Decreto del Ministero Salute del 3 febbraio 2016). Inoltre, tale tipo di patologia ha un peso considerevole sulla spesa sanitaria pubblica e, in particolare, questo ultimo aspetto è stato oggetto delle ultime ricerche epidemiologiche.

3. Costi sociali e sanità pubblica

L'ostruzione parziale o completa delle vie aeree superiori durante il sonno, è spesso associata alla presenza di una sintomatologia diurna che si manifesta con una eccessiva sonnolenza la quale spesso rappresenta il sintomo più frequente al momento di elaborare una diagnosi di OSAS. È importante considerare il forte impatto sociale associato a questa patologia che, secondo delle recenti ricerche condotte dall'Università Bocconi di Milano, raggiunge un costo economico di circa 31 miliardi di euro. Si stima che circa 24 milioni di persone di età compresa tra 15 e 74 anni sono affetti da OSAS. Questo dato rappresenta circa il 54% della popolazione adulta, di cui circa 12 milioni

sono affetti da questa patologia di livello moderato–grave, ovvero, circa il 27% della popolazione adulta e, di questi, il 65% sono maschi. Tuttavia, incrociando pareri di esperti e dati forniti dall'Associazione Apnoici Italiani, si stima che ad oggi solamente 460.000 pazienti con OSAS moderata–severa siano diagnosticati con una prevalenza stimata intorno al 4% e che appena 230.000 vengano effettivamente sottoposti a trattamenti specifici. Inoltre, L'OSAS, è causa di circa il 7% di tutti gli incidenti stradali. Solo in Italia sono circa 12.300 l'anno i sinistri attribuibili alla sindrome delle apnee ostruttive del sonno con 250 morti e oltre 12.000 feriti (Ingravallo *et al.*, 2016; Toraldo *et al.*, 2017).

4. L'OSAS e l'odontoiatria: le parafunzioni/bruxismo

Nell'ambito odontoiatrico, nell'ultima edizione delle Raccomandazioni Cliniche in Odontostomatologia edite dal Ministero della Salute in collaborazione con un gruppo di esperti, si evidenzia l'importanza dell'odontoiatra nella corretta diagnosi dell'OSAS al fine di prevenire e trattare questa patologia (Ministero Salute, 2016; Ministero Salute, 2017). Tra le diverse aree di competenza dell'odontoiatra, la gnatologia è certamente quella più intimamente correlata alla patologia OSAS sia per competenza che per normative. La gnatologia è, infatti, la branca dell'odontostomatologia che studia i rapporti statici, dinamici, funzionali, parafunzionali, disfunzionali e patologici che intercorrono tra le varie componenti dell'apparato stomatognatico, tra cui l'occlusione, le articolazioni temporo–mandibolari (ATM), le strutture neuro–muscolari e le basi scheletriche correlate. Inoltre, tale branca fornisce dei principi basilari, sulle funzioni del sistema, che dovreb-

bero essere applicati trasversalmente in tutte le discipline odontoiatriche.

Ad oggi, in campo gnatologico, le patologie che l'odontoiatra è chiamato ad affrontare con maggior frequenza sono: i Disordini Temporo Mandibolari (DTM), il dolore oro-facciale non odontogeno, le anomalie del movimento e della respirazione nel sonno, comprese le apnee ostruttive e le parafunzioni occlusali e il bruxismo.

Le parafunzioni, termine di scuola odontoiatrica, rappresentano un insieme di attività orali definite para-fisiologiche, estranee cioè al soddisfacimento delle necessità primarie e pertinenti alle finalità del sistema occluso-masticatorio (deglutizione, fonazione, masticazione, equilibrio posturale oro facciale, ecc.), svolte in genere in modo involontario dal soggetto. Tali movimenti sono presenti in circa il 20-30% della popolazione e si possono manifestare anche in associazione a problematiche che accompagnano lo stato del sonno (Lobbezzo *et al.*, 2018).

Il bruxismo, definizione attuale, è considerato una attività neuromuscolare involontaria basale dell'uomo che si manifesta in momenti differenti della vita e in varie forme, più o meno estreme (grinding di tipo fasico e bracing prolungato di tipo tonico isometrico), e si esprime sia durante lo stato di veglia che quello del sonno. Inoltre tali attività non comportano sempre il contatto occlusale e non sono determinate dai rapporti tra i denti, anzi si può asserire che gli elementi dentali sono una delle vittime di questi movimenti neuro-muscolarmente indotti.

In una ricerca epidemiologica effettuata su ampio campione di pazienti disfunzionali, si è potuto osservare come le allora definite parafunzioni, sono percentualmente molto più frequenti di quanto gli studi epidemiologici indica-

no in una popolazione di soggetti non disfunzionali (Di Paolo *et al.*, 2013). Alcuni studi affermano che, i soggetti affetti da bruxismo notturno hanno una probabilità fino a cinque volte superiore di sviluppare disordini temporo-mandibolari e le comorbidità ad essi associate (Di Paolo *et al.*, 2017). Inoltre, è stata evidenziata un'eventuale associazione tra bruxismo notturno e disturbi respiratori del sonno. Alcuni studi indicano che gli episodi di bruxismo si verificano dopo i micro-risvegli conseguenti ad episodi apnea/ipopnea e dunque sembra esserci un rapporto tra bruxismo e OSAS anche se i meccanismi di relazione non sono completamente chiari e devono essere ancora approfonditi (Fernandes *et al.*, 2013).

In questo contesto si inserisce la figura dell'odontoiatra con il ruolo importante di sentinella epidemiologica. L'odontoiatra infatti è la figura medica che osservando costantemente lo stato di salute dei tessuti dentali può accorgersi della presenza di fenomeni di bruxismo. Per svolgere in modo adeguato il suo ruolo all'interno della comunità medica relativamente ai disturbi da OSAS, l'odontoiatra deve formarsi al fine di elaborare un percorso clinico-anamnestico a fasi sequenziali volto alla prevenzione e talora anche alla terapia di questa patologia.

Questo percorso consta di quattro fasi. La prima fase, o fase della valutazione clinica, è volta alla raccolta di dati anamnestici generali e odontoiatrici. Nella seconda fase, o fase dello screening specifico, l'odontoiatra svolge il ruolo di "sentinella" nell'intercettare tali tipi di disturbo, avvalendosi dell'ausilio di strumenti diagnostici dedicati come la somministrazione di questionari specifici atti a scrinare le problematiche del sonno e verificare la morfologia delle vie aeree superiori. Da questa deriva la fase successiva cioè

quella della diagnosi specifica che, per i soggetti positivi ai questionari e sospetti di avere una problematica respiratoria durante il sonno, è rappresentata dalla polisonnografia, gold standard per la diagnosi di OSAS. I pazienti con sospetto di rischio dovranno essere indirizzati agli specialisti per queste indagini di secondo livello. Una volta effettuata la diagnosi e stabilito il livello di severità, il paziente potrà ricevere il trattamento per lui più adeguato.

Nella fase 4, o fase della terapia, l'odontoiatra, sempre in collaborazione con i medici del sonno, può agire sia nell'età pediatrica che nell'età adulta. In età adulta attraverso l'uso di dispositivi orali di avanzamento mandibolare (MAD) che riducono la collassabilità delle alte vie aeree, in età pediatrica correggendo alcune anomalie dentali e scheletriche come ad esempio la riduzione del diametro trasversale del palato. L'espansione trasversale del palato nel paziente pediatrico, è stato ormai dimostrato, è in grado di determinare un vero e proprio aumento dello spazio rinofaringeo, un miglioramento della postura linguale e dello spazio aereo retro-linguale creando le basi per uno sviluppo armonico di condizioni anatomo-funzionali idonee ad una buona respirazione notturna (Rolf *et al.*, 2019; Luzzi *et al.*, 2018; Luzzi *et al.*, 2019; Bartolucci *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2020).

5. Conclusioni

In conclusione è importante comprendere che l'OSAS è una patologia complessa e dalla compromissione multi-sistemica che pertanto deve essere approcciata da equipe multidisciplinari composte da diverse figure specialistiche (medici del sonno, psicologi, neurologi, otorini, chirurghi maxillo-facciali, ipnologi, ecc.) con il coinvolgimento

attivo anche dell'odontoiatra. L'odontoiatra riveste l'importante ruolo di sentinella diagnostica in grado quindi di scremare larghi strati della popolazione di tutte le età. I suoi compiti vanno dall'intercettare i soggetti affetti da questa patologia, promuovere l'igiene del sonno mediante un arricchimento delle procedure di indagine avvalendosi dell'ausilio di questionari validati, riconoscere i sintomi associati alla sonnolenza, fino a effettuare trattamenti specialistici, in età pediatrica per correggere specifiche anomalie dento-scheletriche e in età adulta applicando apparecchi occlusali di avanzamento mandibolare al fine di migliorare la respirazione nel sonno. In ultimo è opportuno sottolineare che anche la categoria degli odontoiatri debba formarsi a riconoscere i pazienti a rischio di problemi respiratori nel sonno. In tali pazienti infatti, sia in età adulta sia in età pediatrica, nell'ambito dell'applicazione di routinari protocolli di cura si dovrà evitare, quanto più possibile, trattamenti che possano retrudere la mandibola, anche se appropriati dal punto di vista odontoiatrico, in quanto tale spostamento può acuire la difficoltà di passaggio dell'aria nelle vie aeree durante il sonno.

Riferimenti bibliografici

- Barone, D.A., Krieger, A.C. (2015). The function of sleep. *AIMS Neuroscience*, 2, 2, 71–90.
- Borbély, A.A., Achermann, P. (1999). Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*, 14: 557–568.
- Morin, C., Bootzin, R.R., Buysse, D.J., Edinger, J.D., Espie, C.A., Lichstein, K.L. (2006). Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998–2004). *Sleep*, 29, 11, 1398–1414.

- Oswald, I. (1980). Sleep as restorative process: human clues. *Prog Brain Res*, 53, 279–288.
- Ottaway, C.A., Husband, A.J. (1992). Central nervous system influences on lymphocyte migration. *Brain Behav Immun*, 6, 97–116.
- Qin, Y.L., McNaughton, B.L., Skaggs, W.E., Barnes, C.A. (1997). Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352, 1525–1533.
- Tononi, G., Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, 10, 49–62.
- Sateia, M.J. (2014). International classification of sleep disorders—third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146, 5, 1387–1394.
- Punjabi, N.M. (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5, 136–143.
- Genta, P.R., Owens, R.L., Edwards, B.A., Sands, S.A., Eckert, D.J., Butler, J.P., Loring, S.H., Malhotra, A., Jackson, A.C., White, D.P., Wellman, A. (2014). Influence of pharyngeal muscle activity on inspiratory negative effort dependence in the human upper airway. *Respir Physiol Neurobiol*, 201, 55–59.
- Li, M., Li, X., Lu, Y. (2018). Obstructive sleep apnea syndrome and metabolic diseases. *Endocrinol*, 159, 7, 2670–2675.
- Patil, S.P., Schneider, H., Schwartz, A.R., Smith, P.R. (2007). Adult Obstructive sleep apnea. Pathophysiology and diagnosis. *Chest*, 132, 1, 325–37.
- Gottlieb, D.J., Yenokyan, G., Newman, A.B., O'Connor, G.T., Punjabi, N.M., Quan, S.F., Redline, S., Resnick, H.E., Tong, E.K., Diener-West, M., Shahar, E. (2010). Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*, 122, 4, 352–360.
- Garramone, A., Cangemi, R., Bresciani, E., Carnevale R, Bartimoccia S, Fante E, Corinti M, Brunori M, Violi F, Bertazzoni G, Pignatelli P. (2018). Early decrease of oxidative stress by non-invasive venti-

- lation in patients with acute respiratory failure. *Inter Emer Med*, 13, 2, 183–190.
- Ingravallo, F., Govi, A., Cicognani, A. (2016). Obstructive Sleep Apnea Syndrome and road accident risk: physician's duties and patient's potential liability. *Pratica Medica & Aspetti Legali*, 10, 1, 21–26.
- Decreto Ministero Salute del 3 febbraio 2016. *Indirizzi medico-legali da osservare per l'accertamento dell'idoneità alla guida dei soggetti affetti da disturbi del sonno da apnee ostruttive notturne, o sospettati di essere affetti da tale malattia*. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 41 del 19 febbraio 2016. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/02/19/16A01326/sg>.
- Toraldo, D.M., Passali, D., Sanna, A., De Nuccio, F., Conte, L., De Benedetto, M. (2017). Cost-effectiveness strategies in OSAS management: a short review. *Act Otor Ital*, 37, 6, 447–453.
- Ministero Salute (2016). *Linee guida nazionali per la prevenzione ed il trattamento odontoiatrico del russamento e della sindrome delle apnee ostruttive del sonno in età evolutiva*. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2484_allegato.pdf.
- Ministero Salute. (2017). *Raccomandazioni cliniche in odontostomatologia ministero della salute, dipartimento della sanità e dell'innovazione*. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2637_allegato.pdf.
- Lobbezzo, F., Ahlberg, J., Raphael, K.G., Wetselaar, P., Glaros, A.G., Kato, T., Santiago, V., Winocur, E., De Laat, A., De Leeuw, R., Koyano, K., Lavigne, G.J., Svensson, P., Manfredini, D. (2018). International consensus on the assessment of bruxism. *J Oral Rehabil*, 45, 11, 837–844.
- Di Paolo, C., Costanzo, G.D., Panti, F., Rampello, A., Falisi, G., Piloni, A., Cascone, P., Iannetti, G. (2013). Epidemiological analysis on 2375 patients with TMJ disorders: basic statistical aspects. *Ann Stomatol (Roma)*, 4, 1, 161–169.

- Di Paolo, C., D'Urso, A., Papi, P., Di Sabato, F., Rosella D., Pompa G., Polimeni A. (2017). Temporomandibular disorders and headache: a retrospective analysis of 1198 patients. *Pain Res Manag*, 3203027.
- Fernandes, G., Franco, A.L., Goncalves, D.A., Speciali, J.G., Bigal, M.E., Camparis, C.M. (2013). Temporomandibular disorders, sleep bruxism and primary headaches are mutually associated. *J Orofac Pain*, 27, 1, 14–20.
- Behrents, R.G., Shelgikar, A.V., Conley, R.S., Flores–Mir, C., Hans, M., Levine, M., McNamara, J.A., Palomo, J.M., Pliska, B., Stockstill, J.W., Wise, J., Murphy, S., Nagel, N.J., Hittner, J. (2019). Obstructive sleep apnea and orthodontics: An American Association of Orthodontists White Paper. *Am J Orthod Dentofac Orthop*, 156, 1, 13–28.
- Luzzi, V., Brunori, M., Terranova, S., Di Paolo, C., Ierardo, G., Voza, I., Polimeni, A. (2018). Difficult–to–treat OSAS: Combined continuous positive airway pressure (CPAP) and mandibular advancement devices (MADs) therapy. A case report. *Cranio*, 26, 1–5.
- Luzzi, V., Ierardo, G., Di Carlo, G., Saccucci, M., Polimeni, A. (2019). Obstructive sleep apnea syndrome in the pediatric age: the role of the dentist. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23, 1 Suppl, 9–14.
- Bartolucci, M.L., Bortolotti, F., Corazza, G., Incerti Parenti, S., Paganelli, C., Alessandri Bonetti, G. (2021). Effectiveness of different mandibular advancement device designs in obstructive sleep apnoea therapy: a systematic review of randomized controlled trials with meta–analysis. *J Oral Rehabil*, 48, 4, 469–486.
- Zhou, J., Li, D.H., Zhu, P.F., Yi, C.Y., Chang, L., Zhang, Y., Yang, X.H. (2020). Effect of mandibular advancement device on the stomatognathic system in patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. *J Oral Rehabil*, 47, 7, 889–901.

DIAGNOSI E TERAPIA DELLE SINDROMI APNOICHE

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

Abstract: La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è il disturbo respiratorio nel sonno più frequente, seppur spesso sottodiagnosticato. L'OSAS è caratterizzata da ripetuti collassi delle alte vie aeree che determinano una marcata riduzione (ipopnea) o la completa interruzione (apnea) del flusso aereo. Associati a tali eventi, si verificano desaturazioni ossiemoglobiniche fasiche, responsabili dell'ipossiemia intermittente, ed una conseguente iperattivazione simpatica con frammentazione del sonno, le quali costituiscono i meccanismi principali che fanno della malattia un fattore di rischio per le patologie cardio-

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

metaboliche. La diagnosi di OSAS si basa sulla presenza di sintomi e segni sospetti di condizioni mediche associate, ma non può prescindere dalla conferma oggettiva della presenza delle apnee notturne.

L'esame gold standard diagnostico è rappresentato dalla polisonnografia standard (PSG) e la terapia di prima scelta, nelle forme moderato–severe, è la pressione positiva continua nelle vie aeree conosciuta con l'acronimo CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). Sono stati individuati almeno tre fenotipi dell'OSAS: la malformazione anatomica, l'aumentata collassabilità delle vie aeree superiori e l'elevato "loop–gain". I tre tratti fenotipici dei pazienti OSAS possono sottendere diversi approcci terapeutici, quindi è bene riconoscerli nell'intento di individuare una terapia mirata, nell'ottica di una medicina di precisione e personalizzata.

Keywords: OSAS, desaturazioni ossiemoglobiniche, eccessiva sonnolenza diurna, meccanismi fisiopatologici OSAS, polisonnografia, CPAP.

1. Introduzione

L'OSAS è il disturbo respiratorio nel sonno più frequente e raggiunge una frequenza del 3–18% negli uomini e del 1–17% nelle donne (Franklin *et al.*, 2015; Simpson *et al.*, 2013). I meccanismi fisiopatologici alla base dell'OSAS originano da una compromissione morfo–funzionale delle alte vie aeree durante il sonno; fisiologicamente il sonno è caratterizzato da una condizione di ipoventilazione notturna che si instaura attraverso l'ipertono vagale e la depressione del "drive respiratorio" e del tono muscolare. Sul piano clinico,

il sintomo principale è il russamento, che produce un forte disagio per il partner di letto, cui si possono aggiungere eventuali pause respiratorie, eventi spesso non percepiti dai pazienti, ma che costituiscono un importante campanello d'allarme per la prevenzione primaria di questa sindrome. L'anamnesi ipnologica prevede sempre un colloquio molto approfondito con il paziente ed il partner volto ad indagare la presenza di episodi di apnea, la loro durata e se eventualmente al loro termine il paziente si risveglia bruscamente, come in preda ad un soffocamento ("gasping"), con senso di costrizione toracica, cardiopalmo e bruschi movimenti degli arti. Il caratteristico sintomo soggettivo è l'eccessiva sonnolenza diurna (ESD) che è una condizione caratterizzata da una aumentata tendenza ad appisolarsi in momenti inappropriati quando invece si vorrebbe rimanere svegli, interferendo con l'attività quotidiana. Questa è indicativa di sonno frammentato e non ristoratore, che si può quantificare con delle apposite scale come la Epworth Sleepiness Scale (ESS) e che costituisce uno dei principali fattori di rischio dell'incidentalità stradale per colpo di sonno al volante, soprattutto in categorie più esposte come gli autotrasportatori e i turnisti. Elettrofisiologicamente, come si può evincere da tracciati elettroencefalografici (EEG) ed elettromiografici (EMG), nella condizione di veglia è presente una grossolana attività elettrica desincronizzata corticale ed un'attività tonica a carico dei muscoli sotto-mandibolari, in particolare del muscolo genioglosso, che assicurano la pervietà delle vie aeree superiori; nelle fasi del sonno si assiste ad un progressivo rallentamento delle onde corticali via via più sincronizzate e alla caduta del tono muscolare, soprattutto durante la fase REM in cui si arriva ad una sorta di vera e propria paralisi muscolare (Jerome *et al.*, 2014). Le alterazioni anatomiche

del distretto oro–maxillo–facciale e l'obesità androide, caratterizzata da infiltrazione adiposa del faringe, contribuiscono a provocare una patologica riduzione della pervietà delle vie aeree superiori durante il sonno, con possibile riduzione e/o interruzione del respiro (ipopnee ed apnee, rispettivamente) e conseguenti alterazioni della saturazione ossiemoglobinica, ben visibili alla polisonnografia, esame strumentale diagnostico per l'OSAS.

2. Gli effetti emodinamici e le patologie OSAS correlate

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

Gli episodi di apnea di origine ostruttiva, caratterizzati da sforzi inspiratori inefficaci a glottide chiusa, e la successiva ripartenza del respiro, comportano una serie di effetti emodinamici che possono culminare in eventi cardiovascolari (Bradley *et al.*, 2009): l'iperattivazione corticale durante il sonno porta ad un inappropriato incremento di catecolamine e gli sforzi inspiratori inefficaci determinano una brusca negativizzazione della pressione intra–toracica; ne

deriva una compromissione emodinamica cardiovascolare associata a sindrome coronarica acuta, ipertensione arteriosa sistemica, fibrillazione atriale e tachiaritmie sopra-ventricolari (Lévy *et al.*, 2013). Sono inoltre ampiamente descritti in letteratura gli effetti metabolici dell'OSAS, come l'insulino-resistenza e il diabete mellito, strettamente legati al meccanismo dell'ipossia intermittente che innesca stress ossidativo e danno endoteliale (Kendzerska *et al.*, 2014). A lungo andare le condizioni di ipossia intermittente ed ipercapnia cronica hanno effetti negativi anche a livello cerebrale: sono infatti correlate ad un aumentato rischio di eventi ischemici, ad alterazione della capacità di concentrazione, a calo della memoria ed in generale ad alterazioni della capacità cognitiva del soggetto (Redline *et al.*, 2010). Tutti questi effetti si riscontrano soprattutto nei casi di OSAS di severa entità, in cui gli eventi ostruttivi sono molto frequenti e duraturi.

3. Patogenesi e fenotipi dell'OSAS

In uno studio molto interessante, pubblicato da Eckert e collaboratori nel 2013 sull'*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, gli autori hanno individuato tre fenotipi dell'OSAS: la malformazione anatomica, l'aumentata collapsabilità delle vie aeree superiori e l'elevato "loop-gain" (Figura 1) (Dempsey *et al.*, 2014).

I tre tratti fenotipici dei pazienti OSAS possono sostenere diversi approcci terapeutici, quindi è bene riconoscerli nell'intento di individuare una terapia mirata, nell'ottica di una medicina di precisione e personalizzata (Eckert *et al.*, 2013). Le alterazioni anatomiche indubbiamente possono predisporre allo sviluppo delle apnee ostruttive notturne.

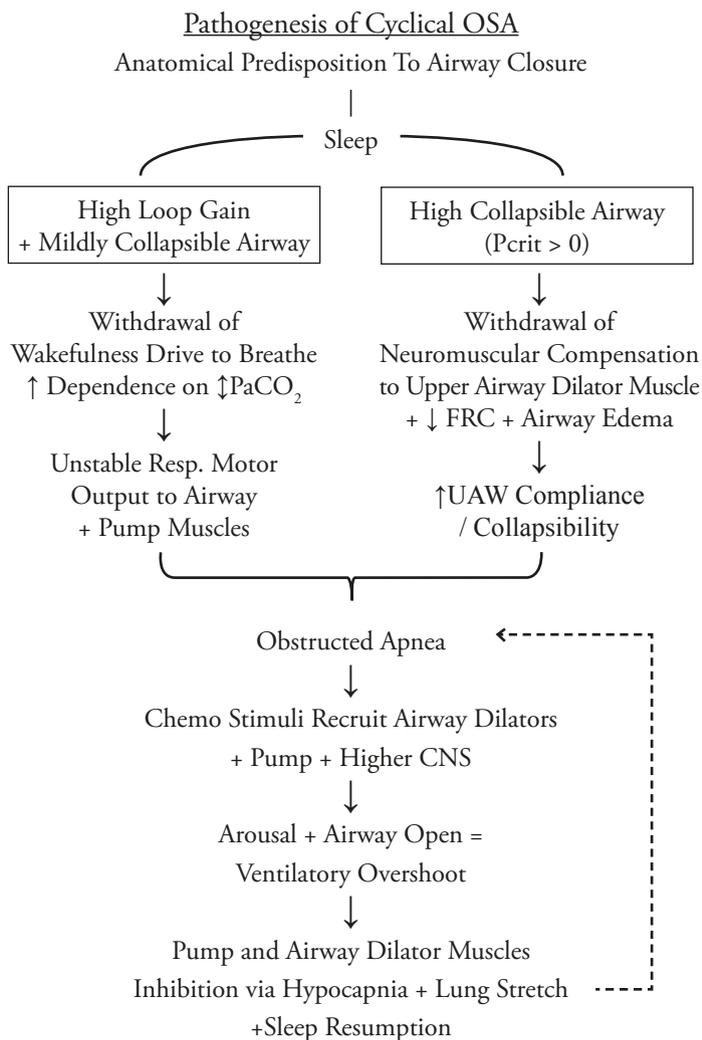


Figura 1. Patogenesi dell'OSAS (Dempsey *et al.*, *J Appl Physiol*, 116, 3-12, 2014).

Nel caso di soggetti con micrognazia particolarmente severa, ad esempio, è indicata la chirurgia maxillo-facciale e, nell'attesa dell'intervento, spesso è necessaria una traqueotomia per bypassare l'intero distretto delle vie aeree superiori, sede dell'ostacolo anatomico. La collassabilità del faringe è variabile da un individuo all'altro a causa del diverso tono muscolare e delle eventuali alterazioni morfo-funzionali associate.

Esistono livelli di pressione critica all'interno delle vie aeree superiori, al di sotto delle quali le strutture di supporto collassano. Per ovviare al collabimento delle alte vie respiratorie, si può erogare una pressione positiva continua generata da un ventilatore attraverso una turbina interna, nota come CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) che, pur essendo la terapia d'elezione, è vessata da una scarsa compliance: solo il 50% dei pazienti adopera la CPAP in maniera costante. Il "loop-gain" è il sistema di risposta del "drive respiratorio" corticale agli episodi apnoici ed alle conseguenti condizioni di ipossia ed ipercapnia (Morrel *et al.*, 2012; Wel-lman *et al.*, 2008). Un basso "loop-gain" è contraddistinto da onde corticali "morbide" che accompagnano l'episodio di apnea fino ad esaurirsi spontaneamente. Al contrario, un elevato "loop-gain" è caratterizzato da risposte particolarmente esagerate in grado di innescare un meccanismo di rientro o "loop". A seguito dell'episodio di apnea si instaura una serie di atti respiratori violenti con conseguente ipocapnia che predispone all'insorgenza di un ulteriore episodio di apnea e una nuova condizione di iperventilazione paradossa. Laddove si identifichi alla polisonnografia una risposta corticale esagerata, il trattamento dell'OSAS dovrebbe essere orientato verso la terapia farmacologica con farmaci sedativi ipnoici, le cosiddette Z-drugs, o con le classiche benzodiazepine.

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

Per la diagnosi dei disturbi respiratori nel sonno, il gold standard è la polisonnografia in camera del sonno; tuttavia, l'elevata prevalenza di queste patologie non consente l'esecuzione della polisonnografia a tutti i soggetti con sospetti disturbi respiratori notturni. Spesso, quindi, si ottiene una diagnosi grazie all'anamnesi ed al monitoraggio cardio-respiratorio notturno domiciliare. Particolare attenzione va posta ai soggetti fumatori ed ai pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), poiché durante l'evento apnoico tendono ad aumentare considerevolmente i livelli dell'anidride carbonica ematica, andando a configurare il quadro della cosiddetta "overlap syndrome". Molti studi pubblicati in letteratura pongono l'accento sui questionari di individuazione dei disturbi respiratori del sonno: c'è un crescente interesse nella messa a punto di test di screening di primo livello per l'individuazione di questi disturbi senza la necessità di dover effettuare polisonnografia, che tuttavia ad oggi resta il "gold standard", in quanto l'unico esame comprensivo di elettroencefalogramma che permette la stadiazione del sonno. D'altro canto, sono in fase di sviluppo dei devices sempre più piccoli e meno invasivi utili per la diagnosi, ma dotati di una quantità minore di sensori (Manoni *et al.*, 2020). La diagnosi si basa sulla precisa rilevazione del numero di apnee ed ipopnee per ora di sonno (Apnoea Hypopnoea Index, AHI), la valutazione della desaturazioni ossiemoglobiniche significative correlate e la diagnosi differenziale tra gli episodi di apnea centrale ed ostruttiva. Si considera l'OSAS di grado lieve se i valori di AHI sono compresi tra 5 e 15, moderato se l'AHI è

compreso tra 15 e 30, e di grado severo se l'AHI supera i 30 episodi per ora. È indicato iniziare tempestivamente il trattamento nei casi di OSAS moderata–severa e nei soggetti con OSAS lieve in cui coesistono sintomi e comorbidità importanti, a causa dell'elevato rischio cardio e cerebrovascolare (Baratta *et al.*, 2018).

5. L'importanza di una terapia individuale e personalizzata

Il trattamento dell'OSAS, auspicabilmente “individualizzato” sulla base dei tratti fenotipici, prevede una serie di opzioni che spaziano in un'ottica multidisciplinare (Carberry *et al.*, 2018). Si tende ad iniziare subito con la CPAP per cercare di contrastare il più possibile la collassabilità delle vie aeree superiori, ma è fondamentale anche la terapia comportamentale, volta a modificare lo stile di vita del paziente tramite il calo ponderale nei soggetti obesi, anche avvalendosi della chirurgia bariatrica e la privazione dell'assunzione di alcolici e sostanze ipnotiche prima di coricarsi. È in atto, inoltre, un filone di ricerca su pacemakers in grado di stimolare l'azione del muscolo genioglosso per evitare così il collasso ripetuto del faringe (Diaféria *et al.*, 2017). Per l'OSAS prevalentemente posizionale invece, esistono delle fasce vibranti, di solito posizionate a livello posteriore nel collo, che impediscono al paziente di dormire in posizione supina (Chan *et al.*, 2008). La CPAP prevede una titolazione preliminare volta ad individuare la pressione ottimale che sia in grado di contrastare il collabimento delle alte vie aeree e prevede anche la scelta dell'interfaccia ottimale e meglio tollerata dal paziente (maschera nasale, oro–nasale o “nasal pillows”). Il trattamento ventilatorio

con CPAP deve essere eseguito per un periodo di tempo sufficientemente lungo, almeno 4 ore consecutive per notte. Successivamente il paziente dovrà essere sottoposto ad un controllo mediante monitoraggio cardiorespiratorio notturno durante terapia ventilatoria con CPAP, per verificare la compliance del paziente e la scomparsa degli eventi apnoici. I dati relativi alla compliance sono scoraggianti: dal 70% a meno del 50% dei soggetti sono aderenti alla terapia, nonostante la prescrizione di apparecchi portatili sempre più confortevoli (Furukawa *et al.*, 2014; Terri *et al.*, 2008). Ciò obbliga a prendere in considerazione terapie alternative, tra le quali i dispositivi di avanzamento mandibolare (MAD), (Chan *et al.*, 2008), di competenza odontoiatrica oppure terapie chirurgiche quali la uvulo-palato-faringo-plastica (UPPP).

Riferimenti bibliografici

- Baratta, F., Pastori, D., Bucci, T., Fabiani, M., Fabiani, V., Brunori, M., Loffredo, L., Lillo, R., Pannitteri, G., Angelico, F., Del Ben, M. (2018). Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*, 43, 66–70.
- Bradley, T.D., Floras, J.S. (2009). Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*, 373, 9657, 82–93.
- Carberry, J.C., Amatoury, J., Eckert, D.J. (2018). Personalized Management Approach for OSA. *Chest*, 153, 3, 744–755.
- Chan, A.S., Lee, R.W., Cistulli, P.A. (2008). Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc*, 5, 2, 179–184.
- Diaféria, G., Santos-Silva, R., Truksinas, E., Haddad, F.L.M., Santos, R., Bommarito, S., Gregório, L.C., Tufik, S., Bittencourt, L.

- (2017). Myofunctional therapy improves adherence to continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Breath*, 21, 2, 387–395.
- Eckert, D.J., White, D.P., Jordan, A.S., Malhotra, A., Wellman, A. (2013). Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*, 188, 8, 996–1004.
- Franklin, K.A., & Lindberg, E. (2015). Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*, 7, 1311–1322.
- Furukawa, T., Suzuki, M., Ochiai, M., Kawashima, H., Yokoyama, N., Isshiki, T. (2014). Long-term adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy by hypertensive patients with pre-existing sleep apnea. *J Cardiol*, 63, 4, 281–285.
- Dempsey, J.A., Xie, A., Patz D.S., Wang D. (2014). Physiology in Medicine: Obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment—considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol*, 116, 3–12.
- Kendzerska, T., Gershon, A.S., Hawker, G., Tomlinson, G. Leung, R.S. (2014). Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, 190, 218–225.
- Lévy, P., Ryan, S., Oldenburg, O., Parati, G. (2013). Sleep apnoea and the heart. *European Respiratory Review*, 22, 129, 333–352.
- Manoni, A., Loreti, F., Radicioni, V., Pellegrino, D., Della Torre, L., Gumiero, A., Halicki, D., Palange, P., Irrera, F. (2020). A New Wearable System for Home Sleep Apnea Testing, Screening, and Classification. *Sensors (Basel)*, 20, 24, 7014.
- May, A.M., Van Wagoner, D.R., Mehra, R. (2017). OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest*, 151, 1, 225–241.
- Morrell, M. J, Palange, P., Levy, P., De Backer, W. (2012). *ERS Handbook of Respiratory Sleep Medicine*. Edited by Simonds and Wilfried de Backer.
- Terrill, P.I., Edwards, B.A., Nemati, S., Butler, J.P., Owens, R.L., Eckert, D.J., White, D.P., Malhotra, A., Wellman, A., Sands, S.A.

- (2015). Quantifying the ventilatory control contribution to sleep apnoea using polysomnography. *Eur Respir J*, 45, 408–418.
- Redline, S., Yenokyan, G., Gottlieb, D.J., Shahar, E., O'Connor, G.T., Resnick, H.E., Diener–West, M., Sanders, M.H., Wolf, P.A., Geraghty, E.M., Ali, T., Lebowitz, M., Punjabi, N.M. (2010). Obstructive sleep apnea–hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*, 182, 2, 269–277.
- Simpson, L., Hillman, D.R., Cooper, M.N., Ward, K.L., Hunter, M., Cullen, S., James, A., Palmer, L.J., Mukherjee, S., Eastwood, P. (2013). High prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnoea in the general population and methods for screening for representative controls. *Sleep Breath*, 17, 3, 967–973.
- Weaver, T.E., Grunstein, R.R. (2008). Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*, 5, 2, 173–178.
- Wellman, A., Malhotra, A., Jordan, A.S., Stevenson, K.E., Gautam, S., White, D.P. (2008). Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol*, 162, 2, 144–151.

OSAS, OBESITÀ E COMORBIDITÀ: DALL'INSULINO RESISTENZA ALLA SINDROME METABOLICA

Bartolomeo Zerillo*

Abstract: La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è ormai riconosciuta come uno dei principali problemi di salute pubblica nei paesi sviluppati. Tra i disturbi respiratori del sonno, l'OSAS è una patologia caratterizzata da ripetuti episodi di collasso delle vie aeree superiori che causano episodi di ipopnea/apnea con conseguente desaturazione ossiemoglobinica e risvegli periodici nel sonno. Questa sindrome, attraverso la frammentazione del sonno e l'ipossia intermittente, comporta attivazione simpatica, disfunzione endoteliale, stato ipercoagulativo, stato infiammatorio e stress ossidativo con un coinvolgimento multisistemico e possibili comorbidità cardiovascolari e cerebrovascolari in primo piano. L'OSAS è una condizione spesso associata all'obesità centrale, ma, negli ultimi anni, diversi studi ne hanno mostrato il potenziale contributo indipendente alle alterazioni metaboliche, tra

* Dipartimento Emergenza e Accettazione, UOC Malattie dell'Apparato Respiratorio, Fondazione PTV, Policlinico di Tor Vergata, Roma.

cui diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica e steatosi epatica non alcolica. Pertanto, lo screening per OSAS deve essere eseguito precocemente nei quadri caratterizzati da più comorbidità tra cui ipertensione arteriosa, aritmie, infarto miocardico, ictus, obesità, diabete, sindrome metabolica. L'approccio al soggetto con OSAS non può che essere pertanto multidisciplinare. Più recentemente è emerso un possibile ruolo dell'ipossia intermittente come fattore indipendente di rischio neoplastico, oltre che potenziale fattore peggiorativo della risposta alle terapie oncologiche e del livello di aggressività neoplastica.

Keywords: OSAS, ipossia intermittente, insulino resistenza, obesità, diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica.

1. Introduzione: relazione tra obesità, ipertensione ed OSAS

Sin dai primi anni duemila l'attenzione della ricerca scientifica si è rivolta a trovare i meccanismi che potessero mettere in relazione tra loro la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS), l'obesità e le patologie cardiovascolari. Come si può evincere dalla review di Wolk *et al.* (2003) molte alterazioni infiammatorie ed endocrino-metaboliche sono comuni alle tre condizioni: disfunzione endoteliale, alterazione del baroriflesso, uno stato di infiammazione sistemica, iperleptinemia, aumento dell'attività simpatica, alterazione della funzionalità renale, alterazione del sistema renina-angiotensina, stress ossidativo e insulino resistenza. Alcune di queste alterazioni sono alla base della sindrome metabolica.

2. L'insulino resistenza e OSAS

Uno dei principali argomenti di interesse è stato senza dubbio l'insulino resistenza. In uno studio di Ip *et al.* (2002) è emerso che l'OSAS è associata in maniera indipendente all'insulino resistenza. Nei soggetti studiati, nonostante i livelli normali di glicemia, si era riscontrato un progressivo innalzamento dei valori di insulinemia e dell'indice HOMA (Homeostatic Model Assessment) indicativo di insulino resistenza nei quadri di obesità e sindrome metabolica in maniera proporzionale all'aumento della gravità del quadro di OSAS.

Vari studi di quel periodo hanno provato a dimostrare la possibile connessione tra l'ipossia intermittente e l'insulino resistenza. Spiegel *et al.* (2005) ha ipotizzato alcuni meccanismi possibili: la deprivazione acuta del sonno può causare un aumento dei livelli ematici di glucosio e l'abbassamento di quelli di insulina con conseguente riduzione della tolleranza al glucosio. La deprivazione cronica del sonno, mediante l'aumento dell'insulinemia, seppur con valori normali di glucosio, può portare all'insulino resistenza e ad un aumentato rischio di sviluppare diabete di tipo 2.

L'insulino resistenza è stata dimostrata anche nei soggetti con OSAS di grado lieve (Punjabi *et al.*, 2002) e non obesi (Ip *et al.*, 2002). L'utilizzo della Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) riduce il livello di gravità dell'insulino resistenza (Harsch *et al.*, 2004) indipendentemente dalla gravità dell'OSAS e dell'obesità.

Un interessante studio multicentrico di coorte The Sleep Heart Health Study (SHHS), ha mostrato la correlazione tra i livelli di insulino resistenza e la gravità dell'ipossia notturna, riaffermando che i disturbi respiratori nel sonno (DRS) sono

un fattore di rischio indipendente per intolleranza al glucosio e insulino resistenza e, conseguentemente per il diabete mellito di tipo 2 (Punjabi *et al.*, 2004). Persino il russamento è stato messo in relazione allo sviluppo di diabete, poiché ne aumenta il rischio nei soggetti obesi (Elmasry *et al.*, 2000).

Tuttavia gli studi sull'efficacia dell'utilizzo regolare della CPAP sull'iperglicemia non hanno mostrato risultati univoci. Alcuni studi hanno mostrato l'efficacia della terapia ventilatoria durante il sonno nel ridurre i livelli di iperglicemia e di emoglobina glicosilata nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 e OSAS (Babu *et al.*, 2005; Aronsohn *et al.*, 2010). Altri studi, invece, hanno rilevato che l'uso della CPAP, sebbene riduca la sonnolenza diurna dovuta all'OSAS, non determina miglioramento dei biomarkers del controllo glicemico e dell'insulino resistenza (West *et al.*, 2007). Secondo recenti meta-analisi il controllo glicemico non migliora durante il trattamento con CPAP; tuttavia, l'OSAS non trattata nei pazienti diabetici è associata ad una maggiore prevalenza di neuropatia, malattia arteriosa periferica, retinopatia diabetica e nefropatia diabetica (Bonsignore *et al.*, 2019).

Lo screening per l'OSAS nei pazienti diabetici dovrebbe essere fatto sistematicamente, poiché il trattamento con CPAP per almeno 4 ore/notte può essere protettivo, specialmente quando sono presenti anche complicazioni diabetiche; in particolare per ottimizzare il controllo della pressione sanguigna nei casi di ipertensione resistente e complicazioni microvascolari (Borel *et al.*, 2019).

3. L'infiammazione del tessuto adiposo

Si stima che almeno 300.000 morti all'anno sono dovute direttamente all'obesità e/o alle comorbidità ad essa associate

come l'OSAS e le patologie cardiovascolari, anche se circa il 30–40% dei soggetti con OSAS non sono obesi. Una pericolosa associazione tra obesità, insulino resistenza e disturbi del sonno è alla base di numerose patologie cardiovascolari.

Più recentemente (Figura 2) l'attenzione si è allargata anche su ormoni e altri fattori correlati al metabolismo.

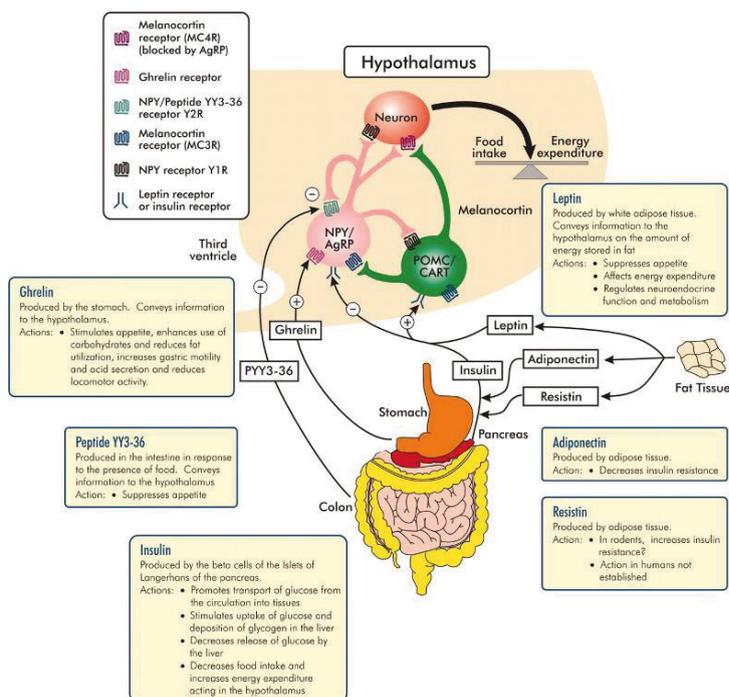


Figura 2. Legame tra cervello e periferia: interazione neuroendocrina e regolazione dell'omeostasi energetica e dell'appetito (Gale *et al.*, 2004).

Tra questi la leptina è l'ormone che regola l'omeostasi della spesa calorica e stimola il senso di sazietà, controbilanciando l'azione della grelina che è l'ormone che stimola il senso

di appetito. Altri due ormoni studiati sono l'adiponectina e la resistina che si controbilanciano nella regolazione dell'insulino resistenza.

Esistono numerosi lavori che sono concordi sull'aumento dei valori di leptina in maniera proporzionale con la gravità dello stato di ipossia notturna (Ambrosini *et al.*, 2002; Barcelò *et al.*, 2005). Comunque è stato dimostrato che, oltre all'insulino resistenza, l'ipossia intermittente facilita la proteolisi e la glicolisi e stimola la sintesi lipidica a livello epatico (Li *et al.*, 2005). Più controversi sono i lavori su grelina, adiponectina e resistina.

Più recentemente l'attenzione è stata posta sull'effetto dell'ipossia sull'infiammazione del tessuto adiposo. La frammentazione del sonno e l'ipossia intermittente innescano stress ossidativo e stato pro-infiammatorio che nell'interazione con l'obesità portano all'infiammazione del tessuto adiposo. Questi fenomeni possono verificarsi anche in soggetti non obesi.

Nelle fasi più avanzate, l'infiammazione può ripercuotersi su altri apparati come fegato, pancreas e intestino. Avviene un'alterazione degli adipociti e dell'equilibrio ormonale che regola il metabolismo con gliconeogenesi e steatosi, displipidemia e aumento del grasso viscerale e deposizione di grasso nei muscoli, oltre alle già descritte insulino resistenza e intolleranza glicidica. Del resto è noto in letteratura come l'utilizzo della CPAP riduca sia il grasso viscerale che quello superficiale. Così come è altrettanto noto che la causa della forte associazione tra il rischio cardiovascolare e la sindrome metabolica è da ricercare nell'infiammazione del tessuto adiposo (Shoelson *et al.*, 2006; Ryan, 2017; Ryan *et al.*, 2019; Chin *et al.*, 1999; Bonsignore *et al.*, 2012).

4. La sindrome metabolica

Molte delle alterazioni provocate dall'OSAS fin qui espresse richiamano la sindrome metabolica, di cui si è cominciato a parlare con maggiore attenzione a partire dagli anni 2000. Riprendendo la definizione data nel 2005 da uno Statement dell'American Heart Association e dal National Heart, Lung, and Blood Institute pubblicato nella rivista *Circulation*, la sindrome metabolica è caratterizzata dalla coesistenza di vari fattori di rischio di origine metabolica collegati tra loro e associati allo sviluppo della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Questi fattori di rischio metabolici sono la dislipidemia aterogena, l'ipertensione arteriosa, l'elevato glucosio plasmatico, uno stato protrombotico e/o proinfiammatorio. Esistono dei fattori di rischio sottostanti alla sindrome metabolica: obesità addominale, resistenza all'insulina, inattività fisica, invecchiamento, squilibrio ormonale e predisposizione genetica/etnica (Grundy *et al.*, 2005).

La diagnosi di sindrome metabolica si può effettuare quando si trovano coesistenti almeno 3 dei seguenti criteri: 1) aumento della circonferenza addominale (≥ 102 cm negli uomini, ≥ 88 cm nelle donne); 2) aumento dei trigliceridi (≥ 150 mg/dL o già in terapia per ipertrigliceridemia); 3) riduzione dei valori di colesterolo HDL (High-Density Lipoprotein: lipoproteina ad alta densità) (< 40 mg/dL negli uomini, < 50 mg/dL nelle donne, o già in terapia); 4) ipertensione arteriosa (pressione sistolica ≥ 130 mmHg, o pressione diastolica ≥ 85 mmHg, o già in terapia per ipertensione); 5) iperglicemia a digiuno (≥ 100 mg/dL o già in terapia) (Grundy *et al.*, 2005). A differenza della definizione dell'AHA/NHLBI appena

citata, l'International Diabetes Federation (IDF) ha raccomandato negli europei una soglia della circonferenza della vita inferiore: 94 cm per gli uomini e 80 cm per le donne (Kassi *et al.*, 2011).

Nell'analizzare il nesso tra OSAS e sindrome metabolica, è evidente che alcune alterazioni metaboliche possono causare o predisporre la facile collapsabilità delle vie aeree superiori. Ad esempio, il diabete mellito negli obesi e la condizione di deficienza o resistenza alla leptina possono causare depressione ventilatoria. L'obesità può innescare infiammazione dei tessuti delle vie aeree superiori (in particolare l'obesità di tipo maschile) e alcuni fattori di crescita/ormoni rilasciati dal tessuto adiposo o in corso di iperinsulinemia possono portare all'edema dei tessuti molli. Inoltre, alcune alterazioni metaboliche presenti nell'OSAS possono portare a sonnolenza/ipertensione indipendentemente dal collasso delle vie aeree.

5. Sindrome metabolica e OSAS

Si stima che la prevalenza della sindrome metabolica in Europa sia almeno del 15,7% negli uomini e del 14,2% nelle donne (Hu *et al.*, 2004) e circa il 35% tra gli obesi (Coughlin *et al.*, 2004). La prevalenza della sindrome metabolica nei pazienti affetti da OSAS è notevolmente più alta con stime che vanno spesso intorno al 60% circa, ma in alcuni studi fino all'80–87% (Bonsignore *et al.*, 2013) (Figura 3).

Pertanto, di fronte a questi dati, alla fine del percorso fatto in questa relazione, emerge un concetto fondamentale dai risvolti sia etici che di sanità pubblica: quando ci si imbatte in un soggetto con numerose problematiche metaboliche o addirittura con la sindrome metabolica conclamata

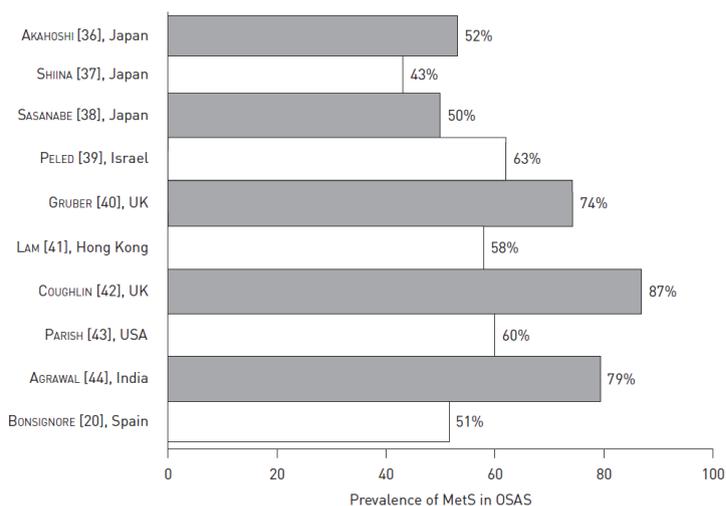


Figura 3. Prevalenza della sindrome metabolica (MetS) nei pazienti con (OSAS) in tutto il mondo (Bonsignore *et al.*, 2013).

uno dei primi pensieri dovrebbe essere quello di escludere disturbi respiratori del sonno. Allargando il discorso, quando si incontrano quadri clinici che comprendono molteplici comorbidità, soprattutto cardiovascolari e metaboliche, non basta seguire le regole della carta del rischio cardiovascolare ma è necessario indagare sulle patologie del sonno poiché è molto probabile che il quadro clinico sia compatibile con una sindrome delle apnee ostruttive del sonno o, comunque, in un disturbo respiratorio del sonno. È comunque molto alto il rischio per un dato soggetto di sviluppare patologie cardiovascolari, cerebrovascolari e metaboliche con tutte le conseguenze fisiche e clinico-sociali che ne possono derivare, conseguenze (ad esempio esiti di un ictus, un pacemaker o terapie polifarmacologiche) che

si sarebbero potute evitare o limitare con un migliore inquadramento clinico.

6. OSAS e neoplasie

Esula da questa trattazione uno spazio che andrebbe sviluppato a parte sul ruolo dell'ipossia intermittente da OSAS e della sua correzione sul grado di risposta alle terapie oncologiche e sul livello di aggressività delle varie neoplasie.

Intorno al 2010 sono stati pubblicati i primi lavori sul possibile rischio indipendente di cancro legato ai disturbi respiratori del sonno. Toffoli *et al.* già nel 2008 avevano mostrato un modello animale di neoangiogenesi, flogosi e sviluppo di neoplasie. Ma è del 2012 il primo lavoro che sembra mostrare una aumentata mortalità per cancro tra i soggetti affetti da disturbi respiratori del sonno (Nieto *et al.*, 2012). Nel 2013 uno studio di coorte multicentrico spagnolo ha evidenziato una forte associazione tra disturbi del sonno, in particolare l'ipossiemia intermittente, e l'incidenza di neoplasie, in particolare in soggetti di età inferiore ai 65 anni e di sesso maschile. Sempre nel 2013 al congresso annuale dell'European Respiratory Society è stato introdotto uno studio multicentrico spagnolo, poi pubblicato nel 2014, che ha mostrato come la frequenza e la gravità dei disturbi respiratori nel sonno fossero associati in maniera indipendente a un maggior grado di crescita del melanoma (GRM), ad un maggior spessore e ad un più elevato indice mitotico del tumore con maggiore frequenza di ulcerazioni, tutte caratteristiche associate a una prognosi peggiore (Martínez–García *et al.*, 2014).

Negli ultimi anni numerosi lavori sull'argomento hanno spesso mostrato dati discordanti o non conclusivi. Inoltre,

nessuno studio ha valutato il ruolo potenzialmente protettivo del trattamento con CPAP rispetto al rischio oncologico. Studi ulteriori saranno necessari per definire o valutare tale eventuale associazione.

Riferimenti bibliografici

- Ambrosini, G., Nath, A.K., Sierra–Honigmann, M.R., Flores–Riveros, J. (2002). Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia–inducible factor 1. *J Biol Chem*, 277(37), 34601–9.
- Babu, A.R., Herdegen, J., Fogelfeld, L., Shott, S., Mazzone, T. (2005). Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*, 165(4), 447–452.
- Barceló, A., Barbé, F., Llopart, E., de la Peña, M., Durán–Cantolla, J., Lalaria, A., Bosch, M., Guerra, L., Agustí, A.G. (2005). Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(2), 183–187.
- Bonsignore, M.R., McNicholas, W.T., Montserrat, J.M., Eckel, J. (2012). Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 39(3), 746–767.
- Bonsignore, M.R., Borel, A.L., Machan, E., Grunstein, R. (2013). Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev*, 22(129), 353–64.
- Bonsignore, M.R., Baiamonte, P., Mazzuca, E., Castrogiovanni, A., Marrone, O. (2019). Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*, 14, 8.
- Borel, A.L., Tamisier, R., Böhme, P., Priou, P., Avignon, A., Benhamou, P.Y., Hanaire, H., Pépin, J.L., Kessler, L., Valensi, P., Darmon, P., Gagnadoux, F. (2019). Obstructive sleep apnoea syndrome in patients living with diabetes: Which patients should be screened? *Diabetes Metab*, 45(2), 91–101.

- Campos-Rodríguez, F., Martínez-García, M.A., Martínez, M., Duran-Cantolla, J., Peña Mde, L., Masdeu, M.J., Gonzalez, M., Campo, F. d., Gallego, I., Marin, J.M., Barbe, F., Montserrat, J.M., Farre, R. (2013). Spanish Sleep Network. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 187(1), 99–105.
- Chin, K., Shimizu, K., Nakamura, T., Narai, N., Masuzaki, H., Ogawa, Y., Mishima, M., Nakamura, T., Nakao, K., Ohi, M. (1999). Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*, 100(7), 706–12.
- Coughlin, S.R., Mawdsley, L., Mugarza, J.A., Calverley, P.M., Wilding, J.P. (2004). Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*, 25(9), 735–41.
- Elmasry, A., Janson, C., Lindberg, E., Gislason, T., Tageldin, M.A., Boman, G. (2000). The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med*, 248(1), 13–20.
- Gale, S.M., Castracane, V.D., Mantzoros, C.S. (2004). Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr*, 134(2), 295–298.
- Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith, S.C. Jr., Spertus, J.A., Costa, F. (2005). American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17), 2735–2752. Erratum in: *Circulation*, 112(17):e297. Erratum in: *Circulation*, 112(17), e298.
- Harsch, I.A., Schahin, S.P., Radespiel-Tröger, M., Weintz, O., Jahreiss, H., Fuchs, F.S., Wiest, G.H., Hahn, E.G., Lohmann, T.,

- Konturek, P.C., Ficker, J.H. (2004). Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 169(2), 156–162.
- Hu, G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Borch-Johnsen, K., Pyörälä, K. (2004) DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*, 164(10), 1066–1076.
- Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. (2002). Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, 165(5), 670–676.
- Kassi, E., Pervanidou, P., Kaltsas, G., Chrousos, G. (2011). Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*, 9, 48.
- Li, J., Grigoryev, D.N., Ye, S.Q., Thorne, L., Schwartz, A.R., Smith, P.L., O'Donnell, C.P., Polotsky, V.Y. (2005). Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice. *J Appl Physiol*, 99(5), 1643–1648.
- Martínez-García, M. Á., Martorell-Calatayud, A., Nagore, E., Valero, I., Selma, M.J., Chiner, E., Landete, P., Montserrat, J.M., Carrera, C., Pérez-Gil, A., Campos-Rodríguez, F., Farré, R. (2014). Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J*, 43(6), 1661–8.
- Nieto, F.J., Peppard, P.E., Young, T., Finn, L., Hla, K.M., Farré, R. (2012). Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 186(2), 190–194.
- Punjabi, N.M., Sorkin, J.D., Katznel, L.I., Goldberg, A.P., Schwartz, A.R., Smith, P.L. (2002). Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*, 165(5), 677–82.

- Punjabi, N.M., Shahar, E., Redline, S., Gottlieb, D.J., Givelber, R., Resnick, H.E. (2004) Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, 160(6), 521–530.
- Ryan, S. (2017). Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction. *J Physiol*, 595(8), 2423–2430.
- Ryan, S., Arnaud, C., Fitzpatrick, S.F., *et al.* (2019). Adipose tissue as a key player in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*, 28, 190006.
- Shoelson, S.E., Lee, J., Goldfine, A.B. (2006) Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*, 116(7), 1793–1801. Erratum in: *J Clin Invest*, 116(8), 2308.
- Spiegel, K., Knutson, K., Leproult, R., Tasali, E., Van Cauter, E. (2005). Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol*, 99(5), 2008–2019.
- Toffoli, S., Michiels, C. (2008). Intermittent hypoxia is a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours. *FEBS J*, 275(12), 2991–3002.
- West, S.D., Nicoll, D.J., Wallace, T.M., Matthews, D.R., Stradling, J.R. (2007). Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007, 62(11), 969–674.
- Wolk, R., Shamsuzzaman, A.S., Somers, V.K. (2003). Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*, 42(6), 1067–1074.

OSAS E COMORBIDITÀ CARDIOVASCOLARI

Guido Melillo*

Abstract: La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS), è una patologia che comporta un coinvolgimento multisistemico, in questo contesto le comorbidity cardiovascolari rivestono un ruolo di primaria importanza. Lo studio degli eventi fisiopatologici nei soggetti affetti da OSAS durante gli episodi apnoici è la chiave per comprenderne le ripercussioni cardiovascolari: i principali meccanismi sono riconducibili all'attivazione simpatica, alla disfunzione endoteliale, all'ipercoagulazione ed allo stress ossidativo.

L'approccio al paziente con OSAS deve pertanto essere multidisciplinare poiché il quadro clinico associato a questa patologia è spesso caratterizzato dall'associazione con una o più comorbidity, quali obesità, ipertensione, sindrome metabolica, diabete.

Proprio per la frequenza nell'associazione tra OSAS e patologia cardiovascolare sarà compito preciso del cardiologo anche la ricerca attiva e la diagnosi di quadri di

* Unità operativa Complessa di Cardiologia – IDI IRCCS Roma.

OSAS tra pazienti non consapevoli di esserne affetti, che giungono inizialmente alla valutazione cardiologica. Lo screening per OSAS deve essere messo in pratica soprattutto davanti a quadri clinici dove l'associazione è molto comune (ipertensione resistente, ipertensione polmonare e fibrillazione atriale ricorrente): in questi casi il percorso diagnostico deve essere avviato al più presto attraverso strumenti clinico-anamnestici (come ad es. i questionari STOP-BANG, Berlino ed EPWORTH) ed eventualmente condotto fino all'ambito specialistico per appropriata diagnosi e terapia.

Keywords: OSAS, rischio cardiovascolare, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, morte improvvisa.

1. Rilevanza, note di epidemiologia e fisiopatologia

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS), è una patologia che comporta un coinvolgimento multisistemico. Tra le varie comorbidità associate alla patologia OSAS, quelle cardiovascolari assurgono senza dubbio ad un ruolo di primaria importanza. Una lettura chiara per la valutazione degli aspetti epidemiologici correlati alla patologia cardiovascolare è offerta da uno studio (Marin, 2005) relativo ad un *follow up* di circa 10 anni condotto su un campione di popolazione stratificato in base alla presenza o meno di sintomi associati ad OSAS selezionato in base a parametri come la semplice roncopatia, forme di apnea ostruttiva lieve e severa e trattamenti in corso con CPAP ed un gruppo di controllo. In questo studio vengono presentati due diagrammi, uno rappresenta la curva dell'incidenza

degli eventi cardiovascolari con esito fatale, l'altro riguarda gli eventi non fatali. Se si pone l'attenzione sui valori dell'incidenza rappresentati in entrambe le scale, è evidente come le curve si divaricano precocemente e continuano a divaricarsi su tutto il periodo di *follow up*. Il dato numerico che si evince da questo studio è che nei pazienti con forme severe di OSAS il rischio di andare incontro a un evento cardiovascolare è triplicato sia rispetto agli eventi fatali, come ad esempio infarto e stroke, sia per gli eventi non fatali. Dal punto di vista statistico, è rilevante la compromissione cardiovascolare nei soggetti affetti da OSAS considerando che ogni 100 pazienti affetti da patologia OSAS, 35 soffrono di ipertensione, 49 di fibrillazione atriale, 59 sono portatori di pacemaker, 72 soffrono di diabete, 76 di insufficienza cardiaca congestizia, 77 risultano essere obesi, ipertensione farmaco-resistente e 91 hanno sofferto di attacco cardiaco.

Per quanto riguarda i meccanismi fisiopatologici della patologia cardiovascolare nei soggetti affetti da OSAS, esiste un'intima connessione tra gli eventi che accadono durante gli episodi apnoici e la forte esposizione alle conseguenze cardiovascolari. Nell'evoluzione fisiopatologica le vie condivise tra OSAS e patologie cardiovascolari possono essere ricondotte all'attivazione simpatica, alla disfunzione endoteliale, ad uno stato di ipercoagulazione, a meccanismi infiammatori e di stress ossidativo, con forti analogie con quanto noto nei soggetti affetti da sindrome metabolica (Wolk, 2003a).

Queste considerazioni evidenziano non solo che l'approccio alla gestione dei casi diagnosticati di OSAS dovrà essere multidisciplinare, ma anche che nella gestione delle patologie più frequentemente associate vada tenuta in considerazione la possibilità che il paziente soffra anche di un disturbo respiratorio del sonno non ancora diagnosticato.

2. OSAS e patologie cardiovascolari correlate

2.1. *Ipertensione arteriosa sistemica*

Tra le singole forme di patologie cardiovascolari l'ipertensione riveste un ruolo preminente in quanto di più comune riscontro nei pazienti con OSAS. L'associazione è particolarmente stretta con l'ipertensione resistente definita come l'insufficiente controllo pressorio con 3 antiipertensivi tra i quali un diuretico. In questi pazienti, infatti, la percentuale di associazione con OSAS sale drasticamente dal 35% ad oltre 80% (Figura 4).

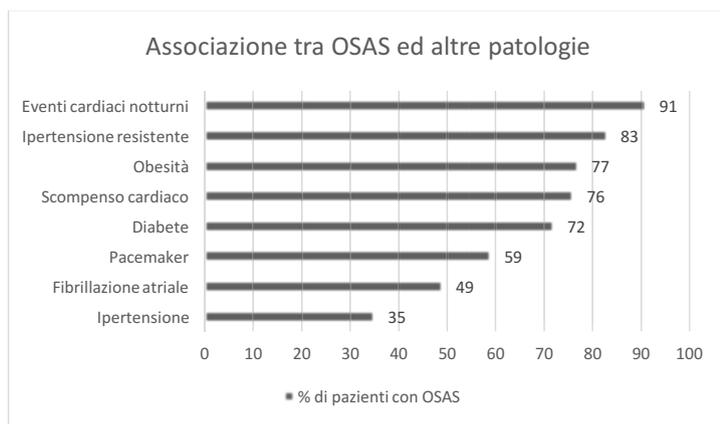


Figura 4. Frequenza di OSAS in alcune condizioni patologiche di comune riscontro clinico.

Una recente meta-analisi di 5 studi clinici randomizzati ha dimostrato una riduzione della pressione media nelle 24 ore (4,78 mm Hg [IC_{95%} 1,61–7,95] sistolica e 2,95 mm Hg [IC_{95%} 0,53–5,37] diastolica) e riduzione della diastolica media notturna (1,53 mm Hg [IC_{95%} 0–3,07]) in pazienti trat-

tati con CPAP. Ciò che si evince è che il beneficio è significativo perché anche piccole riduzioni pressorie conferiscono protezione da eventi cardiovascolari (Liu, 2007).

2.2. *Ipertensione polmonare*

I disordini respiratori notturni sono di frequente riscontro nei pazienti con ipertensione polmonare (Jilwan, 2013). Il meccanismo fisiopatologico dell'ipertensione polmonare si basa su una serie di eventi che seguono due vie principali. Da un lato gli episodi di ipossia ed ipercapnia notturna provocano costrizione delle arteriole polmonari con incremento reversibile della pressione polmonare. Dall'altro lato, in conseguenza di uno stato di ipossia cronica, si attivano pathways infiammatori e di stress ossidativo, responsabili, invece, del rimodellamento vascolare che conduce ad un incremento irreversibile della pressione polmonare.

2.3. *Scompenso cardiaco cronico*

Anche lo scompenso cardiaco cronico (HF) è una condizione associata frequentemente ad OSAS. Questa specifica associazione è complessa in quanto sebbene si possa ribadire l'assunto generico secondo cui molti pazienti affetti da scompenso cardiaco soffrono al contempo di apnee ostruttive del sonno, è vero al contempo, che esiste un quadro di disturbi respiratori del sonno legato alle apnee centrali. Esiste un'elevata proporzione di disturbi respiratori del sonno nei pazienti affetti da scompenso cardiaco pari al 50%–70% dei pazienti con HF. L'associazione tra HF e disturbi respiratori del sonno (che comprendono quindi sia le apnee centrali che quelle ostruttive) comporta un

peggioramento della prognosi e della qualità di vita per i pazienti: in generale la prevalenza di pazienti con apnee centrali aumenta al ridursi della frazione di eiezione del ventricolo sinistro rispetto ai pazienti con apnee ostruttive. Nei quadri di HF meno avanzato, pertanto, sarà prevalente attendersi apnee ostruttive, pertanto un'associazione con OSAS. Come verrà poi ripetuto più avanti, l'aumentata attività simpatica comporterà anche un maggior rischio aritmico (AF, VT) nel gruppo di pazienti scompensati nei quali venga individuato un disturbo respiratorio del sonno (Oldenburg, 2016).

L'analisi della letteratura è resa complicata dal momento che negli ultimi anni è stata messa a punto una nuova classificazione che comporta una difficoltosa interpretazione dei dati epidemiologici precedenti. Attualmente le linee guida europee e americane prevedono la suddivisione dello scompenso cardiaco in tre gruppi che variano in base alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (HFpEF – HFmrEF – HFfrEF): scompenso cardiaco con frazione di eiezione $\geq 50\%$, compresa fra 40% e 49% e $<40\%$.

I dati statisticamente più rilevanti che sono stati raccolti, derivano prevalentemente da studi condotti su popolazioni con bassa FE (HFfrEF) ovvero inferiore al 40% . Altri studi di minore importanza statistica sono stati condotti su pazienti con disfunzione diastolica la cui dicitura era assimilabile alla classe HFpEF, tuttavia ora è difficile poterli riportare seguendo la nuova classificazione. Questo dato è importante alla luce del fatto che una corretta classificazione dello scompenso condiziona la risposta alla terapia respiratoria. Infatti, negli studi in cui manca un inquadramento specifico dei disturbi respiratori del sonno (se da apnea centrale o periferica) non si sono evidenziati

risultati particolarmente soddisfacenti. In alcuni studi non viene dimostrata l'efficacia dell'uso della terapia ventilatoria (PAP) nell'intero gruppo studiato ma se ne identifica un beneficio nel sottogruppo con OSAS (ma non apnee centrali), qualora coesistano anche elevato indice di apnea/ipopnea notturna e depressa funzione contrattile ventricolare. Per quanto riguarda il campione con funzione contrattile conservata (HFpEF), non solo non è stata dimostrata l'efficacia della CPAP ma, contrariamente alle attese, è stato dimostrato un effetto deleterio in pazienti con apnee centrali nei quali la terapia di assistenza ventilatoria era praticata con l'uso di algoritmi di NIV bi-level e ASV (adaptive servo-ventilation) (Somers, 2018).

Ne consegue che, al momento di somministrare una terapia di assistenza ventilatoria ad un paziente con scompenso cardiaco, è bene procedere con indagini appropriate ad individuare la tipologia dei disturbi respiratori del sonno, se si tratti di apnea centrale o apnea ostruttiva, e la loro gravità, correlando poi i risultati con la fascia di appartenenza relativa alla nuova classificazione dello scompenso.

2.4. *Aritmie*

Frequentemente associata alla sindrome delle apnee ostruttive del sonno è la fibrillazione atriale (FA). Esiste una stretta correlazione tra OSAS e FA per i comuni fattori di rischio (obesità, sindrome metabolica). L'OSAS può rappresentare un fattore di rischio indipendente ed aggiuntivo per la fibrillazione atriale, aumentando il rischio di primo evento e di recidive di FA parossistica. Non bisogna dimenticare anche che la coesistenza di OSAS può ridurre la possibilità di successo di terapie basate sulle strategie di «rhythm control»

causando resistenza ai farmaci antiaritmici e facilitando recidive di FA dopo procedure di ablazione. Di converso, è però importante sottolineare come terapie di assistenza ventilatoria possano agire favorevolmente riducendo il rischio di recidiva di FA dopo l'ablazione e rendendolo simile a quello dei pazienti senza OSAS (Holmqvist, 2015).

Altra importante area di interesse nel campo delle aritmie è data dall'aumentato rischio di aritmie ventricolari nei pazienti affetti da OSAS che possono condurre a morte improvvisa del soggetto. Di particolare rilievo è l'osservazione che soggetti con OSAS hanno un rischio aumento di 2,6 volte rispetto alla popolazione generale di morte improvvisa notturna (Gami, 2005).

In merito al trattamento con terapie di supporto ventilatorio, in letteratura sono riportati dati limitati e non conclusivi sull'efficacia di tali trattamenti nella riduzione del "carico aritmico" e degli eventi fatali o non fatali.

2.5. *Eventi cardiovascolari tromboembolici*

Anche riguardo alle patologie cardio e cerebro vascolari si riscontrano meccanismi fisiopatologici largamente condivisi che come già citato correlano con iperattività simpatica, aumentato stress ossidativo, danno endoteliale, ipercoagulabilità, attivazione piastrinica, resistenza insulinica, dismetabolismo. Gli studi clinici osservazionali hanno inizialmente supportato l'efficacia di terapie di assistenza ventilatoria nella riduzione di eventi cardio- e cerebrovascolari, successivamente studi randomizzati (studio SAVE) non hanno tuttavia confermato l'efficacia dell'intervento terapeutico per modificare favorevolmente gli eventi cardio- e cerebrovascolari (McEvoy, 2016). A tal proposito,

una meta analisi del 2017 di 10 trials clinici randomizzati, di cui 6 in prevenzione secondaria, non ha mostrato associazione tra terapia di assistenza respiratoria e riduzione di eventi cardiovascolari maggiori (hazard ratio 0,77; $IC_{95\%}$ 0,53–1,13; $P = 0,19$) (Yu, 2017).

Il già citato studio “SAVE”, inoltre, mostra come la terapia con CPAP unita alle cure abituali, rispetto alla sola cura abituale, non ha costituito un elemento di prevenzione per gli eventi cardiovascolari in pazienti con apnea ostruttiva notturna moderata e grave e malattia cardiovascolare accertata (hazard ratio 1,10; $IC_{95\%}$ 0,91–1,32; $P = 0,34$). Tra gli end point secondari, la CPAP è stata associata a riduzioni significative del russamento e della sonnolenza diurna, a miglioramento della qualità della vita e dell’umore legati alla salute ed a minore assenza dal lavoro per malattia.

3. Conclusione

In conclusione, dal punto di vista clinico, il cardiologo avrà la presenza di OSAS in particolare in presenza di quadri clinici dove l’associazione è più facilmente prevedibile, come in caso di ipertensione resistente, ipertensione polmonare e fibrillazione atriale ricorrente, specie se quest’ultima è recidiva dopo cardioversione o ablazione. Un contesto particolare in cui è importante la ricerca attiva di comorbidità cardiovascolari nel paziente con OSAS è la valutazione del paziente candidato a chirurgia per consentire l’impiego di strategie di contenimento del rischio operatorio. Qualora il paziente non conosca il suo stato di respirazione durante il sonno, deve essere aiutato dal clinico avviando il percorso diagnostico opportuno al più presto, anche con l’utilizzo di questionari validati quali STOP–BANG, Test di Berlino

e Scala di Epworth (Kapur, 2017) e se necessario condotto ulteriormente in ambito specialistico per un'ottimale definizione diagnostica. Dal momento che le terapie di assistenza ventilatoria non hanno finora condotto in maniera univoca ed omogenea ad un miglioramento nella prognosi dei pazienti cardiopatici, una corretta definizione tanto del disturbo respiratorio del sonno che della cardiopatia ad esso associata costituiscono un requisito indispensabile per l'impostazione della migliore gestione terapeutica.

Riferimenti bibliografici

- Gami, A.S., Howard, D.E., Olson, E.J., & Somers, V.K. (2005). Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*, 352(12), 1206–1214.
- Holmqvist, F., Guan, N., Zhu, Z., Kowey, P.R., Allen, L.A., Fonarow, G.C., Hylek, E.M., Mahaffey, K.W., Freeman, J.V., Chang, P., Holmes, D.N., Peterson, E.D., Piccini, J.P., Gersh, B.J., & ORBIT-AF Investigators (2015). Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *American heart journal*, 169(5), 647–654.e2.
- Jilwan, F.N., Escourrou, P., Garcia, G., Jaïs, X., Humbert, M., & Roisman, G. (2013). High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*, 143(1), 47–55.
- Kapur, V.K., Auckley, D.H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D.C., Mehra, R., Ramar, K., & Harrod, C.G. (2017). Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *JCSM*, 13(3), 479–504.

- Liu, L., Cao, Q., Guo, Z., & Dai, Q. (2016). Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical hypertension* (Greenwich, Conn.), 18(2), 153-158.
- Marin, J.M., Carrizo, S.J., Vicente, E., & Agusti, A.G. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* (London, England), 365(9464), 1046-1053.
- McEvoy, R.D., Antic, N.A., Heeley, E., Luo, Y., Ou, Q., Zhang, X., Mediano, O., Chen, R., Drager, L.F., Liu, Z., Chen, G., Du, B., McArdle, N., Mukherjee, S., Tripathi, M., Billot, L., Li, Q., Lorenzi-Filho, G., Barbe, F., Redline, S., ... SAVE Investigators and Coordinators (2016). CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *The New England journal of medicine*, 375(10), 919-931.
- McEvoy, R.D., Antic, N.A., Heeley, E., Luo, Y., Ou, Q., Zhang, X., Mediano, O., Chen, R., Drager, L.F., Liu, Z., Chen, G., Du, B., McArdle, N., Mukherjee, S., Tripathi, M., Billot, L., Li, Q., Lorenzi-Filho, G., Barbe, F., Redline, S. *et al.* SAVE Investigators and Coordinators (2016). CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *The New England journal of medicine*, 375(10), 919-931.
- Somers, V., Arzt, M., Bradley, T.D., Randerath, W., Tamisier, R., & Won, C. (2018). Servo-Ventilation Therapy for Sleep-Disordered Breathing. *Chest*, 153(6), 1501-1502.
- Wolk, R., Kara, T., & Somers, V.K. (2003). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*, 108 (1), 9-12.
- Wolk, R., Shamsuzzaman, A.S., & Somers, V.K. (2003). Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979), 42(6), 1067-1074.

Yu, J., Zhou, Z., McEvoy, R.D., Anderson, C.S., Rodgers, A., Perkovic, V., & Neal, B. (2017). Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 318(2), 156–166.

LE APNEE NOTTURNE E L'ONCOLOGIA

Paolo Marchetti, Andrea Botticelli*

Abstract: La sindrome delle apnee ostruttive del sonno, sulla base dei risultati degli studi attuali, sembra non costituire la causa dell'insorgenza di neoplasia ma sembra rappresentare un fattore prognostico negativo nei pazienti affetti da neoplasie solide, aggravando le condizioni cliniche e le funzionalità vitali, con una riduzione significativa della sopravvivenza. Sono evidenti in letteratura dati in cui è presente un'associazione tra OSAS e l'insorgenza di neoplasie solide. A tal proposito diversi pazienti affetti da OSAS condividono i medesimi fattori di rischio con il cancro del colon-retto come ad esempio l'obesità. Inoltre alcune ricerche hanno mostrato che l'OSAS potrebbe indurre la disbiosi del microbiota intestinale e attivare la via metabolica che potrebbe stimolare una risposta infiammatoria sistemica. Questa condizione potrebbe indurre nei pazienti affetti da OSAS una maggiore proliferazione di agenti patogeni o promuovere meccanismi infiamma-

* Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza – Università di Roma, Policlinico Umberto I.

tori cronici alla base del processo di carcinogenesi. Un'ulteriore patologia neoplastica che presenta un'associazione con l'OSAS è il tumore del polmone. Diversi studi suggeriscono la presenza di una condizione di ipossia interstiziale polmonare causata da OSAS, che predispone all'insorgenza della neoplasia.

Keywords: OSAS; neoplasie; carcinogenesi, tumore del colon retto, tumore del polmone, microbiota intestinale.

1. Epidemiologia e fisiopatologia dell'OSAS

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS), molto diffusa nella società moderna, è una sorta di disturbo respiratorio del sonno, con ripetuti collassi parziali o completi delle vie aeree superiori, ipossia intermittente (IH) e discontinuità del sonno (Lévy *et al.*, 2011). Negli ultimi due decenni, l'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è stata identificata come una condizione clinica che colpisce almeno il 2–4% della popolazione adulta (Punjabi, 2008). Il collasso delle vie aeree superiori, che si verifica durante il sonno, avviene mediante un meccanismo patogenetico non ancora pienamente compreso. Alcune ipotesi che sono state formulate sono rappresentate dalla neuropatia faringea, l'obesità e anomalo rapporto anatomico di alcune strutture muscolari cranio-facciali. L'OSAS è associata ad una significativa ed eccessiva sonnolenza diurna e deficit cognitivo, nonché a marcate morbilità cardiovascolari e metaboliche, portando ad un aumento significativo della mortalità. L'attivazione nervosa simpatica, lo stress ossidativo e l'infiammazione sistemica sono con notevole probabilità associati all'apnea ostruttiva del sonno e all'ipossia intermittente. A

tal proposito sono presenti dei dati convincenti sull'associazione tra ipertensione arteriosa, aritmie, ictus, malattie coronarica, aumento della mortalità cardiovascolare e OSAS.

Resta da stabilire se il trattamento dell'apnea del sonno consenta di ridurre o limitare le complicanze croniche cardiovascolari e metaboliche che si verificano nei pazienti affetti da OSAS. Infatti, sono attualmente in corso studi randomizzati con un ampio campione di pazienti che consentiranno di stabilire una logica per il trattamento dei pazienti, tenendo conto dell'età, del sesso e delle comorbilità. Inoltre, negli ultimi anni sono state studiate più attivamente condizioni morbose specifiche, come l'apnea del sonno centrale (CSA) associata all'insufficienza ventricolare sinistra e alla sindrome da ipoventilazione dell'obesità, nel tentativo di comprendere in maniera più accurata i meccanismi fisiopatologici e conseguentemente stabilire un adeguato trattamento terapeutico.

2. OSAS e comorbilità internistiche

L'OSAS potrebbe causare alterazioni multiorganiche ed è considerato un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e malattie metaboliche (Hung *et al.*, 1990; Jean-Louis *et al.*, 2008; Durgan *et al.*, 2012).

In particolare la National Commission on Sleep Disorders Research ha stimato che l'apnea del sonno è probabilmente responsabile di 38.000 decessi all'anno nei pazienti cardiovascolari. Infatti l'OSAS aumenta il rischio di insufficienza cardiaca del 140%, il rischio di ictus del 60% e il rischio di malattie coronarie del 30%.

I primi studi che hanno tentato di identificare delle associazioni tra OSAS e malattie cardiovascolari sono stati valutati non attendibili, a causa dell'esiguo numero di pazienti arruolati e dell'elevata presenza di fattori confondenti. Inoltre è stato evidenziato come l'apnea ostruttiva del sonno e le malattie cardiovascolari hanno fattori di rischio comuni tra cui età, sesso, razza /etnia e obesità, che potrebbe inficiare i risultati dei suddetti studi. Studi epidemiologici su larga scala più recenti hanno confermato le associazioni tra apnea ostruttiva del sonno e malattie cardiovascolari, e nello specifico, in uno di questi studi, l'apnea del sonno ha aumentato significativamente il rischio di ictus o morte (HR = 1,97; IC_{95%} 1,12– 3,48) indipendentemente da altri fattori di rischio (età, sesso, razza, fumo, consumo di alcol, massa corporea presenza o assenza di diabete mellito, dislipidemia, fibrillazione atriale e ipertensione).

Altri studi hanno indagato il ruolo dell'OSAS in pazienti che non presentavano altre comorbidità internistiche al fine di escludere l'influenza dei fattori confondenti. Tali studi hanno dimostrato che i pazienti con apnea del sonno erano caratterizzati, rispetto ai pazienti sani, da una maggiore attività del sistema nervoso simpatico sia durante la veglia che durante il sonno. Di conseguenza, durante gli eventi di apnea, i livelli di ossigeno sono diminuiti e i livelli di anidride carbonica aumentano in modo smisurato, meccanismo che tende ad attivare il sistema nervoso simpatico. Questo stato di iperattività simpatica stimola la costrizione dei vasi sanguigni, con conseguente aumento della pressione sanguigna fino a valori pari a 250/150 mm Hg.

Uno dei più grandi studi epidemiologici condotti fino ad oggi, lo Sleep Heart Health Study ha arruolato 6.424 pazienti che sono stati sottoposti alla polisonnografia a domi-

cilio, con lo scopo di valutare la probabilità dell'aumento del rischio di malattie coronariche, insufficienza cardiaca congestizia e ictus tra i pazienti con grave apnea del sonno. I risultati dello studio hanno evidenziato che gli individui con apnea ostruttiva del sonno avevano una probabilità di sviluppare una fibrillazione atriale di 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Questi risultati sono stati confermati da uno studio prospettico su pazienti sottoposti a elettrocardioversione per fibrillazione atriale, in cui viene illustrato come la probabilità di sviluppare la fibrillazione atriale tra i pazienti con apnea ostruttiva del sonno era di 2,19 volte superiore rispetto alla popolazione generale. I dati dello studio Sleep Heart Health hanno anche rivelato che le probabilità di malattie coronariche e insorgenza di tachicardia sono stati significativamente maggiori anche tra i pazienti con OSAS.

3. OSAS e neoplasie del colon-retto

Sono evidenti in letteratura dati in cui è presente un'associazione tra OSAS e l'insorgenza di neoplasie solide. A tal proposito diversi pazienti affetti da OSAS condividono i medesimi fattori di rischio con il cancro del colon-retto (CRC) come ad esempio l'obesità, spesso causata da uno stile di vita sedentario. Inoltre, alcuni studi hanno anche dimostrato che l'OSAS potrebbe aumentare il rischio di sviluppare il cancro del colon-retto (Zhang *et al.*, 2013; Brenner *et al.*, 2018).

Un recente studio di caso-controllo ha riportato una significativa associazione tra la breve durata del sonno e un aumento del rischio di adenomi colon-rettali, e quindi di lesioni precancerose che possono evolvere in neoplasie del colon-retto. Questa scoperta ha suggerito un potenziale

ruolo della durata del sonno nella carcinogenesi colon-ret-tale. La durata del sonno breve o lunga potrebbe influire sul rischio di cancro del colon-retto attraverso meccanismi patogenetici legati all'aumento di peso, diabete ed insulino resistenza, ossia tutti potenziali fattori di rischio per il tumore del colon-retto.

In studio condotto su larga scala di uomini e donne di mezza età e pazienti anziani, è stato evidenziato che gli uomini con una lunga durata del sonno (≥ 9 ore al giorno) avevano un rischio significativamente maggiore di sviluppare il cancro del colon-retto rispetto a pazienti con 7 ore di sonno. Nell'analisi di sottogruppi, gli uomini o le donne in sovrappeso o che erano russatori regolari e che hanno riferito di dormire ≥ 9 ore al giorno avevano un rischio di sviluppare un cancro colonrettale da 1.4 a 2 volte superiore circa rispetto ai pazienti in sovrappeso o con 7 ore di sonno al giorno. Queste associazioni erano indipendenti da fattori noti di rischio di cancro colonrettale. Questo studio è stato il primo a segnalare una significativa associazione positiva del cancro del colon-retto con lunga durata del sonno, specialmente tra coloro che sono in sovrappeso o con numero di ore di sonno regolari. Esistono diversi meccanismi potenziali per queste associazioni positive. Infatti gli individui con ≥ 9 ore di sonno dedicano meno tempo all'attività fisica e più tempo allo stile di vita sedentario. La bassa efficienza del sonno e il sonno a onde lente ridotto possono comportare un aumento della secrezione di cortisolo, infiammazione e resistenza all'insulina e possono contribuire allo sviluppo dell'obesità. Inoltre le ore eccessive di sonno comportano il rilascio può di elevati livelli di citochine somnogeniche, come l'interleuchina-1 (IL-1) e il tumour necrosis factor (TNF- α), che può avere effet-

ti pro-infiammatori diretti sulla carcinogenesi. Pertanto, un'associazione tra sonno prolungato e cancro del colon-retto potrebbe comportare un maggior rilascio di citochine pro-infiammatorie con quadri di flogosi cronica e conseguente maggior rischio di insorgenza di neoplasie solide gastro-intestinali. Un interessante dato emerso da questo studio è stata la combinazione evidente tra sonno prolungato e pazienti russatori regolari. Il russare è un sintomo cardine dell'apnea del sonno ed è stato attribuito a ricorrenti episodi di interruzione del sonno e ipossiemia intermittente. L'interruzione del sonno può ridurre la qualità del sonno ed aumentare la sonnolenza. L'ipossiemia intermittente è stata indagata nei modelli animali e si è notato come possa promuovere la crescita tumorale, verosimilmente attraverso il rilascio di mediatori proangiogenici con conseguente proliferazione cellulare. È stato anche evidenziato come vi sia un aumento dell'insorgenza dei polipi del colon-retto in pazienti con diagnosi medica accertata di apnea del sonno. Altre evidenze scientifiche dimostrano come, in pazienti sottoposti a screening tramite colonscopia di routine, gli individui che segnalano < 6 ore a notte, rispetto agli individui che dormono ≥ 7 ore a notte, hanno avuto un aumento del 47% del rischio di sviluppare adenomi.

Per quanto concerne i meccanismi eziopatogenetici della carcinogenesi nel tumore del colon, l'ipossia intermittente (IH) sembra rappresentare la caratteristica chiave dell'OSAS, e potrebbe indurre una severa compromissione a livello di diversi organi. La condizione continua di ipossia potrebbe promuovere la proliferazione e l'invasione delle cellule tumorali del colon (Li *et al.*, 2017; Nagaraju *et al.*, 2015) tuttavia il meccanismo patogenetico attraverso il quale l'IH possa indurre la cancerogenesi non è del tutto chiaro e necessita di

ulteriori studi. Oltre all'effetto ipossico diretto, IH potrebbe utilizzare un'altra via metabolica, ossia l'attivazione del fattore indotto dall'ipossia (HIF) e del fattore NF- κ B, promuovendo il rilascio del fattore infiammatorio (Ryan *et al.*, 2005), come IL-6 e TNF- α . Livelli elevati di IL-6 (Yokoe *et al.*, 2003) e TNF- α (Kataoka *et al.*, 2004) sono stati osservati nei pazienti affetti da OSAS, i quali possono esercitare effetti sulle cellule epiteliali intestinali e indurre l'infiammazione e la cancerogenesi a livello del colon.

4. OSAS e microbiota intestinale

Inoltre alcune ricerche hanno dimostrato che l'OSAS potrebbe indurre la disbiosi del microbiota intestinale e la conseguente via metabolica che viene attivata potrebbe stimolare una risposta infiammatoria sistemica (Ko *et al.*, 2019; Poroyko *et al.*, 2016). Quindi, potremmo presumere che la disbiosi relativa al microbiota intestinale nei pazienti affetti da OSAS possa comportare una maggiore proliferazione di agenti patogeni o promuovere meccanismi infiammatori cronici che sono alla base del processo di carcinogenesi del CRC. I dati oggi disponibili suggeriscono che IH, tramite la via metabolica STAT3, l'infiammazione cronica e la disbiosi intestinale, potrebbe rappresentare un meccanismo patogenetico rilevante della carcinogenesi CRC correlata (Gao *et al.*, 2020).

5. OSAS e neoplasie del polmone

Un'ulteriore patologia neoplastica che presenta un'associazione con l'OSAS è il tumore del polmone (Pérez-Warnisher *et al.*, 2019; Cabezas *et al.*, 2019). Diversi studi suggeriscono

anche una maggiore incidenza di ipossia a livello interstiziale polmonare causata da sindrome ostruttiva del sonno, che predispone all'insorgenza della neoplasia polmonare (Almendros *et al.*, 2014; Campillo *et al.*, 2017).

La relazione tra neoplasia polmonare e OSAS è stata osservata in uno studio condotto su 43 pazienti, in cui è stata effettuata una stratificazione in base alle categorie di gravità delle OSAS (Li *et al.*, 2017). Nello specifico, 14 pazienti presentavano OSAS lieve, 11 pazienti riportavano OSAS moderato e 18 pazienti erano affetti da OSAS grave. Le dimensioni del tumore e la stadiazione tumorale sono risultati direttamente proporzionali alla categoria di gravità OSAS. I pazienti con cancro ai polmoni che presentavano OSAS grave o moderato avevano una sopravvivenza complessiva inferiore rispetto ai pazienti con OSAS lieve, suggerendo che la gravità dell'OSAS era un fattore di rischio importante per la mortalità in questa categoria di pazienti.

Il danno ossidativo è un importante fattore che contribuisce alla carcinogenesi e ai disturbi ostruttivi nei polmoni. I dati di letteratura oggi disponibili indicano che i processi infiammatori danno luogo a meccanismi ossidativi, che sono alla base della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), del tumore polmonare e della sindrome ostruttiva dell'apnea del sonno (OSAS) (Li *et al.*, 2017). In particolar modo è stato dimostrato come nei pazienti affetti da OSAS, BPCO e tumore polmonare, rispetto alla popolazione sana, i livelli ematici di malondialdeide e coenzima Q10 erano significativamente più elevati. Di conseguenza questi biomarcatori, che vengono prodotti in risposta allo stress ossidativo, potrebbero indicare la presenza di un grave danno ossidativo nelle malattie croniche respiratorie (Sunnetcioglu *et al.*, 2016).

Un altro aspetto interessante è stato evidenziato da alcuni studi, che hanno sottolineato come il fattore di necrosi tumorale inducente l'apoptosi (TWEAK), rilasciato durante gli episodi di sindrome ostruttiva dell'apnea da sonno, eserciti molteplici funzioni biologiche tra cui proliferazione, differenziazione, infiammazione, riparazione dei tessuti, apoptosi e angiogenesi (Hu *et al.*, 2017). In aggiunta è stato dimostrato come TWEAK sia coinvolto nello sviluppo di diversi tipi di neoplasie solide, come carcinoma a cellule squamose (SCC), cancro ovarico sieroso di alto grado, cancro del colon-retto, adenocarcinoma del pancreas, glioblastoma, tumore del polmone non a piccole cellule, epatocarcinoma, melanoma e adenocarcinoma prostatico (Cherry *et al.*, 2015).

In passato è stato anche rilevato come l'associazione tra le OSAS e la sindrome metabolica, potrebbe rivestire un ruolo eziopatogenetico non trascurabile nell'insorgenza di alcune neoplasie solide (Braun *et al.*, 2011; Cowey, 2006; Nieto, 2012).

Un altro studio rilevante, effettuata su un ampio campione di pazienti ha dimostrato in maniera preponderante un aumento dell'incidenza del cancro tra i pazienti OSAS (Campos-Rodriguez *et al.*, 2013). In questo studio sono stati utilizzati come parametri della gravità dell'OSAS sia la percentuale di notte trascorsa con saturazione di ossigeno inferiore al 90% (Tsat90) che l'indice Apnea Hypopnea (AHI). Circa due terzi dei pazienti sono stati sottoposti a poligrafia respiratoria convalidata mentre il resto è stato valutato tramite polisonnografia (PSG). I pazienti con parametri di gravità di OSAS più marcati presentavano anche una maggiore incidenza di neoplasie solida.

Un'ipotesi scientifica che possa identificare una connessione tra OSAS ed elevata incidenza di neoplasia è che la

condizione di ipossia attivi la via metabolica di segnalazione del fattore ipossico inducibile (HIF). La via HIF è infatti nota per promuovere la carcinogenesi, la progressione tumorale e l'angiogenesi, utilizzando la via del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) (Brahimi-Horn *et al.*, 2006). Inoltre, studi in vitro suggeriscono che l'ipossia intermittente, condizione più frequente rispetto all'ipossia cronica nei pazienti OSAS, promuove la proliferazione incontrollata cellulare inducendo condizioni patologiche quali la neoformazione vascolare e meccanismi anti-apoptotici (Toffoli *et al.*, 2008).

Un altro dato particolare è stato evidenziato in uno studio in cui, in un sottogruppo di pazienti più giovani (di età inferiore ai 45 anni) che presentavano OSAS grave, l'incidenza di neoplasia era più elevata rispetto ad una popolazione più adulta che non presentava OSAS o che presentava un OSAS con caratteristiche cliniche meno gravi (Brenner *et al.*, 2019).

La sindrome ostruttiva dell'apnea del sonno è stata spesso associata ad elevati marcatori biochimici di infiammazione. Sebbene il meccanismo esatto sia sconosciuto, sia la privazione del sonno che l'ipossiemia sono ritenute importanti fattori causali di questa associazione. In particolare modo YKL-40, sembra essere correlato a varie condizioni infiammatorie tra cui aterosclerosi, diabete, tumore polmonare e asma. Il presente studio mirava a valutare la relazione tra il livello sierico di YKL-40 sembra essere direttamente proporzionale alla presenza di sindrome ostruttiva dell'apnea del sonno e alla gravità delle condizioni cliniche che ne conseguono (Mutlu *et al.*, 2017).

Negli ultimi anni studi in vitro stanno tentando di dimostrare come l'ipossia intermittente e discontinuità del

sonno, due componenti fondamentali dell'OSAS, possono incrementare la proliferazione incontrollata della crescita cellulare e di conseguenza la progressione tumorale (Hakim *et al.*, 2014; Khalyfa *et al.*, 2016).

6. Conclusioni

In conclusione possiamo affermare come la sindrome ostruttiva dell'apnea da sonno, sulla base dei risultati degli studi attuali, non costituisca la causa dell'insorgenza di neoplasia. Tuttavia l'OSAS sembra rappresentare un fattore prognostico negativo nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari, obesità e pazienti affetti da neoplasie solide, aggravando le condizioni cliniche e le funzionalità vitali, con una riduzione significativa della sopravvivenza soprattutto nei pazienti affetti da tumore del polmonare.

Riferimenti bibliografici

- Almendros, I., Wang, Y., Becker, L., Lennon, F.E., Zheng, J., Coats, B.R., Schoenfelt, K.S., Carreras, A., Hakim, F., Zhang, S.X., Faré, R., Gozal, D. (2014). Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 189, 5, 593–601.
- Brahimi-Horn, C., Pouyssegur, J. (2006). The role of the hypoxia-inducible factor in tumor metabolism growth and invasion. *Bull Cancer*, 93, 8, E73–80.
- Braun, S., Bitton-Worms, K., LeRoith, D. (2011). The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci*, 7, 7, 1003–1015.
- Brenner, R., Kivity, S., Peker, M., Reinhorn, D., Keinan-Boker, L., Silverman, B., Liphitz, I., Kolitz, T., Levy, C., Shlomi, D., Pillar,

- G., Peled, N. (2019). Increased Risk for Cancer in Young Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea. *Respiration*, 97, 1, 15–23.
- Cabezas, E., Pérez–Warnisher, M.T., Troncoso, M.F., Gómez, T., Melchor, R., Pinillos, E.J., El Hachem, A., Gotera, C., Rodríguez, P., Mahillo Fernández, I., Martínez–García, M.Á., González–Mangado, Peces–Barba, G., Seijo, L.M. (2019). Sleep Disordered Breathing Is Highly Prevalent in Patients with Lung Cancer: Results of the Sleep Apnea in Lung Cancer Study. *Respiration*, 97, 2, 119–124.
- Campillo, N., Torres, M., Vilaseca, A., Nonaka, P.N., Gozal, D., Roca–Ferrer, J., Picado, C., Montserrat, J.M., Farré, R., Navajas, D., Almendros, I. (2017). Role of Cyclooxygenase–2 on Intermittent Hypoxia–Induced Lung Tumor Malignancy in a Mouse Model of Sleep Apnea. *Sci Rep*, 7, 44693.
- Campos–Rodríguez, F., Martínez–García, M.A., Martínez, M., Duran–Cantolla, J., Pena Mde, L., Masdeu, M.J., Gonzalez, M., Campo, F.D., Gallego, I., Marin, J.M., Barbe, F., Montserrat, J.M., Farre, R. (2013). Spagnolo Sleep N: Associazione tra apnea ostruttiva del sonno e incidenza del cancro in una grande coorte spagnola multicentrica. *Am J Respir Crit Care Med*, 187, 99–105.
- Cherry, E.M., Lee, D.W., Jung, J.U., Sitcheran, R. (2015). Tumor necrosis factor–like weak inducer of apoptosis (TWEAK) promotes glioma cell invasion through induction of NF–κB–inducing kinase (NIK) and noncanonical NF–κB signaling. *Mol Cancer*, 14, 1, 9.
- Cowey, S., Hardy, R.W. (2006). The metabolic syndrome: A high–risk state for cancer? *Am J Pathol*, 169, 5, 1505–1522.
- Durgan, D.J., Bryan, R.M. (2012). Cerebrovascular consequences of obstructive sleep apnea. *J Am Heart Assoc*, 1, 4, e000091 10.
- Gao, J., Cao, H., Zhang, Q., Wang, B. (2020). *The effect of intermittent hypoxia and fecal microbiota of OSAS on genes associated with colorectal cancer*. Sleep Breath. Epub ahead of print. PMID: 33029691.
- Hakim, F., Wang, Y., Zhang, S.X., Zheng, J., Yolcu, E.S., Carreras, A., Khalyfa, A., Shirwan, H., Almendros, I., Gozal, D. (2014). Frag-

- mented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer Res*, 74, 1329–1937.
- Hu, G., Zeng, W., Xia, Y. (2017). TWEAK/Fn14 signaling in tumors. *Tumour Biol*, 39, 6, 1010428317714624.
- Hung, J., Whitford, E.G., Parsons, R.W., Hillman, D.R. (1990). Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*, 336, 8710, 261–264.
- Jean-Louis, G., Zizi, F., Clark, L.T., Brown, C.D., McFarlane, S.I. (2008). Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med*, 4, 3, 261–272.
- Kataoka, T., Enomoto, F., Kim, R., Yokoi, H., Fujimori, M., Sakai, Y., Ando, I., Ichikawa, G., Ikeda, K. (2004). The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome on the plasma TNF- α levels. *Tohoku J Exp Med*, 204, 4, 267–272.
- Khalyfa, A., Almendros, I., Gileles-Hillel, A., Akbarpour, M., Trzepizur, W., Mokhlesi, B., Huang, L., Andrade, J., Farre, R., Gozal, D. (2016). Circulating exosomes potentiate tumor malignant properties in a mouse model of chronic sleep fragmentation. *Oncotarget*, 7, 54676–54690.
- Ko, C.Y., Liu, Q.Q., Su, H.Z., Zhang, H.P., Fan, J.M., Yang, J.H., Hu, A.K., Liu, Y.Q., Chou, D., Zeng, Y.M. (2019). Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities. *Clin Sci (London)*, 133, 7, 905–917.
- Lévy, P., Tamisier, R., Minville, C., Launois, S., Pépin, J.L. (2011). Sleep apnoea syndrome in 2011: current concepts and future directions. *Eur Respir Rev*, 20, 121, 134–146.
- Li, H., Rokavec, M., Jiang, L., Horst, D., Hermeking, H. (2017). Antagonistic Effects of p53 and HIF1A on microRNA-34a Regulation of PPP1R1 and STAT3 and Hypoxia-induced Epithelial to

- Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer Cells. *Gastroenterology*, 153, 2, 505–520.
- Li, L., Lu, J., Xue, W., Wang, L., Zhai, Y., Fan, Z., Wu, G., Fan, F., Li, J., Zhang, C., Zhang, Y., Zhao, J. (2017). Target of obstructive sleep apnea syndrome merge lung cancer: based on big data platform. *Oncotarget*, 8, 13, 21567–21578.
- Mutlu, L.C., Tülübaş, F., Alp, R., Kaplan, G., Yildiz, Z.D., Gürel, A. (2017). Serum YKL-40 level is correlated with apnea hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21, 18, 4161–4166.
- Nagaraju, G.P., Bramhachari, P.V., Raghu, G., El-Rayes, B.F. (2015). Hypoxia inducible factor-1 α : Its role in colorectal carcinogenesis and metastasis. *Cancer Lett*, 366, 1, 11–18.
- Nieto, F.J., Peppard, P.E., Young, T., Finn, L., Hla, K.M., Farre, R. (2012). Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 186, 190–194.
- Pérez-Warnisher, M.T., Cabezas, E., Troncoso, M.F., Gómez, T., Melchor, R., Pinillos, E.J., El Hachem, A., Gotera, C., Rodriguez, P., Mahillo, I., González-Mangado, N., Peces-Barba, G., Seijo, L.M. (2019). Sleep disordered breathing and nocturnal hypoxemia are very prevalent in a lung cancer screening population and may condition lung cancer screening findings: results of the prospective Sleep Apnea In Lung Cancer Screening (SAILS) study. *Sleep Med*, 54, 181–186.
- Poroyko, V.A., Carreras, A., Khalyfa, A., Khalyfa, A.A., Leone, V., Peris, E., Almendros, I., Gileles-Hillel, A., Qiao, Z., Hubert, N., Farré, R., Chang, E.B., Gozal, D. (2016). Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Sci Rep*, 6, 35405.
- Punjabi, N.M. (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5, 2, 136–143.

- Ryan, S., Taylor, C.T., McNicholas, W.T. (2005). Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*, 112, 17, 2660–2667.
- Sunnecioglu, A., Alp, H.H., Sertogullarindan, B., Balaharoglu, R., Gunbatar, H. (2016). Evaluation of Oxidative Damage and Antioxidant Mechanisms in COPD, Lung Cancer, and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respir Care*, 61, 2, 205–211.
- Toffoli, S., Michiels, C. (2008). Intermittent hypoxia is a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours. *FEBS J*, 275, 12, 2991–3002.
- Yokoe, T., Minoguchi, K., Matsuo, H., Oda, N., Minoguchi, H., Yoshino, G., Hirano, T., Adachi, M. (2003). Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*, 107, 8, 1129–1134.
- Zhang, X., Giovannucci, E.L., Wu, K., Gao, X., Hu, F., Ogino, S., Schernhammer, E.S., Fuchs, C.S., Redline, S., Willett, W.C., Ma, J. (2013). Associations of self-reported sleep duration and snoring with colorectal cancer risk in men and women. *Sleep*, 36, 5, 681–686.

OSAS: ALTERAZIONI INFIAMMATORIE, FUNZIONALI, METABOLICHE E CARDIOVASCOLARI

Rosario Statello^{*}, Chiara Maccari,
Roberta Andreoli^{**}, Michele Miragoli^{***}

Abstract: La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA) è stata da tempo proposta come fattore di rischio indipendente per tutte le cause di mortalità. A questo proposito, evidenze cliniche ed epidemiologiche supportano l'esistenza di un legame tra OSA e malattie cardiovascolari. Questa relazione multifattoriale sembra essere mediata da meccanismi di tipo meccanico, infiammatorio e neurovegetativo. Data l'elevata frequenza di queste comorbidità, la valutazione degli effetti delle terapie per il

^{*} Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma.

^{**} Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; Centro di Eccellenza per la Ricerca Tossicologica (CERT), Università degli Studi di Parma.

^{***} Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; Humanitas Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS, Rozzano; Centro di Eccellenza per la Ricerca Tossicologica (CERT), Università degli Studi di Parma.

trattamento dell'OSA sulla funzione cardiovascolare può fornire nuove informazioni prognostiche utili a una migliore gestione di questa condizione patologica. Allo stesso modo, la scoperta e la validazione di marker diagnostici, capaci di indicare o prevedere la co-occorrenza di OSA e disturbi cardiovascolari, potrebbe guidare la scelta e/o l'adeguamento tempestivo delle opzioni terapeutiche disponibili. In questo contesto, lo stress ossidativo gioca un ruolo di primo piano. Infatti, lo studio dei prodotti del danno ossidativo a lipidi, proteine e acidi nucleici, così come di parametri cardiovascolari, risulta necessario per esplorare le comorbidità cardiovascolari in pazienti OSA. In questo contributo vengono delineate le principali caratteristiche delle comorbidità cardiovascolari e viene discusso il ruolo dello stress ossidativo, sottolineando l'utilità diagnostica e prognostica di possibili marker ossidativi in tale contesto.

Keywords: apnee ostruttive del sonno; comorbidità cardiovascolare; stress ossidativo; aritmia; CPAP; biomarcatori.

1. Introduzione

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è una condizione cronica molto comune caratterizzata da ostruzioni ricorrenti delle vie aeree superiori, con conseguente desaturazione dell'ossigeno e frammentazione del sonno (Heatley *et al.*, 2013). Sebbene questa sindrome possa essere facilmente gestita, può influire negativamente sulla qualità della vita del paziente (WHO, 2007). L'OSA è infatti associata ad alterazioni neuro-comportamentali (Idiaquez *et al.*, 2014)

e molteplici comorbidità che vanno dai disturbi cardiovascolari a quelli metabolici. In particolare, è ben noto che l'OSA è altamente prevalente nei pazienti cardiopatici e ipertesi (Floras, 2018). D'altra parte, diverse indagini epidemiologiche hanno indicato che i soggetti con OSA presentano un maggior rischio di sviluppare disfunzioni cardiovascolari. Ad esempio, in un ampio studio trasversale l'indice di apnea-ipopnea (Apnea hypopnea index, AHI) risultava essere linearmente associato all'aumento della pressione sanguigna sistolica e diastolica in soggetti adulti di mezza età ed anziani. Specificatamente, questa associazione persisteva anche dopo aver controllato l'effetto di potenziali variabili confondenti come ad esempio, l'indice di massa corporea (Nieto *et al.*, 2000). È stata anche segnalata un'elevata prevalenza di OSA sia in pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta sia in quelli scompensati con frazione di eiezione preservata (Herrscher *et al.*, 2011). Complessivamente, anche se molte prove suggeriscono una relazione bidirezionale tra OSA e disfunzioni cardiovascolari, i meccanismi fisiopatologici sottostanti non sono ancora del tutto chiari. Si ritiene che meccanismi diversi prendano parte a una patogenesi multifattoriale che coinvolge disfunzioni neurovegetative, endoteliali, infiammatorie e metaboliche (McNicholas *et al.*, 2007). In questo contesto, la generazione di specie reattive dell'ossigeno (Reactive oxygen species, ROS), strettamente correlata all'infiammazione e principalmente dovuta alla ricorrente successione di eventi ipossici e di riossigenazione (Eisele *et al.*, 2015), ha attirato una crescente attenzione come importante fattore contribuente alle comorbidità OSA (Fiedorczuk *et al.*, 2020). In particolare, l'identificazione di nuovi marker precoci di danno ossidativo potrebbe essere

utile per indirizzare la diagnosi e/o la prognosi (Ho *et al.*, 2013) in pazienti con OSA e disfunzioni cardiovascolari. In questa tipologia di pazienti, OSA produce stress ossidativo i cui relativi danni colpiscono macromolecole come lipidi, proteine e acidi nucleici. Al fine d'investigare i processi patologici dell'OSA e la relazione tra stress ossidativo e la progressione patologica cardiovascolare, è necessario focalizzarsi su specifici biomarker per ogni tipo di macromolecole coinvolte nel danno ossidativo.

2. OSA e disturbi cardiovascolari

L'OSA rappresenta un riconosciuto fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione sistemica e lo stesso è stato proposto per molte altre malattie cardiovascolari (Gonzaga *et al.*, 2015). Questo disturbo respiratorio correlato al sonno porta, infatti, a cambiamenti meccanici, infiammatori e autonomici, che possono avere effetti potenzialmente gravi, a lungo termine, su cuore, circolazione e metabolismo. In particolare, gli eventi di apnea accentuano la pressione intratoracica negativa che, a sua volta, porta ad un aumento del postcarico ventricolare sinistro e del precarico ventricolare destro. In aggiunta, il postcarico del ventricolo destro aumenta anche in risposta all'ipertensione polmonare dovuta ad ipossia (Kasai e Bradley, 2011). Nel complesso, quindi, questi cambiamenti possono indurre rimodellamento cardiaco, ipertrofia e fibrosi, aumentando il rischio di aritmogenesi. Inoltre, durante le apnee, il ridotto apporto di ossigeno attraverso le arterie coronarie non soddisfa l'aumentata domanda relativa a un maggiore sforzo cardiaco (Floras, 2018). Pertanto, il tessuto cardiaco diventa più incline al rimodellamento tissutale, caratterizzato da

fibrosi, necrosi e ischemia, il quale potrebbe avviare blocchi della conduzione elettrica e aritmie ventricolari. Disfunzioni endoteliali vascolari si verificano comunemente nei pazienti con OSA, contribuendo all'ipertensione sistemica e allo sviluppo di insufficienza cardiaca (Lavie, 2012). Allo stesso modo, anche i cambiamenti autonomici indotti da OSA sembrano giocare un ruolo fondamentale in questo contesto. La desaturazione dell'ossigeno e l'ipercapnia inducono normalmente una risposta chemocettiva e, quindi, attivazione simpatica. Tuttavia, la risposta barocettiva al calo della pressione sanguigna e la mancanza di afferenze dai recettori di stiramento polmonare rendono l'attività simpatica esagerata in seguito a ripetuti episodi di apnea (Abboud e Kumar, 2014). Inoltre, un eccessivo tono simpatico persiste durante la veglia determinando un controllo autonomico cardiaco alterato, come suggerito dagli studi sulla variabilità della frequenza cardiaca (Heart Rate Variability, HRV) nei pazienti con OSA. Ad esempio, l'analisi longitudinale di registrazioni elettrocardiografiche Holter di 24 ore ha rivelato una HRV ridotta, nonché una relativa predominanza simpatica, nei pazienti adulti con OSA (Urbanik *et al.*, 2019). Ciò è in accordo con i cambiamenti di spessore e/o volume della corteccia cingolata, dell'insula e del talamo che sono stati osservati in soggetti con OSA moderata e grave, rivelando un impatto a lungo termine delle apnee notturna su strutture chiave del network autonomico centrale (Taylor *et al.*, 2018). In generale, l'associazione tra OSA e disfunzioni cardiovascolari è quindi ampiamente riconosciuta e sembra avere una base multifattoriale. Di conseguenza, gli effetti delle terapie OSA attualmente disponibili (ad esempio, pressione positiva continua delle vie aeree (continuous positive airway pressure, CPAP),

dispositivo di avanzamento mandibolare, ecc.) sulla funzionalità cardiaca e circolazione assumono un'importanza cruciale. A questo proposito, la CPAP, come attuale *gold standard*, è il trattamento OSA più valutato. Ad esempio, Abe *et al.* hanno mostrato che fibrillazione atriale, bradicardia e pause sinusali predominavano in un'ampia coorte di pazienti giapponesi con OSA e che la CPAP riduceva significativamente l'occorrenza di questi eventi aritmici durante il sonno (Abe *et al.*, 2010). Allo stesso modo, è stata segnalata un'alta prevalenza di OSA in pazienti statunitensi con fibrillazione atriale e la CPAP è risultata efficace nel ridurre la progressione avversa di questa condizione aritmica (Holmqvist *et al.*, 2015). In particolare, la CPAP riduce il sovraccarico volumetrico cardiaco, contribuendo a invertire il rimodellamento aritmogeno e normalizzare il tempo di conduzione atriale (Müller *et al.*, 2016). Al contrario, uno studio recente suggerisce che la CPAP non influenza la ricorrenza della fibrillazione atriale in pazienti con OSA sottoposti a cardioversione elettrica (Caples *et al.*, 2019). È comunque stato riportato che, nei pazienti con scompenso cardiaco ed OSA, la CPAP sembra migliorare la disfunzione autonoma cardiaca (Hall *et al.*, 2014), riducendo la pressione sistolica diurna e la frequenza cardiaca (Usui *et al.*, 2005). Ciò è coerente con un aumento diurno dell'HRV mediata dall'attività vagale, osservato in questa popolazione clinica dopo CPAP (Gilman *et al.*, 2008). Inoltre, una recente meta-analisi ha suggerito che la CPAP può indurre effetti cardiaci ed emodinamici benefici migliorando il tono parasimpatico nei pazienti con OSA anche durante il sonno (Guo *et al.*, 2018). Va comunque notato che alcuni autori sconsigliano l'uso di dispositivi di pressione positiva delle vie aeree nei pazienti cardiopatici

con apnee notturne. Ad esempio, un ampio studio ha dimostrato che la servoventilazione adattiva risulta associata ad un aumento della mortalità cardiovascolare in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ridotta presentanti apnee notturne centrali (Cowie *et al.*, 2015). Tuttavia, questo risultato non può essere direttamente esteso a pazienti con OSA trattati con CPAP. In sintesi, molte prove suggeriscono potenziali effetti cardioprotettivi della CPAP. Ciononostante, sono necessari ulteriori studi longitudinali che, monitorando un'ampia coorte di pazienti per un periodo prolungato, potranno delineare definitivamente gli effetti di trattamenti OSA su molteplici caratteristiche della funzione cardiovascolare.

3. OSA e stress ossidativo

Lo stress ossidativo è definito come uno squilibrio tra la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e le capacità antiossidanti e risulta essere un importante fattore di variabilità nelle condizioni patologiche umane. Ciò avviene nelle cellule e nei tessuti dove la concentrazione di ossigeno radicalico che si è formato eccede le capacità riparative ed antiossidanti. L'OSA è strettamente collegata allo stress ossidativo e tale relazione è frequentemente accompagnata da infiammazione e disfunzioni metaboliche come la dislipidemia e l'obesità (Sunnetcioglu *et al.*, 2005).

I meccanismi suggeriti per spiegare l'associazione tra OSA e malattie cardiovascolari sono diversi e probabilmente interconnessi. Durante gli episodi di apnea, l'ipossia intermittente determina un incremento dello stress ossidativo che può essere connesso alla rimodulazione cardiaca, che porta ad una alterazione cardiaca dovuta alla variazione

della concentrazione d'ossigeno (Ho *et al.*, 2013). Nonostante i radicali liberi siano essenziali per il controllo dell'omeostasi cellulare, è noto anche che giocano un ruolo negativo sulla vitalità dei tessuti, agendo in particolare sulle membrane cellulari, proteine e acidi nucleici con differenti meccanismi d'azione (Passali *et al.*, 2015).

Le modificazioni dei ROS a carico dei lipidi innescano la perossidazione con la generazione di differenti prodotti (aldeidi, alcani, dieni, isoprostani e colesterolo ossidato). Questi marcatori biologici sono solitamente presenti in condizioni non patologiche in basse concentrazioni, ma i loro livelli si alzano in presenza di ROS o alterazioni di processi fisiopatologici a carico delle membrane cellulari, solitamente associati a severi rimodellamenti cardiaci strutturali e funzionali, dovuti ad ischemie ed aritmie. La Malon-Di-Aldeide (MDA), derivante dalla deteriorazione degli omega 3 e omega 6, è il prodotto di perossidazione lipidica più mutageno, per questa ragione è il biomarker più investigato tra le aldeidi. È stato dimostrato esistere una correlazione positiva tra la concentrazione plasmatica di MDA e il grado di severità della patologia stimato attraverso AHI e indagine polisonnografica (Sayas *et al.*, 2019).

Nel momento in cui lo stress ossidativo agisce sulle proteine, avvengono differenti modificazioni e uno dei biomarcatori più studiati per monitorare questa modificazione è la di-metil-arginina asimmetrica (ADMA). Essa è un inibitore della sintesi di ossido nitrico, ed è, quindi, nota per essere un marker di disfunzioni endoteliali associate a rischio cardio vascolare. L'ADMA è sintetizzata a partire dai residui della metilazione dell'arginina ad opera dell'enzima PRMTs (protein arginine methyltransferases) di tipo I. Il residuo formato è poi rimosso con un enzima ed affidato all'enzima

dimetil arginina di-metil-aminoidrolasi con la produzione di citrulline e di-metil-amina o eliminato nelle urine. Attraverso l'attivazione di PRMTs di tipo II viene, invece, ottenuta la di-metil-arginina simmetrica (SDMA) quantificata principalmente nella matrice urinaria. Sia ADMA che SDMA sono coinvolte nel processo infiammatorio. La concentrazione urinaria di tali marcatori è strettamente correlata con la gravità dello stress ossidativo e quindi sono indici della patogenesi dell'OSA. Diversi studi hanno riportato una correlazione positiva tra i livelli di ADMA e AHI, confermando il coinvolgimento dell'infiammazione endoteliale e dello stress ossidativo nella patogenesi e progressione dell'OSA. Lo studio condotto da Arlouskava e al. ha evidenziato un'associazione tra la severità dell'OSA e le concentrazioni di ADMA/SDMA. In particolare, nei pazienti con OSA si riscontravano delle concentrazioni significativamente più alte di ADMA ($0,51 \pm 0,09 \mu\text{mol/L}$ vs. $0,54 \pm 0,09 \mu\text{mol/L}$) e SDMA ($1,29 \pm 0,33 \mu\text{mol/L}$ vs. $1,37 \pm 0,32 \mu\text{mol/L}$) in confronto alle concentrazioni riscontrate nei pazienti non OSA. Inoltre, attraverso l'analisi con la regressione multivariata, si osserva una correlazione significativa tra elevate livelli di ADMA plasmatica e presenza di BMI maggiore di 40, età superiore ai 43 anni, ipertensione e sesso maschile, però un'alta concentrazione di ADMA, in individui obesi, sembra essere predittiva per la patologia dell'OSA (Arlouskaya *et al.*, 2019).

Altri studi mostrano una differenza significativa tra le concentrazioni di ADMA nel plasma in pazienti con OSA rispetto con i controlli sani ($0,87 \pm 0,07 \mu\text{mol/l}$), ma non è stata trovata nessuna differenza significativa tra i sottogruppi; sottogruppi generati suddividendo i pazienti in soggetti con ($1,17 \pm 0,09 \mu\text{mol/l}$) e senza ($1,27 \pm 0,13 \mu\text{mol/l}$) fattori

di rischio cardiovascolare (Barcelo *et al.*, 2009).

Lo stress ossidativo, inoltre, colpisce anche i nucleotidi del DNA (agendo in particolare sulla Guanina). Questo processo ossidativo è investigato principalmente nel profilo delle escrezioni urinarie, nelle quali troviamo sia il composto tale e quale che la forma ossidata, la 8-idrossiguanina (8-oxo-Gua) e il corrispondente nucleotide 8-idrossi-2-deossiguanosina (8-oxo-dG). Questo ultimo addotto appare essere quello quantitativamente più presente nelle matrici biologiche facilmente accessibili come il sangue o l'urina. La presenza di 8-oxo-dG è correlata al danno al DNA ad opera dei ROS, l'incremento di 8-oxo-dG circolante rappresenta un danno al DNA non riparato, mentre la presenza nelle urine è correlata ad una condizione sana (DNA riparato). Per cui, la presenza in urina di 8-oxo-Gua indica che il danno al DNA è stato riparato attraverso l'azione della glicosidasi mentre la presenza nelle urine di 8-idrossiguanosina (8-oxo-Guo) quantifica un danno a carico dell'RNA (Ying-Ming *et al.*, 2018).

Molti studi hanno riportato una correlazione tra la severità dell'OSA e la quantità di 8-oxo-dG nelle urine dei pazienti. Maniaci *et al.* hanno osservato che esiste una correlazione positiva tra escrezione urinaria di 8-oxo-dG e OSA; inoltre, essi hanno mostrato un significativo incremento nei livelli di malondialdehyde and 8-oxo-dG dei pazienti OSA se si confrontano i dati con i controlli sani (Maniaci *et al.*, 2021). Analogamente, nel 2014, uno studio di Yamauchi *et al.* ha dimostrato una forte correlazione tra 8-oxo-dG e ODI (Oxygen Desaturation Index) suggerendo che il danno ossidativo al DNA è strettamente correlato ai livelli di saturazione e la concentrazione di 8-oxo-dG riflette la frequenza degli episodi. La correlazione può essere spiegata dall'aumento di produzione dei ROS causato dalla rapida

riossigenazione che segue ciascun evento ipossico, gli autori hanno suggerito che la concentrazione di 8-oxo-dG potrebbe fornire importanti indicazioni sulla frequenza degli episodi di apnea (Yamauchi *et al.*, 2005).

4. Conclusioni

L'OSA è stata da tempo proposta come fattore di rischio indipendente per tutte le cause di mortalità. (Marshall *et al.*, 2008). In particolare, molti studi hanno evidenziato la forte relazione tra OSA e disfunzioni cardiovascolari. Tra i diversi meccanismi proposti per mediare questa associazione, lo stress ossidativo ha ricevuto una crescente attenzione. È, infatti, stato ipotizzato che prodotti e metaboliti derivanti dal danno ossidativo possano rappresentare marker ideali delle comorbidità OSA. Alla luce di queste considerazioni, l'implementazione di approcci integrativi e lo sviluppo di algoritmi predittivi tramite intelligenza artificiale porterà, auspicabilmente nei prossimi anni, a notevoli miglioramenti in questo campo.

Riferimenti bibliografici

- Abboud, F., & Kumar, R. (2014). Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *The Journal of clinical investigation*, 124(4), 1454–1457.
- Abe, H., Takahashi, M., Yaegashi, H., Eda, S., Tsunemoto, H., Kamikozawa, M., Koyama, J., Yamazaki, K., & Ikeda, U. (2010). Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart and vessels*, 25(1), 63–69.
- Arlouskaya, Y., Sawicka, A., Głowala, M., Giebułtowicz, J., Korytowska, N., Tałałaj, M., Nowicka, G., & Wrzosek, M. (2019). Asymmetric Di-

- methylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA) Concentrations in Patients with Obesity and the Risk of Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Journal of clinical medicine*, 8(6), 897.
- Barceló, A., de la Peña, M., Ayllón, O., Vega–Agapito, M.V., Piérola, J., Pérez, G., González, C., Alonso, A., & Agustí, A.G. (2009). Increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine and soluble CD40 ligand in patients with sleep apnea. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 77(1), 85–90.
- Caples, S.M., Mansukhani, M.P., Friedman, P.A., & Somers, V.K. (2019). The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: A randomized controlled trial. *International journal of cardiology*, 278, 133–136.
- Cowie, M.R., Woehrle, H., Wegscheider, K., Angermann, C., d’Ortho, M.P., Erdmann, E., Levy, P., Simonds, A.K., Somers, V.K., Zannad, F., & Teschler, H. (2015). Adaptive Servo–Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine*, 373(12), 1095–1105.
- Eisele, H.J., Markart, P., & Schulz, R. (2015). Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015, 608438.
- Fiedorczyk, P., Stróżyński, A., & Olszewska, E. (2020). Is the Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Associated With Cardiovascular Complications? – Systematic Review. *Journal of clinical medicine*, 9(11), 3734.
- Floras, J.S. (2018). Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An Enigmatic Risk Factor. *Circulation Research*, 122(12), 1741–1764.
- Gilman, M.P., Floras, J.S., Usui, K., Kaneko, Y., Leung, R.S., & Bradley, T.D. (2008). Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clinical science (London, England: 1979)*, 114(3), 243–249.

- Gonzaga, C., Bertolami, A., Bertolami, M., Amodeo, C., & Calhoun, D. (2015). Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *Journal of human hypertension*, 29(12), 705–712.
- Guo, W., Lv, T., She, F., Miao, G., Liu, Y., He, R., Xue, Y., Nu, N.K., Yang, J., Li, K., & Zhang, P. (2018). The impact of continuous positive airway pressure on heart rate variability in obstructive sleep apnea patients during sleep: A meta-analysis. *Heart & lung: the journal of critical care*, 47(5), 516–524.
- Hall, A.B., Ziadi, M.C., Leech, J.A., Chen, S.Y., Burwash, I.G., Renaud, J., deKemp, R.A., Haddad, H., Mielniczuk, L.M., Yoshinaga, K., Guo, A., Chen, L., Walter, O., Garrard, L., DaSilva, J.N., Floras, J.S., & Beanlands, R.S. (2014). Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. *Circulation*, 130(11), 892–901.
- Heatley, E.M., Harris, M., Battersby, M., McEvoy, R.D., Chai-Cotzter, C.L., & Antic, N.A. (2013). Obstructive sleep apnoea in adults: A common chronic condition in need of a comprehensive chronic condition management approach. *Sleep Medicine Reviews*, 17(5), 349–355.
- Herrscher, T.E., Akre, H., Øverland, B., Sandvik, L., & Westheim, A.S. (2011). High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: even in patients with preserved systolic function. *Journal of cardiac failure*, 17(5), 420–425.
- Ho, E., Karimi Galoughi, K., Liu, C.C., Bhindi, R., & Figtree, G.A. (2013). Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox biology*, 1(1), 483–491.
- Holmqvist, F., Guan, N., Zhu, Z., Kowey, P.R., Allen, L.A., Fonarow, G.C., Hylek, E.M., Mahaffey, K.W., Freeman, J.V., Chang, P., Holmes, D.N., Peterson, E.D., Piccini, J.P., Gersh, B.J., & ORBIT-AF Investigators (2015). Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in

- patients with atrial fibrillation—Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *American heart journal*, 169(5), 647–654.e2.
- Idiaquez, J., Santos, I., Santin, J., Del Rio, R., & Iturriaga, R. (2014). Neurobehavioral and autonomic alterations in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*, 15(11), 1319–1323.
- Kasai, T., & Bradley, T.D. (2011). Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(2), 119–127.
- Lavie, L. (2012). Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 4, 1391–1403.
- Maniaci, A., Iannella, G., Cocuzza, S., Vicini, C., Magliulo, G., Ferlito, S., Cammaroto, G., Meccariello, G., De Vito, A., Nicolai, A., Pace, A., Artico, M., & Taurone, S. (2021). Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 277.
- Marshall, N.S., Wong, K.K., Liu, P.Y., Cullen, S.R., Knuiaman, M.W., & Grunstein, R.R. (2008). Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*, 31(8), 1079–1085.
- McNicholas, W.T., Bonsignore, M.R., & Management Committee of EU COST ACTION B26 (2007). Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *The European respiratory journal*, 29(1), 156–178.
- Müller, P., Grabowski, C., Schiedat, F., Shin, D.I., Dietrich, J.W., Mügge, A., Deneke, T., Walther, J.W., & Kara, K. (2016). Reverse Remodelling of the Atria After Treatment of Obstructive Sleep Apnoea with Continuous Positive Airway Pressure: Evidence from Electro-mechanical and Endocrine Markers. *Heart, lung & circulation*, 25(1), 53–60.

- Nieto, F.J., Young, T.B., Lind, B.K., Shahar, E., Samet, J.M., Redline, S., D'Agostino, R.B., Newman, A.B., Lebowitz, M.D., & Pickering, T.G. (2000). Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*, 283(14), 1829–1836.
- Passali, D., Corallo, G., Yaremchuk, S., Longini, M., Proietti, F., Passali, G.C., & Bellussi, L. (2015). Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 35(6), 420–425.
- Savaş, Ö., Süslü, A.E., Lay, I., & Özer, S. (2019). Assessment of the relationship between polysomnography parameters and plasma malondialdehyde levels in patients with obstructive sleep apnea. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EU-FOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery*, 276(12), 3533–3538.
- Sunnecioglu, A., Alp, H.H., Sertogullarindan, B., Balaharoglu, R., & Gunbatar, H. (2016). Evaluation of Oxidative Damage and Antioxidant Mechanisms in COPD, Lung Cancer, and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiratory care*, 61(2), 205–211.
- Taylor, K.S., Millar, P.J., Murai, H., Haruki, N., Kimmerly, D.S., Bradley, T.D., & Floras, J.S. (2018). Cortical autonomic network gray matter and sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 41(2), zsx208.
- Urbanik, D., Gać, P., Martynowicz, H., Poręba, M., Podgórski, M., Negrusz-Kawecka, M., Mazur, G., Sobieszkańska, M., & Poręba, R. (2019). Obstructive sleep apnea as a predictor of reduced heart rate variability. *Sleep medicine*, 54, 8–15.
- Usui, K., Bradley, T.D., Spaak, J., Ryan, C.M., Kubo, T., Kaneko, Y., & Floras, J.S. (2005). Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by

nocturnal continuous positive airway pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(12), 2008–2011.

WHO. (2007). Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: A comprehensive approach.

Yamauchi, M., Nakano, H., Maekawa, J., Okamoto, Y., Ohnishi, Y., Suzuki, T., & Kimura, H. (2005). Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*, 127(5), 1674–1679.

Shih, Y.M., Cooke, M.S., Pan, C.H., Chao, M.R., Hu, C.W. (2018). Clinical relevance of guanine-derived urinary biomarkers of oxidative stress, determined by LC-MS/MS. *Redox Biol*, 20, 556–5.

QUALITÀ DEL SONNO IN RELAZIONE AL CRONOTIPO NEI CONDUCENTI DI MEZZI PUBBLICI: ANALISI PRELIMINARE

Pierluigi Cocco*, Roberto Loscerbo**,
Federico Meloni**, Rosa Maria Lecca***,
Monica Puligheddu***

Abstract: I disturbi del sonno costituiscono una condizione di grave rischio per gli addetti al trasporto pubblico e privato e per la comunità in generale. In occasione della sorveglianza sanitaria ai fini del D.M. 88/99, abbiamo condotto un'indagine preliminare sulla qualità del sonno in 264 conducenti di genere maschile di un'azienda di trasporto pubblico della Sardegna. I partecipanti hanno compilato il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) per

* Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari; Centre for Occupational and Environmental Health, Division of Population Health, University of Manchester.

** Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari.

*** Centro Interdipartimentale di Medicina del Sonno, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari.

la valutazione della qualità del sonno ed il Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) per la definizione del cronotipo. La qualità del sonno è stata valutata in relazione all'età, all'indice di massa corporea (BMI), al fumo di sigaretta, al consumo di alcol, alla mansione (conducente vs altre mansioni), al consumo di farmaci ipnoinducenti ed al cronotipo, mediante analisi univariata e multivariata. La scarsa qualità del sonno è risultata associata al consumo di farmaci ipnoinducenti (OR = 10,9, IC_{95%} 2,37–49,9) ed inversamente associata al cronotipo mattutino (OR = 0,4, IC_{95%} 0,21–0,08). Età, BMI, fumo di sigaretta, consumo di alcool e mansione non hanno mostrato alcuna associazione. L'approfondimento dell'indagine permetterà di individuare precocemente la presenza di disturbi del sonno nei conducenti di mezzi pubblici.

Keywords: qualità del sonno; Pittsburgh Sleep Quality Index; cronotipo; ritmi circadiani; trasporto pubblico; analisi multivariata.

1. Introduzione

Tra i problemi sanitari di natura occupazionale più frequentemente segnalati nei conducenti, sono comprese le patologie muscolo-scheletriche e le ipoacusie da rumore (Riva *et al.*, 2018), mentre l'insonnia e l'eccessiva sonnolenza diurna sono attribuite alla fatica dovuta alla guida prolungata e/o nelle ore notturne (Swanson *et al.*, 2012). Esiste tra gli addetti la tendenza alla rimozione della rilevanza dei disturbi del sonno ed in particolare della sindrome delle apnee notturne (OSAS). Al contrario, nei lavori che richiedono un elevato livello di vigilanza per la costante situazione di pe-

ricolo, la deprivazione di sonno costituisce una aggravante soggettiva di grande rilevanza, paragonabile all'assunzione di alcol o di stupefacenti, nel determinismo di incidenti sul lavoro. Nel caso dei conducenti, gli incidenti stradali sono riconoscibili in quanto tali (D.P.R. 1124/65). Alcune stime quantificano la proporzione di incidenti stradali attribuibili alla sindrome delle apnee notturne nella misura del 6–7% (Garbarino *et al.*, 2015), mentre, secondo altri studi, gli episodi di sonnolenza alla guida o la presenza di OSAS comporterebbero un rischio relativo di circa 2,5 volte di incorrere in un incidente stradale (Komada *et al.*, 2009; Garbarino *et al.*, 2015; Bioulac *et al.*, 2017).

Appare pertanto innegabile il ruolo aggravante dei disturbi del sonno nel determinismo degli incidenti stradali in una condizione lavorativa, quale quella dei conducenti di professione, associata ad orari di lavoro particolarmente prolungati ed alla conseguente fatica. La prevalenza di deprivazione di sonno, ossia di una durata media delle ore quotidiane di sonno inferiore a 7 ore, in tutti gli addetti ad attività di trasporto sarebbe pari al 21,4% (IC_{95%} 13,3–32,8), con il livello più elevato tra gli addetti al trasporto ferroviario (52,7%, IC_{95%} 37,4–67,4), e livelli inferiori, ma altrettanto ragguardevoli, tra i conducenti di automezzi (38,5%, IC_{95%} 35,2–41,9) (Filomeno *et al.*, 2016).

2. Materiali e metodi

La valutazione dei disturbi del sonno tra i conducenti è stata oggetto di un'indagine trasversale cui hanno partecipato 264 lavoratori di genere maschile, dipendenti di un'azienda di trasporti pubblici operante in tutto l'ambito regionale della Sardegna, corrispondenti al 20% dell'intera forza la-

voro. In occasione dei controlli sanitari periodici, a ciascun lavoratore è stato chiesto di rispondere a due questionari: il questionario di Pittsburgh per la valutazione della qualità del sonno (Buysse *et al.*, 1989; Curcio *et al.*, 2013) ed il questionario per la determinazione del cronotipo (Morningness/Eveningness Questionnaire – MEQ) (Milia *et al.*, 2013). Il punteggio dell'indicatore della scala di Pittsburgh è indicativo di cattiva qualità del sonno se ≤ 5 , e di buona qualità del sonno se ≥ 6 (Buysse *et al.*, 1989; Curcio *et al.*, 2013). Il questionario MEQ è considerato il gold standard per la definizione del cronotipo (Milia *et al.*, 2013). I punteggi ottenuti dalla somma dei punteggi attribuiti a ciascuna domanda sono quindi raggruppati in cinque categorie:

- decisamente serotino (16–30 punti);
- moderatamente serotino (31–41);
- intermedio (42–58);
- moderatamente mattutino (59–69);
- decisamente mattutino (70–86).

La raccolta dei questionari si è svolta nei mesi di aprile, maggio e giugno 2019. Nessuno dei lavoratori era considerato come lavoratore notturno secondo la definizione utilizzata in Italia (Decreto Legislativo 66/2003).

Per i confronti e le stime di tendenza centrale si sono utilizzati indicatori parametrici o non parametrici come più appropriato. I punteggi ottenuti dall'applicazione dei questionari PISQ e MEQ sono stati categorizzati in maniera binaria: il punteggio PSQI ≥ 6 è stato considerato come indicativo di insufficiente qualità del sonno; il punteggio MEQ ≥ 59 è stato considerato come indicativo di cronotipo mattutino; in entrambi i casi, valori inferiori sono stati raggruppati in

un'unica categoria di riferimento. La qualità del sonno è stata quindi oggetto di analisi univariata in relazione all'età, indice di massa corporea, fumo di sigaretta, consumo di alcol, mansione (conducente vs altre mansioni), cronotipo (serotino o intermedio vs mattutino), e consumo di farmaci capaci di interferire con il sonno (benzodiazepine, antidepressivi, ipnotici, antistaminici; sì vs no). Il rischio di scarsa qualità del sonno ed il relativo intervallo di confidenza al 95% sono stati calcolati mediante regressione logistica, correggendo per età (continua), BMI, mansione, cronotipo e consumo di farmaci interferenti sul sonno. In tutti i casi, si è proceduto a respingere l'ipotesi nulla quando la probabilità associata al valore del test applicato, fosse risultata inferiore al 5%. L'elaborazione dei dati è stata condotta utilizzando SPSSv20®.

3. Risultati

L'età media dei 264 partecipanti allo studio è risultata pari a 50,3 anni (deviazione standard, ds: 8,02), ed il BMI medio è risultato pari a 26,5 kg/m² (deviazione standard 3,46). La Tabella 1 mostra la distribuzione dei partecipanti allo studio, suddivisi in relazione alla definizione binaria della qualità del sonno, secondo le variabili considerate d'interesse ai fini dello studio.

La proporzione di soggetti con cronotipo mattutino è risultata significativamente inferiore nei 49 soggetti con scarsa qualità del sonno ($P = 0,004$). Anche l'assunzione di farmaci capaci di interferire con il sonno è stata segnalata con maggiore frequenza tra i partecipanti con scarsa qualità del sonno ($P = 0,0001$). La prevalenza di scarsa qualità del sonno è apparsa analoga nei conducenti rispetto agli addetti ad altre mansioni ($P = 0,847$).

Tabella 1. Distribuzione di frequenza di alcune variabili individuali e di stile di vita in relazione alla definizione binaria della qualità del sonno (sufficiente: PSQI ≤ 5 ; insufficiente: PSQI ≥ 6). Il valore di P è calcolato con il test *t* di Student per serie indipendenti nel caso di variabili continue (genere e BMI) e con il test del χ^2 secondo Pearson per le variabili categoriche.

Variabili	PSQI ≤ 5 (N = 215)	PSQI ≥ 6 (N = 49)	P
Età: media (<i>ds</i>)	50,1 (7,95)	50,9 (8,38)	0,545
BMI: media (<i>ds</i>)	26,4 (3,22)	26,8 (4,40)	0,601
BMI categorie: N (%)			
Normale	85 (40)	16 (31)	
Sovrappeso	97 (45)	26 (53)	0,135
Obeso	33 (15)	7 (16)	
Cronotipo: N (%)			
Serotino + Intermedio	63 (29)	25 (51)	
Mattutino	152 (71)	24 (49)	0,004
Mansione: N (%)			
Conducente	178 (83)	40 (82)	
Altre mansioni	37 (17)	9 (18)	0,847
Farmaci interferenti con il sonno: N (%)			
no	210 (98)	42 (86)	
sì	3 (1)	6 (12)	0,0001
Non risponde	2 (1)	1 (2)	
Fumo di sigaretta: N (%)			
Mai	111 (51)	26 (53)	
Ex fumatori	73 (34)	13 (27)	0,165
Fumatori attuali	31 (15)	10 (20)	
Alcol: N (%)			
astemio	92 (43)	18(37)	
occasionale	95 (44)	25 (51)	0,113
abituale	28 (13)	6 (12)	

La proporzione di soggetti definibili come obesi secondo i criteri OMS è risultata pari al 15% (40/264), ed analoga in relazione alla presenza o meno di scarsa qualità del sonno. L'età, il fumo di sigaretta e il consumo di alcol non hanno dimostrato variazioni significative in relazione alla qualità del sonno.

I risultati dell'analisi multivariata mediante regressione logistica sono presentati nella Tabella 2. Nell'insieme, i risultati dell'analisi multivariata hanno confermato l'attesa forte associazione tra assunzione di farmaci interferenti con il sonno e la scarsa qualità del sonno (OR = 10,9; IC_{95%} 2,39–49,9). Questa osservazione potrebbe essere stata determinata dal fenomeno della causalità inversa, ossia è ipotizzabile che sia stata la scarsa qualità del sonno il determinante del più frequente consumo di farmaci ipnoinducenti e non viceversa.

Tabella 2. Risultati della regressione logistica per la predizione di valori alterati (≥ 6) di PSQI.

Variabili	PSQI ≥ 6	PSQI ≤ 5	Odds Ratio (IC _{95%})
	N (%)	N (%)	
Età (continua, per anno)	–	–	1,0 (0,96–1,05)
BMI			
normale	16 (31)	85 (40)	rif.
sovrappeso	26 (53)	97 (45)	1,4 (0,66–3,01)
obesità	7 (16)	33 (15)	1,2 (0,42–3,40)
Fumo di Tabacco			
mai	26 (53)	111 (51)	rif.
Ex fumatore	13 (27)	73 (34)	0,6 (0,25–1,25)
Fumatore attuale	10 (20)	31 (15)	1,4 (0,57–3,52)
Consumo di alcol			
mai	18(37)	92 (43)	rif.
occasionale	25 (51)	95 (44)	1,4 (0,68–2,94)
abituale	6 (12)	28 (13)	1,1 (0,38–3,36)

Variabili	PSQI ≥ 6	PSQI ≤ 5	Odds Ratio (IC _{95%})
	N (%)	N (%)	
Farmaci ipnoinducenti			
no	42 (86)	210 (98)	rif.
sì	6 (12)	3 (1)	10,9 (2,37–49,9)
Mansione			
altre attività	9 (18)	37 (17)	rif.
conducenti	40 (82)	178 (83)	1,1 (0,45–2,69)
Cronotipo			
Serotino + intermedio	25 (51)	63 (29)	rif.
mattutino	24 (49)	152 (71)	0,4 (0,21–0,80)

Tuttavia solo un soggetto riferiva uso di benzodiazepine (PSQI score = 5), due riferivano uso di farmaci antidepressivi ed uno di antipsicotici (PSQI score = 10, 16 e 11, rispettivamente) (OR = 15, IC_{95%} 2,61–86,2), mentre gli altri cinque erano soliti assumere farmaci antistaminici (3/45 con PSQI score ≥ 6 vs 2/212 con PSQI ≤ 5 ; OR = 7,5, IC_{95%} 1,56–36,0). Pertanto, seppure sulla base di numeri piuttosto piccoli, appare verosimile che la scarsa qualità del sonno sia associata sia all'uso di psicofarmaci propriamente detti, che a quello di antistaminici, verosimilmente assunti per scopi diversi dai disturbi del sonno. Il cronotipo mattutino ha mostrato invece un effetto benefico nei confronti della qualità del sonno, con una significativa associazione inversa con PSQI score ≥ 6 (OR = 0.4, IC_{95%} 0.21–0.80). Né l'età, né l'indice di massa corporea, il fumo di sigaretta, il consumo di alcol o la mansione hanno mostrato di influenzare negativamente la qualità del sonno.

4. Discussione e conclusioni

Nel nostro studio, la prevalenza di bassa qualità del sonno è risultata pari al 19%, sostanzialmente simile tra conducenti ed addetti ad altre mansioni. Gravi disturbi del sonno sono stati riscontrati nel 4,5% dei partecipanti allo studio, 9/88 soggetti con cronotipo serotino/intermedio, e 3/177 con cronotipo moderatamente o decisamente mattutino.

Il cronotipo moderatamente o decisamente mattutino ha mostrato una relazione inversa con il rischio di scarsa qualità del sonno. Questo potrebbe indicare che la scelta di un lavoro, che comporti turnazioni in orari anche parzialmente notturni, possa essere condizionata anche dalla propensione individuale ad una maggiore efficienza nelle prime ore del mattino. D'altro canto, il cronotipo tenderebbe a variare con l'età, seppure in maniera differenziale tra i due generi (Randler C. and Engelke J., 2019), e verosimilmente con i ritmi imposti dai rapporti di vita e di lavoro. Un miglioramento della sonnolenza diurna, della qualità del sonno e delle prestazioni fisiche è stato osservato successivamente all'avvio ad orari di lavoro in fase con il proprio ritmo circadiano, rispetto ad orari contrastanti con esso (Yadav *et al.*, 2016; Facer–Childs *et al.*, 2018; Juda *et al.*, 2013).

La carente qualità del sonno è stata posta in relazione all'aumento dell'indice di massa corporea (Partinen – Tela-kivi, 1992; Singh *et al.*, 2017), al fumo di tabacco (Sun *et al.*, 2018) ed al consumo di bevande alcoliche (Trenchea *et al.*, 2013). Tuttavia, nel nostro lavoro, né l'età, né l'indice di massa corporea, il consumo di alcol o il fumo di tabacco hanno mostrato un'associazione con la qualità del sonno.

Il nostro studio preliminare soffre di limitazioni derivate sostanzialmente dal disegno di tipo trasversale e dalle sue

piccole dimensioni. Di conseguenza, alcune stime di associazione hanno mostrato un grande margine d'incertezza ed il controllo dei fattori di confondimento potrebbe essere stato incompleto. Inoltre, in questa analisi preliminare, non abbiamo potuto prendere in considerazione le cause della scarsa qualità del sonno, come patologie pregresse o l'OSAS, né il ruolo svolto dalla condizione socioeconomica di deprivazione (Moore *et al.*, 2002), seppure la popolazione studiata appare caratterizzata da una condizione socioeconomica sostanzialmente omogenea. Inoltre, non era disponibile la anzianità lavorativa; sebbene non fosse nostra intenzione indagare effetti a lungo termine, si tratta pur sempre di un importante fattore di adattamento in alcuni casi, o di accumulo di condizioni avverse in altri, che merita considerazione nei futuri sviluppi della nostra indagine. Ancora, la nostra analisi si è basata su dati riferiti dagli interessati, mentre non sono stati disponibili dati obiettivi, quali la frequenza di incidenti o quasi-incidenti, la temperatura corporea, ed i livelli salivari di melatonina e cortisolo, che permetteranno in futuro di approfondire questi risultati preliminari.

Le conseguenze della mancata diagnosi e del mancato trattamento della deprivazione e della scarsa qualità del sonno si traducono in un elevato rischio di infortuni sul lavoro (Accattoli *et al.*, 2008) e di incidenti stradali (Garbarino *et al.*, 2001), ed in aumento delle giornate di assenza dal lavoro, maggiore frequenza di errori e scarsa produttività al lavoro. Il medico del lavoro è un osservatore privilegiato ed il più indicato ad intervenire nella diagnosi precoce e nell'avvio verso accertamenti specialistici, oltre che nella prevenzione delle patologie del sonno attraverso l'avvio al lavoro in orari più consoni alle caratteristiche individuali e

la modulazione del giudizio di idoneità al lavoro in relazione alla qualità del sonno.

Riferimenti bibliografici

- Accattoli, M.P., Muzi, G., dell’Omo, M., Mazzoli, M., Genovese, V., Palumbo, G., Abbritti, G. (2008). Occupational accidents, work performance and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *G Ital Med Lav Ergon*, 30(3), 297–303.
- Bioulac, S., Micoulaud–Franchi, J.A., Arnaud, M., Sagaspe, P., Moore, N., Salvo, F., Philip, P. (2017). Risk of Motor Vehicle Accidents Related to Sleepiness at the Wheel: A Systematic Review and Meta–Analysis. *Sleep*, 40(10).
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psych Res*, 28, 193–213.
- Curcio, G., Tempesta, D., Scarlata, S., Marzano, C., Moroni, F., Rossi–ni, P.M., Ferrara, M, De Gennaro, L. (2013). Validity of the Italian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Neurol Sci*, 34(4), 511–519.
- Decreto Legislativo 66/2003. Attuazione delle direttive 93/104/CE e 2000/34/CE concernenti taluni aspetti dell’organizzazione dell’orario di lavoro. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale* n. 877 del 14.04.2003, Suppl. Ordinario n. 61.
- Decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124. *Testo unico delle disposizioni per l’assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali*. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale n. 257 del 13–10–1965 – Suppl. Ordinario.
- Facer–Childs, E.R., Boiling, S., Balanos, G.M. (2018). The effects of time of day and chronotype on cognitive and physical performance in healthy volunteers. *Sports Med Open*, 4(1), 47.

- Filomeno, R., Ikeda, A., Tanigawa, T. (2016). Developing policy regarding obstructive sleep apnea and driving among commercial drivers in the United States and Japan. *Ind Health*, 54, 469–475.
- Garbarino, S., Nobili, L., Beelke, M., De Carli, F., Ferrillo, F. (2001). The Contributing Role of Sleepiness in Highway Vehicle Accidents. *Sleep*, 24(2), 203–206.
- Garbarino, S., Pitidis, A., Giustini, M., Taggi, F., Sanna, A. (2015). Motor vehicle accidents and obstructive sleep apnea syndrome: A methodology to calculate the related burden of injuries. *Chron Respir Dis*, 12(4), 320–328.
- Juda, M., Vetter, C., Roenneberg, T. (2013). Chronotype Modulates sleep duration, sleep quality, and social jet lag in shift-workers. *J Biol Rhythms*, 28(2), 141–151.
- Komada, Y., Nishida, Y., Namba, K., Abe, T., Tsuiki, S., Inoue, Y. (2009). Elevated risk of motor vehicle accident for male drivers with obstructive sleep apnea syndrome in the Tokyo metropolitan area. *Tohoku J Exp Med*, 219(1), 11–16.
- Milia, L.D., Adan, A., Natale, V., Randler, C. (2013). Reviewing the Psychometric Properties of Contemporary Circadian Typology Measures. *Chronobiol Int*, 30(10), 1261–1271.
- Moore, P.J., Adler, N.E., Williams, D.R., Jackson, J.S. (2002). Socioeconomic status and health: the role of sleep. *Psychosom Med*, 64(2), 337–344.
- Partinen, M., Telakivi, T. (1992). Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 15(6 Suppl), S1–4.
- Randler, C., Engelke, J. (2019). Gender differences in chronotype diminish with age: a meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiol Int*, 36(7), 888–905.
- Riva, M.M., Cantamessa, F., Borleri, D., Mosconi, G. (2018). Occupational Health and Safety of road haulage company employees. *Med Lav*, 109(3), 180–189.

- Singh, A., Prasad, R., Garg, R., Kant, S., Hosmane, G.B., Dubey, A., Agarwal, A., Verma, R.K. (2017). A study to estimate prevalence and risk factors of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome in a semi-urban Indian population. *Monaldi Arch Chest Dis*, 87(1), 773.
- Sun, M.H., Liao, Y.J., Lin, C.C., Chiang, R.P., Wei, J.C. (2018). Association between obstructive sleep apnea and optic neuropathy: a Taiwanese population-based cohort study. *Eye (Lond)* 32(8), 1353-1358.
- Swanson, L.M., Drake, C., Todd Arnedt, J. (2012). Employment and drowsy driving: a survey of American workers. *Behav Sleep Med*, 10(4), 250-257.
- Trenchea, M., Deleanu, O., Suța, M., Arghir, O.C. (2013). Smoking, snoring and obstructive sleep apnea. *Pneumologia*, 62(1), 52-55.
- Yadav, A., Rani, S., Singh, S. (2016). Working “out-of-phase” with reference to chronotype compromises sleep quality in police officers. *Chronobiol Int*, 33(2), 151-160.



OSAS: INCIDENTI STRADALI E INFORTUNI SUL LAVORO

Agnese Martini*

Abstract: Gli incidenti stradali rappresentano una delle principali cause di infortuni, invalidità permanenti e perdite di vite umane. L'incidente viene descritto come un "corto-circuito" nell'interazione dinamica fra uomo, veicolo ed ambiente. Il 90% di tutti gli incidenti stradali è legato a errori umani e alterazioni del macrofattore "uomo". La sonnolenza alla guida, pur essendo all'origine di molti incidenti, è ancora sottostimata come fattore determinante di rischio. Le statistiche indicano genericamente come prima causa di incidente stradale la "distrazione", spesso causato dalla stanchezza e sonnolenza. La SIndrome delle Apnee Ostruttive del sonno (OSAS) rappresenta la più frequente causa medica di eccessiva sonnolenza diurna, studi recenti mostrano che i soggetti con OSAS hanno un rischio per incidente stradale da 2 a 7 volte superiore rispetto ai soggetti sani. I dati diffusi dall'Organizzazione Mondiale della Sanità mostrano che ogni anno muoiono

* Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale, INAIL.

nel mondo oltre 1,2 milioni di persone a causa degli incidenti stradali e che gli incidenti stradali saranno la 5° causa di morte nel 2030. I dati europei mostrano che i progressi sono rallentati nella maggior parte dei Paesi dal 2013 e che l'obiettivo di dimezzare il numero di vittime della strada entro il 2020 non è stato raggiunto. Gli incidenti stradali legati al lavoro sono una delle principali cause di morte e lesioni a lungo termine sul posto di lavoro e durante gli spostamenti casa-lavoro. Il fenomeno costituisce una realtà di notevole interesse anche in Italia. Infatti, nell'ambito degli infortuni sul lavoro dei soggetti assicurati all'Inail, la consistenza è elevata (14%), in particolare per i decessi: oltre il 40% delle morti sul lavoro denunciate si verifica su strada.

Keywords: incidenti stradali, infortuni sul lavoro, infortuni stradali, OSAS, sonnolenza, sicurezza stradale.

1. Introduzione

Ancora oggi nel mondo gli incidenti stradali rappresentano una delle principali cause di infortuni, invalidità permanenti e, soprattutto, perdite di vite umane. Le maggiori organizzazioni internazionali dedicano ormai da molti anni grande attenzione a questo fenomeno e periodicamente lanciano moniti a tutti i Paesi per contrastare queste stragi quotidiane sulle strade. Il 25 settembre 2015, le Nazioni Unite hanno approvato l'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile e i relativi 17 Obiettivi di sviluppo sostenibile (Sustainable Development Goals – SDGs nell'acronimo inglese), articolati in 169 Target da raggiungere entro il 2030. L'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile riconosce che la

sicurezza stradale è un prerequisito per garantire una vita sana, promuovere il benessere e rendere le città inclusive, sicure, resilienti e sostenibili (Premti, 2018). Per progettare un'efficace strategia di sicurezza stradale è fondamentale condurre studi e acquisire dati validi per migliorare la conoscenza della dimensione del fenomeno dell'incidentalità stradale e la reale efficacia/efficienza degli interventi realizzati.

In base agli studi sulla sicurezza stradale l'incidente viene visto come un "corto-circuito" nella interazione dinamica fra uomo, veicolo ed ambiente. Il "sistema guida" è un sistema complesso, formato da diverse componenti in equilibrio dinamico. L'assetto regolare e sicuro del veicolo sulla strada dipende dalla conservazione di questo equilibrio dinamico, cioè dal fatto che il guidatore riesca a condurre il veicolo mantenendo la corretta traiettoria di marcia in funzione di numerose variabili (tracciato, veicoli, persone, ecc.). Nel momento in cui insorge un problema relativo ad una qualsiasi di queste componenti aumenta il rischio di essere coinvolti in un incidente stradale (Rivano, 2009). Il 90% di tutti gli incidenti stradali oggi è legato a errori umani e ad alterazioni del macrofattore "uomo" all'interno del sistema guida. In base ai dati europei il 30% degli incidenti mortali è dovuto all'eccessiva velocità, mentre la distrazione causa il 10-30% dei decessi su strada e il 25% di tutti gli incidenti stradali in Europa sono legati all'alcol (European Commission, 2017; European Automobile Manufacturers Association, 2019).

La sonnolenza alla guida, pur essendo all'origine di molti incidenti, è ancora sottostimata come fattore determinante di rischio. Le statistiche indicano genericamente come prima causa di incidente stradale la "distrazione",

spesso frutto proprio della stanchezza e della sonnolenza del guidatore. Quest'ultima quasi mai viene presa in esame di per sé come "causa", messa in ombra da fattori più evidenti e misurabili (velocità eccessiva, situazione meteo, condizioni del veicolo, ecc.). Alcuni studi condotti negli Stati Uniti, Francia e Nuova Zelanda, hanno dimostrato che come conseguenza della sonnolenza, la probabilità di incidenti stradali può aumentare, le statistiche vanno dal 3,9% al 33% (Philip *et al.*, 2001; Sagaspe *et al.*, 2010; Lyznicki *et al.*, 1998; Knipling *et al.*, 1994; Horne *et al.*, 1995; Maycock, 1996).

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) rappresenta una causa sostanziale di sonnolenza del guidatore e la più frequente causa medica di eccessiva sonnolenza diurna. Il legame tra incidentalità stradale e OSAS è stato descritto a partire dagli anni '80. Nel 1988, Findley *et al.* hanno scoperto che i conducenti di OSAS avevano un tasso di incidenti stradali 7 volte maggiore rispetto al gruppo di controllo e hanno concluso che "i conducenti con problemi di apnea notturna possono causare molti incidenti stradali prevenibili" (Findley *et al.*, 1988). Studi più recenti confermano questo aumento del rischio, anche se in misura diversa (Zhang *et al.*, 2016; Abegaz *et al.*, 2014; Herman *et al.*, 2014; Léger *et al.*, 2015; Watling *et al.*, 2016; Bioulac *et al.*, 2017). Una meta-analisi di 18 studi di questo tipo ha riportato un aumento del rischio di 2,43 tra le persone con OSAS rispetto agli individui sani. I risultati dello studio condotto da Garbarino *et al.* (2015) mostrano che in una popolazione di conducenti maschi coinvolti in incidenti stradali il 7% sono attribuibili a OSAS. Infatti i soggetti con OSAS hanno un rischio per incidente stradale da 2 a 7 volte superiore rispetto ai soggetti sani (Garbarino *et al.*, 2015).

2. I dati mondiali

Le morti e le lesioni causate dagli incidenti stradali rimangono un serio problema mondiale, l'attuale trend suggerisce inoltre che continuerà ad esserne la causa in un prevedibile futuro. Il Report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization – WHO), relativo al carico globale delle malattie, mostra il confronto tra le principali cause di morte: l'incidentalità stradale, riportata in base ai dati del 2004 come nona causa di morte, viene mostrato che potrebbe diventare la quinta causa di mortalità nel 2030 (WHO, 2008a; WHO, 2008b; WHO, 2021).

I dati diffusi dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel “Rapporto globale sulla sicurezza stradale 2020” confermano l'importanza del fenomeno. Infatti i dati mostrano che: a) ogni anno muoiono nel mondo oltre 1,2 milioni di persone a causa degli incidenti stradali, b) tra i 20 e 50 milioni di persone ogni anno subiscono lesioni non mortali a causa degli incidenti stradali, c) l'adozione e l'applicazione di leggi sulla sicurezza stradale appare non uniforme e inadeguata in molti Paesi (in particolare in riferimento alla guida in stato di ebbrezza, velocità eccessiva alla guida, uso del casco e delle cinture di sicurezza, uso dei sistemi di ritenuta dei bambini) d) permangono enormi lacune nella qualità e completezza dei dati di incidentalità stradale. Quasi la metà dei decessi mondiali da traffico su strada avviene tra pedoni, ciclisti e motociclisti, utenti definiti “fragili” che sono ancora troppo spesso trascurati nella progettazione dei sistemi stradali in molti Paesi. Quasi tutte le fonti di dati mostrano che circa 3/4 dei decessi per incidenti stradali avvengono tra gli uomini e che l'impatto maggiore si ha nelle fasce di età economicamente attive (WHO, 2021).

I dati mostrano in generale un progressivo e lento miglioramento nella sicurezza stradale ma i progressi non sono uniformi nei vari Paesi. Continua ad esserci una forte associazione tra il rischio di morte per incidentalità stradale e livello di reddito. I Paesi a basso reddito hanno tassi di mortalità per incidenti stradali più elevati (rispettivamente 21,5 e 19,5 per 100.000 abitanti) rispetto ai Paesi ad alto reddito (10,3 per 100.000 abitanti). Oltre il 90% delle vittime nel mondo sulle strade si verifica nei Paesi a basso e medio reddito, che hanno solo il 48% dei veicoli immatricolati nel mondo. I tassi di mortalità sono in calo negli ultimi quattro o cinque decenni in molti Paesi ad alto reddito ma anche in questi Paesi gli incidenti stradali rimangono un'importante causa di morte, lesioni e invalidità (WHO, 2021).

3. I dati in Europa

Nonostante l'aumento del numero assoluto, il tasso di decessi dovuti al traffico stradale è rimasto pressoché costante a circa 18 decessi ogni 100.000 abitanti negli ultimi 15 anni. Nel 2019 si stima che nei 27 Stati membri dell'Unione Europea (UE) siano stati registrati 22.800 decessi per incidenti stradali, quasi 7.000 decessi in meno rispetto al 2010, con una diminuzione del 23% (paragonato al 2018 il numero è diminuito del 2%). Sebbene la tendenza di fondo rimanga al ribasso, i progressi sono rallentati nella maggior parte dei Paesi dal 2013 e l'obiettivo dell'UE di dimezzare il numero di vittime della strada entro il 2020 (rispetto al valore di riferimento del 2010) non è stato raggiunto. Il 2020 potrebbe ancora rivelarsi un'anomalia con le prime indicazioni che il numero di vittime della strada probabil-

mente diminuirà in modo significativo alla luce delle misure prese per contrastare il coronavirus, ma non abbastanza per raggiungere l'obiettivo (Decae *et al.*, 2020).

Tuttavia numerosi sono i progressi significativi compiuti, infatti nel 2019 il numero di vittime è stato inferiore del 58% rispetto al 2000 e del 23% rispetto al 2010. Tutti i dati aggregati dell'UE attualmente riflettono la situazione nell'UE senza il Regno Unito a causa dell'uscita dall'Unione Europea il 31 gennaio 2020 (Brexit). Questo porta inevitabilmente a un numero totale di vittime nell'Unione inferiore ma il tasso per milione di abitanti è aumentato grazie al fatto che il Regno Unito ha un record relativamente buono in materia di sicurezza stradale: la cifra di 51 morti per milione di abitanti nel 2019 sarebbe 48 se si includesse il Regno Unito (Decae *et al.*, 2020).

I tassi di mortalità stradale stanno convergendo, ma permangono differenze significative tra i Paesi, infatti, sulla base dei dati provvisori per il 2019, i Paesi con i migliori risultati sono stati Svezia (22 decessi/milione) e Irlanda (29/milione) mentre Romania (96/milione), Bulgaria (89/milione) e Polonia (77/milione) hanno riportato i tassi di mortalità più elevati (Decae *et al.*, 2020).

4. I dati italiani

In base ai dati ISTAT nel 2019 gli incidenti stradali con lesioni a persone in Italia sono stati 172.183, in lieve calo rispetto al 2018 (-0,2%), con 3.173 vittime (morti entro 30 giorni dall'evento) e 241.384 feriti (-0,6%). Il numero dei morti mostra una diminuzione rispetto al 2018 (-4,8%) per il secondo anno consecutivo, dopo l'aumento registrato nel 2017, e si attesta sul livello minimo mai raggiunto

negli ultimi dieci anni. Tra le vittime risultano in aumento i ciclisti (+15,5%) e i motociclisti (+1,6%), mentre sono in diminuzione le altre categorie di utenti quali i pedoni (-12,7%), i ciclomotoristi (-18,5%), gli occupanti i veicoli per il trasporto merci e gli automobilisti (-0,8%). Il marcato aumento delle vittime tra i ciclisti, soprattutto su strade statali nell'abitato e fuori città, è associato anche a una crescita degli incidenti stradali che coinvolgono biciclette, a una sempre maggiore diffusione dell'uso del mezzo a due ruote per gli spostamenti (25% nel 2019) e all'aumento delle vendite di biciclette nell'ultimo periodo (Istat, 2020).

La vendita di biciclette e biciclette elettriche, nel 2019, è aumentata rispetto all'anno precedente grazie soprattutto alla diffusione di e-bike. Aumenta anche l'uso di altre forme di micromobilità elettrica, in particolare monopattini che, ai fini della circolazione stradale, sono stati equiparati alle biciclette. Questi dati confermano che, pur restando l'autovettura privata il principale mezzo di trasporto, una quota crescente di popolazione sceglie nuove forme di mobilità attiva, in bicicletta e a piedi, o condivisa (Istat, 2020).

Tra le cause più frequenti di incidentalità stradale si confermano la distrazione alla guida, il mancato rispetto della precedenza e la velocità troppo elevata (nel complesso il 38,2% dei casi). Le violazioni al Codice della Strada risultano in aumento rispetto al 2018; le più sanzionate sono l'inservanza della segnaletica, il mancato utilizzo di dispositivi di sicurezza a bordo e l'uso del telefono cellulare alla guida; in aumento le contravvenzioni per guida in stato di ebbrezza.

Il costo sociale degli incidenti stradali nel 2019, secondo i parametri indicati dal Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, risulta pari a 16,9 miliardi di euro, l'1% del Pil nazionale (Istat, 2020).

I mesi estivi si confermano il periodo con il maggior numero di incidenti stradali e vittime, anche a seguito del più alto tasso di occupazione delle autovetture. In particolare giugno e luglio presentano picchi per numero di incidenti mentre agosto è il mese peggiore per la pericolosità. Inoltre, come atteso, l'incidentalità stradale presenta dei picchi dal lunedì al venerdì in corrispondenza degli spostamenti casa-lavoro, e nel fine settimana tra le 11 e le 20 (Istat, 2020).

Il periodo gennaio-settembre 2020 è caratterizzato da un decremento di incidenti stradali e infortunati coinvolti. Il periodo di lockdown imposto dalla normativa per contenere la diffusione dei contagi da Covid-19 ha determinato il blocco quasi totale della mobilità e della circolazione (marzo-maggio), influenzando in maniera determinante sul fenomeno dell'incidentalità stradale. Secondo le stime preliminari, nel periodo gennaio-settembre 2020, si registra una forte riduzione del numero di incidenti stradali con lesioni a persone (90.821, pari a -29,5%), del numero dei feriti (123.061, -32,0%) e del totale delle vittime entro il trentesimo giorno (1.788, -26,3%). Se si limita la valutazione al periodo gennaio-giugno 2020 le diminuzioni sono maggiori, pari a circa il 34% per le vittime e a quasi il 40% per incidenti e feriti. Dal trimestre luglio-settembre 2020 l'incidentalità è aumentata, anche se ridotta rispetto allo stesso periodo nel 2019 (Istat, 2021).

5. Gli infortuni stradali sul lavoro: dati europei

I dati europei sui casi di infortunio sul lavoro sono mostrati nelle pubblicazioni Eurostat (Ufficio centrale di statistica dell'Unione Europea). I dati comprendono tutti i casi di

infortunio che abbiano provocato un'assenza dal lavoro di almeno 4 giorni. Sono inclusi, inoltre, quelli causati da avvelenamenti acuti, da atti volontari di altre persone, quelli occorsi in luogo pubblico o in un mezzo di trasporto utilizzato nel corso del lavoro, quelli avvenuti nella sede di un'altra impresa.

L'Eurostat stesso fa presente tuttavia che le statistiche espresse in valori assoluti presentano ancora oggi gravi carenze dal punto di vista della completezza dei dati (Eurostat, 2013; Eurostat, 2021), per una serie di motivi fondamentali:

- alcuni Paesi membri (Danimarca, Irlanda, Paesi Bassi, Regno Unito e Svezia), non disponendo di un sistema assicurativo specifico, non sono in grado di fornire dati completi ma presentano “livelli di sottodichiarazione compresi tra il 30% e il 50% del totale”;
- alcuni Paesi membri (in particolare anglosassoni) non rilevano gli infortuni stradali avvenuti nell'esercizio dell'attività lavorativa, in quanto rientranti nella tutela non dei rischi da lavoro ma dei rischi da circolazione stradale;
- in molti Paesi membri i lavoratori autonomi (una categoria quasi ovunque molto consistente) non sono coperti dai sistemi di dichiarazione nazionali e quindi esclusi dalle rispettive statistiche, o totalmente (Belgio, Grecia, Francia, Irlanda, Paesi Bassi, Portogallo, Irlanda) o parzialmente (Germania, Spagna, Austria, Finlandia), tranne in Italia dove, come è noto, tale categoria è normalmente coperta;
- in alcuni Paesi membri diversi importanti settori economici non vengono considerati nelle statistiche, poiché

non sono coperti o sono coperti solo in parte dall'assicurazione, in particolare: una parte del settore pubblico (amministrazione pubblica), le attività di estrazione di minerali e una parte del settore dei trasporti, magazzinaggio e comunicazioni;

- disomogeneità nelle procedure di registrazione dei casi mortali: per esempio, in Germania vengono presi in considerazione solo i decessi avvenuti entro 30 giorni.

A seguito di queste difformità, esistono dati sul numero di incidenti e sui veicoli coinvolti in attività lavorative ma pochi Paesi raccolgono attualmente informazioni sistematiche e comparabili. La sottostima e le diverse definizioni dei “*work-related road travel*” viaggi su strada legati al lavoro rappresentano delle difficoltà importanti quando si analizzano i dati sulla sicurezza stradale correlata al lavoro. Laddove il “*commuting*” (pendolarismo) ossia il “*travel to and from work*” (spostamento casa-lavoro, ossia gli infortuni in itinere) è identificato nei registri nazionali degli incidenti, è chiaro che comprende una percentuale significativa di tutti gli incidenti mortali che, in base ai dati diffusi dall'European Transport Safety Council costituiscono oltre il 40% di tutti gli infortuni mortali sul lavoro. Si stima, infatti, che in Europa sei incidenti sul lavoro su dieci, con conseguente morte, siano proprio collisioni stradali lavoro-correlate (European Road Safety Observatory, 2019).

5.1. *Analisi degli infortuni stradali europei secondo l'European Commission (2018)*

Gli incidenti automobilistici lavoro-correlati sono una delle principali cause di morte e lesioni a lungo termine

sul posto di lavoro e/o durante la guida associata al lavoro. I dati del Regno Unito indicano che i viaggi di lavoro rappresentano circa il 30% di tutti i viaggi, si raggiunge una percentuale del 50% se si include anche il tragitto casa-lavoro-casa. La ricerca in Gran Bretagna indica che i conducenti di auto e furgoni, con percentuali elevate di chilometraggio legato al lavoro (escluso il tragitto casa-lavoro-casa), hanno un rischio di incidenti stradali con lesione maggiore del 53% rispetto ad altri conducenti con simile età anagrafica, genere, chilometraggio annuale e chilometraggio in autostrada. La guida professionale comporta rischi molto più elevati di quelli che si incontrano praticamente in qualsiasi altra occupazione o nella maggior parte delle altre attività quotidiane. Nonostante il fatto che il tasso di morte negli incidenti stradali sia inferiore per i conducenti professionisti rispetto ad altri gruppi di utenti della strada, esistono rischi significativi di lesioni, anche mortali, per gli altri utenti della strada quando l'incidente coinvolge il trasporto commerciale su strada (European Road Safety Observatory, 2019).

Come accade per il rischio di incidenti stradali in generale, i giovani conducenti sono esposti ai rischi maggiori. I dati europei indicano che il tasso di incidenti (numero di infortuni non mortali sul lavoro per 100.000 persone occupate) tra i giovani lavoratori (18-24) è circa il 41% superiore a quello dei lavoratori più anziani. Uno studio tedesco ha indicato che il rischio di coinvolgimento in incidenti stradali per i giovani "commuters" (pendolari) fino a 25 anni di età è 2,5 volte superiore a quello di soggetti con età compresa tra i 25 e i 50 anni. Oltre ai lavoratori giovani, probabilmente meno esperti, anche i lavoratori più anziani risultano esposti ad un rischio di incidentalità elevato: uno

studio statunitense ha mostrato che i lavoratori di età pari o superiore a 65 anni avevano un tasso di mortalità, dovuta ai trasporti stradali professionali, di 3,77 superiore rispetto ai lavoratori di età compresa tra 16 e 24 anni (European Road Safety Observatory, 2019). Questo probabilmente è dovuto al processo di invecchiamento che può provocare ad esempio rallentamento dei riflessi, ridotta acuità visiva, ridotta capacità di concentrazione, ecc.

L'analisi dei dati mostra che la maggior parte degli incidenti sul lavoro (esclusi gli incidenti stradali di emergenza) non sono fondamentalmente diversi nella loro struttura causale da qualsiasi altro tipo di incidente stradale. Tuttavia, i seguenti fattori di rischio hanno un'influenza particolare sulla sicurezza stradale correlata al lavoro: rete stradale, qualità della sicurezza, sicurezza del parco veicoli, eccesso di velocità, consumo di alcol e droghe illegali, prescrizione e uso di farmaci, stanchezza, pressione del tempo e distrazione. Ricerche condotte in vari Stati membri dell'UE indicano che la stanchezza del conducente è un fattore significativo di rischio, che può essere presente in circa il 20% degli incidenti stradali che coinvolgono veicoli commerciali pesanti. I risultati di vari sondaggi mostrano che oltre il 50% dei conducenti a lungo raggio riferiscono di essersi addormentati almeno una volta al volante (European Road Safety Observatory, 2019).

6. Gli infortuni stradali: dati Inail

Il fenomeno degli incidenti stradali costituisce una realtà di notevole interesse su scala nazionale, che vede costantemente impegnati Istituti e Associazioni che si occupano direttamente e indirettamente di circolazione stradale. L'I-

stituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (Inail), il Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti (MIT) e altri Enti pubblici partecipano ad un confronto continuo e operano insieme con l'obiettivo comune di limitare l'incidentalità stradale, in modo da moderare non solo il numero degli incidenti, ma anche la loro gravità. Il compito fondamentale di effettuare un'incisiva azione di prevenzione è assunto in primo luogo fornendo aggiornamenti costanti e puntuali dei dati statistici che descrivono il fenomeno e permettono di individuarne le cause. Nell'ambito degli infortuni sul lavoro dei soggetti assicurati all'Inail, la consistenza degli infortuni stradali è elevata (14%), in particolare per i decessi: oltre il 40% delle morti sul lavoro denunciate, infatti, si verifica su strada. Nel Rapporto relativo agli infortuni sul lavoro "con mezzo di trasporto coinvolto" (2019) pubblicato nel dicembre 2020 si analizzano alcuni importanti dati relativi alle denunce di infortunio e agli indennizzi riferiti al quinquennio di avvenimento 2015-2019 (rilevato al 30 aprile 2020). Gli infortuni denunciati all'Inail e avvenuti nel 2019, con il coinvolgimento di un mezzo di trasporto brevemente "stradali", sono stati 91.832 ed hanno rappresentato il 14,2% degli infortuni complessivamente denunciati (pari a 644.803), con un discreto decremento (-2,9%) rispetto all'anno precedente. I dati sono sostanzialmente stabili nel corso dell'ultimo quinquennio e si attestano su una media di 93 mila casi l'anno. Le denunce degli infortuni stradali con esito mortale, sempre per il 2019, sono state 470, pari al 40,7% del complesso delle denunce mortali (1.156) con un decremento pari al -20,1% rispetto al 2018. Del complesso delle quasi 92mila denunce, 8 casi su 10 (precisamente il 79,6%) riguardano infortuni in itinere,

in maggioranza anche tra gli eventi mortali (254 decessi su 470, il 54,0%) (Inail-MIT, 2020).

Il fenomeno degli infortuni stradali colpisce maggiormente gli uomini in quanto molte attività che includono la guida di un mezzo di trasporto sono tipicamente maschili. Poco meno del 60% (59,0%) degli infortuni colpisce gli uomini; la quota raggiunge l'88,3% nel caso dei mortali. Dal punto di vista anagrafico, le vittime sono tendenzialmente più anziane, infatti gli ultra 50enni superano il 40% dei casi, mentre sono il 27% nel caso del complesso delle denunce stradali. L'età media più elevata tra i casi mortali (45 anni) rispetto a quella rilevata per il complesso delle denunce (40 anni) evidenzia una possibile correlazione tra l'invecchiamento fisico del lavoratore (con conseguente rallentamento dei riflessi, ridotta acuità visiva, capacità di concentrazione, insonnia, ecc.) e la gravità delle conseguenze dell'incidente (Inail-MIT, 2020).

L'analisi territoriale evidenzia come nel 2019 il 61,0% degli infortuni denunciati, con mezzo di trasporto coinvolto, sia avvenuto nel Nord del Paese, a seguire nel Centro e nel Mezzogiorno. L'analisi per regione riporta, nelle prime posizioni per valori assoluti, la Lombardia, il Veneto e l'Emilia Romagna, regioni caratterizzate da elevati livelli di occupazione. In termini di incidenza sul complesso, invece, il Lazio si contraddistingue per la quota più cospicua (19,2%), seguono Lombardia e Toscana. Esaminando i soli eventi mortali stradali si nota come siano inferiori, rispetto al complesso degli infortuni, le quote di denunce al Nord e al Centro, mentre è più elevata quella del Mezzogiorno. Analogamente per i casi mortali a livello regionale la graduatoria dei valori assoluti riporta ai primi posti Lombardia, Veneto ed Emilia Romagna. L'incidenza dei decessi stradali

sul complesso degli eventi mortali, invece, presenta valori elevati per Umbria, Veneto e Marche (Inail–MIT, 2020).

Gli infortuni stradali in occasione di lavoro della gestione assicurativa dell'Industria e Servizi nel 2019 sono stati 17.618, in calo del 9,5% rispetto all'anno precedente. Distinguendo per settori di attività economica emerge che poco più di un caso su quattro si concentra nel comparto del Trasporto e magazzinaggio, a seguire il Commercio e le Attività manifatturiere. Nel 2019 si sono verificati 180 casi mortali in occasione di lavoro, con il coinvolgimento di un mezzo di trasporto, nell'Industria e Servizi. I settori più colpiti sono il Trasporto e magazzinaggio (44 casi) e le Attività manifatturiere (Inail–MIT, 2020).

Interessante l'analisi degli infortuni stradali rispetto alle variabili mese, giorno e ora che possono fornire alcune indicazioni anche a fini prevenzionali. Considerando le denunce emerge che ottobre è il mese con la maggiore frequenza infortunistica (9,7% del totale delle denunce stradali), seguito da maggio e novembre. Agosto è, invece, il mese in cui si registra un calo fisiologico dovuto alla minore circolazione su strada, anche per effetto delle ferie estive largamente diffuse tra i lavoratori. Diversi risultano i mesi se si considerano gli infortuni mortali per i quali la maggior frequenza si riscontra nel periodo estivo con luglio (12,3%), seguito da giugno e a marzo. Il minor numero di vittime del 2019 si è registrato a dicembre. Per gli infortuni mortali la maggior frequenza nei mesi estivi, riscontrabile, peraltro anche nelle statistiche degli anni precedenti, trova parziale spiegazione nell'utilizzo più diffuso delle due ruote per recarsi al lavoro, moto, motorini e bici sono potenzialmente pericolosi e meno protetti perché privi di abitacolo. (Inail–MIT, 2020).

Per quanto riguarda i giorni della settimana, si osserva che il lunedì è il giorno in cui si contano più infortuni (19,2% di quelli verificati nella settimana) a seguire i tre giorni centrali della settimana che non presentano grosse differenze tra di loro. A partire dal venerdì si comincia a registrare una diminuzione delle denunce che raggiunge il minimo la domenica, normalmente di riposo per molte categorie di lavoratori, giorno in cui vige il divieto di circolazione dei mezzi pesanti su strade e autostrade. I primi giorni della settimana sono anche quelli che contano più vittime professionali, mentre a ridosso del fine settimana si assiste ad un calo, con il minimo in corrispondenza della domenica (Inail–MIT, 2020).

Gli infortuni stradali si verificano, in più di un caso su 4 (26,5%), in prima mattinata, tra le 6 e le 8. In queste due ore si registra anche il 20% dei decessi della giornata. In particolare, per i casi in itinere che rappresentano la componente principale degli infortuni stradali, sono queste le ore in cui i lavoratori sono sulla strada per recarsi al lavoro o per tornare dallo stesso nel caso di turni notturni. Una quota di infortuni più elevata si registra anche tra le 12 e le 14 (il 14,4% delle denunce e il 12,7% dei decessi), la fascia oraria corrisponde al momento della pausa pranzo e del termine del lavoro per chi ha contratti partime. Un altro rialzo si osserva anche tra le 17 e le 18 che rappresenta per molti la conclusione della giornata lavorativa (6,1% delle denunce e 7,0% degli eventi con esito mortale) (Inail–MIT, 2020).

Le denunce per infortuni sul lavoro “con mezzo di trasporto coinvolto” accadute nei primi nove mesi del 2020 e denunciate all’Inail, sono state 35 mila, pari al 9,5% del totale e per la maggior parte (27 mila, i tre quarti) lungo il

tragitto casa–lavoro–casa (in itinere). Il confronto con l’analogo periodo dell’anno precedente rivela che l’incidenza del fenomeno infortunistico stradale è diminuita nel 2020 (dal 12,0% dei primi 9 mesi del 2019 al 9,5%), con un calo del numero di denunce ben più importante di quello riscontrato negli infortuni senza mezzo di trasporto coinvolto (il –37,9% per gli “stradali” è quasi il doppio del –19,6% degli altri). Un calo, quello degli infortuni sul lavoro, ma in particolar modo di quelli “stradali”, da giustificare certamente con gli effetti della pandemia da Covid–19. Se per i casi non stradali, a compensare parzialmente il calo infortunistico da blocco delle attività lavorative sono intervenute le denunce di infortunio sul lavoro da contagio 4, per quelli “stradali” il blocco della circolazione durante il lockdown e il massiccio ricorso allo smartworking, durante e dopo, hanno rappresentato il vero freno al fenomeno. I decrementi maggiori degli infortuni stradali si sono registrati ovviamente nei mesi di accadimento di marzo (–64,6%) e a aprile (–76,0%), i più drammatici della prima fase, con cali via via più bassi e rientrati nel meno eccezionale –12,9% di settembre rispetto a settembre 2019, in concomitanza con il rientro dalle ferie in un ambito lavorativo in cauta ripresa rispetto ai mesi precedenti. Ma già i dati di ottobre 2020, non ancora disponibili al momento in cui si scrive, plausibilmente accentueranno nuovamente il calo rispetto al 2019 in virtù della ripresa della pandemia e dei suoi effetti sulla mobilità dei lavoratori (Inail–MIT, 2020).

7. Conclusioni

La guida è un’attività molto complessa che richiede l’integrazione di capacità cognitive quali l’attenzione, l’inter-

pretazione visuo-spaziale, l'integrazione visuo-motoria e la capacità decisionale. L'elemento centrale è rappresentato dall'uomo che interagisce con il veicolo mediante l'utilizzo di comandi primari (volante, cambio, pedali) e secondari (luci, indicatori di direzione, radio). Si tratta quindi di un sistema dinamico in cui l'individuo riceve informazioni dalla vettura e dall'ambiente ed è in grado di modificare il suo comportamento.

La strada costituisce uno dei maggiori pericoli per la nostra sicurezza sia in occasione di lavoro che nella vita extralavorativa. La consapevolezza di tale pericolo è lontana dall'essere acquisita e percepita, per tale motivo sono spesso i comportamenti imprudenti e non consapevoli che generano gli incidenti su strada.

Le problematiche afferenti alla sicurezza stradale si integrano in un sistema complesso, che vede riferimenti normativi variegati, non solo a livello nazionale ma anche europeo. L'Unione Europea al fine di ottenere un livello più uniforme di sicurezza stradale nel territorio ha adottato in generale un approccio comune rappresentato dall'obiettivo "*vision zero*" (zero vittime e zero feriti): un obiettivo finalizzato all'azzeramento del numero di vittime e di feriti gravi entro il 2050. Il concetto fondamentale è quello di prevenire gli incidenti, e se questi avvengono ancora, l'obiettivo è di ridurre al minimo le loro conseguenze poiché le persone compiono errori e sono fisicamente vulnerabili. L'organizzazione nazionale della sicurezza stradale deve quindi tendere a cambiare il sistema traffico, favorendo lo sviluppo di un sistema che elimini tutte le conosciute possibilità di errore umano, che contribuisce per più del 90% nel loro determinismo, e riduca i danni fisici nei rimanenti incidenti, un sistema di sicurezza stradale basato sulla fun-

zionalità, omogeneità, prevedibilità, consapevolezza e responsabilità condivisa da tutti coloro che sono direttamente o indirettamente coinvolti nel traffico stradale (utenti della strada, progettisti, autorità competenti, costruttori di veicoli, ecc.).

Riferimenti bibliografici

- Abegaz, T., Berhane, Y., Worku, A., Assrat, A., Assefa, A. (2014) Effects of excessive speeding and falling asleep while driving on crash injury severity in Ethiopia: A generalized ordered logit model analysis. *Accid Anal Prev*, 71, 15–21.
- Bioulac, S., Micoulaud–Franchi, J.A., Arnaud, M., Sagaspe, P., Moore, N., Salvo, F., *et al.* (2017). Risk of motor vehicle accidents related to sleepiness at the wheel: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*, 40(10).
- Decae, R., Hermens, F. (2020). Road safety targets. Monitoring report. Reporting period 2010–2019. *European Road Safety Observatory. European Commission*. Available https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/monitoring_report_november_2020.pdf.
- European Commission. Working together for SAFER ROADS in the EU. (2017). *Mobility and Transport*. Available https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/statistics/dacota/factsheet-160920.pdf.
- European Automobile Manufacturers Association. *Road safety: safe vehicles, safe drivers, safe roads*. (2019). Available https://www.roadsafetyfacts.eu/themes/ACEA-Road-Safety-Facts/img/ACEA_Road_Safety.pdf.
- Findley, L.J., Unverzagt, M.E., Suratt, P.M. (1988). Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 138(2), 337–40.

- Garbarino, S., Pitidis, A., Giustini, M., Taggi, F., Sanna, A. (2015). Motor vehicle accidents and obstructive sleep apnea syndrome: A methodology to calculate the related burden of injuries. *Chron Respir Dis*, 12(4), 320–328.
- Herman, J., Kafoa, B., Wainiqolo, I., Robinson, E., McCaig, E., Connor, J., Jackson, R., Ameratunga, S. (2014). Driver sleepiness and risk of motor vehicle crash injuries: a population-based case control study in Fiji (TRIP 12). *Injury*, 45(3), 586–591.
- Horne, J.A., Reyner, L.A. (1995). Sleep related vehicle accidents. *BMJ*, 310(6979), 565–567.
- Istat. (2020). *Incidenti Stradali*. Anno 2019. Available <https://www.istat.it/it/files//2020/07/Incidenti-stradali-in-Italia-Anno-2019-aggiornamento027ottobre2020.pdf>.
- Knipling, R.R., Wang, J-S. (1994) Crashes and Fatalities Related to Driver Drowsiness/Fatigue. U.S. Department of Transportation National Highway Traffic Safety, Administration. *Research Note*, pp. 1–8. Available <https://trid.trb.org/view/415055>.
- Léger, D., Ement, P. (2015). Somnolence et risque accidentel [Sleepiness and accidental risk]. *Presse Med*, 44(10), 1022–8.
- Lyznicki, J.M., Doege, T.C., Davis, R.M., Williams, M.A. (1998). Sleepiness, driving, and motor vehicle crashes. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*, 279(23), 1908–1913.
- Maycock G. (1996). Sleepiness and driving: the experience of UK car drivers. *J Sleep Res*, 5(4), 229–237.
- Philip, P., Vervialle, F., Le Breton, P., Taillard, J., Horne, J.A. (2001). Fatigue, alcohol, and serious road crashes in France: factorial study of national data. *BMJ*, 322(7290), 829–830.
- Premti, A. (2018). Transport and trade facilitation. Road Safety: Considerations in Support of the 2030 Agenda for Sustainable Development. *United Nations Conference on Trade and Development*, 10, 7–9. Available from https://unctad.org/system/files/official-document/dtltlb2017d4_en.pdf.

- Rivano V. (2009). *Ricostruzione della dinamica degli incidenti stradali: le indagini*. Firenze University Press. Available <https://media.fuipress.com/files/pdf/16/1772/3599>.
- Sagaspe, P., Taillard, J., Bayon, V., Lagarde, E., Moore, N., Bousuge, J., *et al.* (2010). Sleepiness, near-misses and driving accidents among a representative population of French drivers. *J Sleep Res*, 19(4), 578–584.
- Watling, C.N., Armstrong, K.A., Smith, S.S., Wilson A. (2016). The on-road experiences and awareness of sleepiness in a sample of Australian highway drivers: A roadside driver sleepiness study. *Traffic Inj Prev*, 17(1), 24–30.
- World Health Organization (WHO). (2008a). *Global Burden of Disease, Update 2004*. Geneva. Available https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
- World Health Organization (WHO). (2008b). *World Health Statistics*. Geneva. 2008. Available <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>.
- World Health Organization. (WHO). (2021). *Global status report on road safety 2020*. Geneva. Available http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44122/9789241563840_eng.pdf?sequence=1.
- Zhang, G., Yau, K.K., Zhang, X., Li, Y. (2016). Traffic accidents involving fatigue driving and their extent of casualties. *Accid Anal Prev*, 87, 34–42.
- Istat. (2021). *Incidenti Stradali*. Stima preliminare. Gennaio–settembre 2020. Available https://www.istat.it/it/files//2020/12/REPORT_STIMA-PRELIMINARE-INCIDENTI-STRADALI_2020.pdf.
- Eurostat. (2013). *European Commission. European Statistics on Accidents at Work (ESAW)*. Luxembourg: Publications Office of the European Union. Available <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926181/KS-RA-12-102-EN.PDF.pdf/56cd35ba-1e8a-4af3-9f9a-b3c47611ff1c?t=1414782641000>.

- Eurostat (2021). *Glossary: Accident at work*. Available https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Glossary:Accident_at_work.
- European Road Safety Observatory. (2019). *European Commission. Work-related Road Safety, Summary*. Available https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/ersosynthesis2018-workrelatedroadsafety-summary.pdf.
- Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (Inail), Consulenza Statistico Attuariale. (2020). Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti (MIT). *Statistiche sulla incidentalità nei trasporti stradali, anche con riferimento alla tipologia di strada. Infortuni sul lavoro con mezzo di trasporto coinvolto denunciati all'Inail*. Available <https://www.mit.gov.it/node/14702>.



OSAS: PATENTE DI GUIDA E ASPETTI MEDICO LEGALI

Giuseppe Saffioti, Sara Salis*

Abstract: Le Direttive ed i relativi Decreti di recepimento in tema di OSAS si inseriscono nel complesso quadro normativo afferente alla valutazione dell' idoneità alla guida. La legislazione specifica in materia di OSAS, anch'essa particolarmente complessa, rientra in tale articolato contesto legislativo, da ultimo, con la Direttiva 2014/85/UE, recepita in Italia con il Decreto 22 dicembre 2015 del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, che a sua volta apporta sostanziali modifiche all'allegato III del D.Lgs. 18 aprile 2011 n. 59. I suddetti documenti sono stati analizzati unitamente al Decreto del Ministero della Salute 3 febbraio 2016, al fine di esaminare gli indirizzi medico legali da osservare per l'accertamento dell' idoneità alla guida dei soggetti affetti da disturbi del sonno da apnee ostruttive notturne o sospettati di essere affetti da tale malattia e le conseguenti linee guida per i diversi livelli valutativi per il rilascio dell' idoneità alla guida.

* Direzione Sanità, Rete Ferroviaria Italiana S.p.A.

Keywords: OSAS; CML; medico monocratico; autotutela, idoneità alla guida.

1. Introduzione

Le Direttive ed i relativi Decreti di recepimento in tema di OSAS si inseriscono nel complesso quadro normativo afferente alla valutazione dell'idoneità alla guida.

Si tratta di una serie di norme che individuano, non solo i requisiti psicofisici necessari per la definizione dell'idoneità, ma anche i diversi livelli valutativi che, a seconda dei casi, sono deputati al rilascio della certificazione.

La legislazione in merito alle OSAS, anch'essa particolarmente complessa, si inserisce in tale contesto legislativo, da ultimo con la Direttiva 2014/85/UE, recepita in Italia con il Decreto 22 dicembre 2015 del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti che a sua volta apporta sostanziali modifiche all'allegato III del D.Lgs. 18 aprile 2011 n. 59, con l'inserimento del Paragrafo H, dal titolo «Malattie neurologiche e Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno» nel quale vengono definite, al sub paragrafo H2, le modalità di valutazione dell'idoneità alla guida in caso di OSAS.

Lo scopo del presente lavoro è quello di esaminare gli aspetti medico legali della materia in oggetto, analizzando anche il Decreto del Ministero della Salute 3 febbraio 2016, che definisce «gli indirizzi medico legali da osservare per l'accertamento dell'idoneità alla guida dei soggetti affetti da disturbi del sonno da apnee ostruttive notturne o sospettati di essere affetti da tale malattia». Il Decreto anzidetto fornisce difatti le indicazioni per la valutazione dell'idoneità alla guida da applicare ai tre livelli valutativi previsti in materia di valutazione della idoneità alla guida di veicoli a motore:

giudizio monocratico dei sanitari abilitati, giudizio collegiale delle Commissioni Medico Locali (CML) per l' idoneità alla guida e giudizio in autotutela a cura delle Unità Sanitarie Territoriali della Direzione Sanità di Rete Ferroviaria Italiana (RFI) S.p.A.

2. Discussione

Le Direttive ed i relativi Decreti di recepimento in tema di OSAS si inseriscono nel complesso quadro normativo afferente alla valutazione dell' idoneità alla guida. Si tratta di una serie di norme che individuano, non solo i requisiti psicofisici necessari per la definizione dell' idoneità, ma anche i livelli valutativi che, a seconda dei casi, sono deputati al rilascio della certificazione. Di seguito le principali fonti normative:

- “Nuovo codice della strada” – Decreto Legislativo 30 aprile 1992 n. 285;
- Regolamento di esecuzione e di attuazione – Decreto del Presidente della Repubblica n. 495 del 1992;
- Legge 29 luglio 2010 n. 120;
- Decreto Legislativo 18 aprile 2011 n. 59 recepimento della Direttiva 2006/196/CE e della Direttiva 2009/113/CE;
- Decreto Legislativo 22 dicembre 2015 recepimento della Direttiva 2014/85/CE;
- Decreto del Presidente della Repubblica 10 luglio 2017 n. 139 (modifica dell' Appendice II al Titolo IV art. 320 del DRP n. 495 16 dicembre 1992);
- Decreto del Ministero delle Infrastrutture e dei trasporti 26 gennaio 2018 recepimento della Direttiva 2016/1106/CE.

Alle suddette norme si aggiunge la legislazione di settore nel comparto dei Trasporti destinata al personale dei gestori di reti ferroviarie — diverse da quelle concesse ad RFI S.p.A. con il Decreto Ministeriale 31 ottobre 2000, n. 138/T — e delle aziende esercenti servizi di trasporto sulle reti medesime, addetti alle metropolitane, tramvie ed impianti assimilati, filovie ed autolinee.

Come premesso i livelli valutativi previsti per la valutazione dell' idoneità alla guida di veicoli a motore sono tre: il primo livello di giudizio monocratico, per patenti "normali", definito dal comma 2 dell'art 119 del D.Lgs. 285/92, il secondo livello rappresentato dalle Commissioni Mediche Locali per patenti "normali" e "speciali" definito dal comma 4 dell'art. 119 D.Lgs. 285/92 e del D.P.R. 495/92, ed infine il terzo livello nell'ambito delle competenze istituzionali delle Unità Sanitarie Territoriali della Direzione Sanità di RFI S.p.A. per le visite in autotutela avverso il giudizio delle CML in materia di patenti terrestri e per i ricorsi gerarchici in materia di patenti nautiche, definito dal comma 5 dell'art. 119 del D.Lgs. n. 285 del 30/4/1992, come modificato dall'art. 23 della L. 120/2010.

Il livello del giudizio monocratico afferisce alle seguenti figure professionali:

- medici appartenenti al ruolo medico del Ministero della Salute;
- medici responsabili dei servizi di base del distretto sanitario;
- medici militari in servizio permanente effettivo o in quiescenza;
- ispettori medici delle Ferrovie dello Stato (oggi personale medico di ruolo della Direzione Sanità di RFI S.p.A e sue strutture periferiche);

- medici di ruolo della Polizia di Stato;
- ispettori medici del Ministero del Lavoro;
- medici del ruolo sanitario del Corpo Nazionale dei Vigili del Fuoco.

L'accertamento può essere effettuato dai medici anzidetti, anche dopo aver cessato di appartenere alle amministrazioni e ai corpi ivi indicati, purché abbiano svolto l'attività di accertamento negli ultimi dieci anni o abbiano fatto parte delle Commissioni di cui al comma 4 per almeno cinque anni (c. 1b, art. 23 Legge n. 120 del 29/7/2010).

Il riscontro da parte dei medici, specificamente individuati al comma 2 dell'art. 119 del D.Lgs. 285/92, della non sussistenza dei requisiti sensoriali e fisici previsti per le patenti "normali", ovvero il riscontro della sussistenza degli stati patologici, di cui ai gruppi nosografici descritti nell'appendice II art. 320 del Regolamento di Attuazione del Codice della Strada come modificato dall'allegato III del D.Lgs. n. 59 del 18/4/2011, attiva il secondo livello valutativo.

Le Commissioni Mediche Locali sono costituite presso le Unità Sanitarie di ogni capoluogo di provincia, ai sensi dell'art. 330 del D.P.R. 495/92 e dell'art. 119 comma 4 del Nuovo Codice della Strada, ed hanno il compito di accertare i requisiti psico-fisici in caso di revisione della patente di guida oppure in occasione del rinnovo, del conseguimento o dell'estensione ad altre categorie richiesto da persone con situazioni cliniche o di età che possano far sorgere dei dubbi circa l'idoneità e la sicurezza della guida.

Infine, ai sensi della Legge n. 120 del 29/07/2010 art. 23 punto 1 lettera e) che modifica l'art. 119 comma 5 del D.Lgs. 285/92, alla Direzione Sanità RFI, oltre che l'effettuazione di visite superiori di ricorso in opposizione a giu-

dizi espressi in ambito ferroviario e del pubblico servizio di trasporto, è affidata la competenza di terzo livello in tema di idoneità alla guida sia per patenti terrestri (autotutela) che nautiche (ricorso gerarchico).

Qualora il cittadino non condivida il giudizio emesso dalle Commissioni Mediche Locali, ex c. 5, art. 119, D.Lgs. n. 285 del 30/4/1992, come modificato dall'art. 23 della L. 120/2010, può sottoporsi a sua richiesta ed a sue spese, a visita medica presso gli organi sanitari periferici della Direzione Sanità di RFI S.p.A. (Unità Sanitarie territoriali e loro presidi).

In caso di nuova certificazione medica più favorevole rilasciata dalle strutture sanitarie RFI anzidette, questa può essere presentata dall'interessato al competente ufficio della motorizzazione civile entro il termine massimo di 120 giorni dal ritiro del certificato medico rilasciato dalla Commissione Medica Locale.

Ciò ai fini della modifica da parte della motorizzazione civile, in autotutela, dei provvedimenti di sospensione, di revoca ovvero di riduzione del termine di validità della patente o dei diversi provvedimenti che incidono sulla categoria di veicolo alla cui guida la patente abilita o che prescrivono eventuali adattamenti, conseguenti al giudizio della CML.

Per quanto attiene la specifica legislazione relativa alle OSAS ed alla idoneità alla guida a partire dall'emissione della Direttiva 2006/126/CE e della Direttiva 2009/113/CE, recepite con il Decreto Legislativo 18 aprile 2011 n. 59, sono state introdotte notevoli modifiche nella valutazione dell'idoneità alla guida in relazione alla sussistenza di patologie neurologiche, in particolare all'epilessia, facendo, tuttavia, solo un generico riferimento ad «altre perturbazioni dello stato di coscienza».

Successivamente alle predette Direttive, a partire da uno studio di settore dell'Unione Europea del 2013, da cui emergeva che la sindrome delle apnee del sonno ostruttiva rappresentava un grave rischio per i conducenti di veicoli in relazione all'incremento del numero di incidenti stradali di cui si rende responsabile, scaturivano una serie di approfondimenti in sede legislativa che portavano alla riformulazione dei requisiti richiesti ai conducenti di veicoli per il rilascio o il rinnovo della patente di guida in riferimento all'OSAS.

Tali raccomandazioni venivano trasmesse con la Direttiva 2014/85/UE agli Stati Membri dell'Unione, affinché adeguassero le varie normative nazionali entro il 31 dicembre 2015, con l'obiettivo di limitare gli incidenti che derivano da disturbi respiratori che generano sonnolenza durante il giorno.

La suddetta direttiva che ha modificato l'allegato III della Direttiva 2006/126/CE, per la prima volta introduce la *Sindrome delle apnee ostruttive del sonno* tra le patologie da valutare specificatamente dell'ambito dell'idoneità alla guida, definendo una classificazione della patologia per gravità (OSAS moderata e grave) e un criterio di attribuzione secondo l'indice AHI (indice apnea-ipopnea):

- *moderata* con indice di apnea-ipopnea compreso tra 15 e 29 l'ora;
- *grave* con indice di apnea-ipopnea pari o superiore a 30.

In seguito la norma anzidetta è stata recepita in Italia con il Decreto 22 dicembre 2015 del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, che a sua volta apporta sostanziali modifiche all'allegato III del D.Lgs. 18 aprile 2011 n. 59,

con l'inserimento del Paragrafo H, dal titolo «Malattie neurologiche e Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno», nel quale vengono definite, al sub paragrafo H2, le modalità di valutazione dell'idoneità alla guida in caso di OSAS.

Il Decreto MIT del 22 dicembre 2015 introduce al sub paragrafo H2 i disturbi del sonno da apnee ostruttive notturne e stabilisce criteri procedurali e valutativi in merito all'idoneità alla guida per soggetti affetti da OSAS. In particolare:

- non è previsto il rilascio/rinnovo per OSAS che determinano grave e incoercibile sonnolenza diurna, con accentuata riduzione delle capacità dell'attenzione, non adeguatamente controllate con le cure prescritte;
- è possibile il rilascio/rinnovo da parte del medico monocratico (previa valutazione particolare dei soggetti che presentino sintomi riconducibili alle apnee ostruttive) per OSAS che non determinano sonnolenza diurna o in caso di lieve sonnolenza diurna;
- è prevista la segnalazione nei modi previsti alla CML in caso di dubbi circa l'idoneità e la sicurezza alla guida;
- si può procedere al rilascio/rinnovo da parte delle CML per soggetti con OSAS moderate o gravi, che dimostrino un adeguato controllo della sintomatologia con relativo miglioramento della sonnolenza diurna, eventualmente confermata da parere specialistico di struttura pubblica.

Dove per "eccessiva sonnolenza diurna" si intende una sensazione soggettiva di un imperioso bisogno di sonno in una condizione non usuale (tempo e luogo) o un episodio di addormentamento non intenzionale o in una condizione non usuale (tempo e luogo).

I contenuti della Direttiva 2014/85/UE, successivamente all'emissione del Decreto di recepimento, vengono meglio definiti nel 2016 dal Decreto del Ministero della Salute 3 febbraio 2016, che definisce «gli indirizzi medico legali da osservare per l'accertamento dell'idoneità alla guida dei soggetti affetti da disturbi del sonno da apnee ostruttive notturne o sospettati di essere affetti da tale malattia».

Nello stesso Decreto viene evidenziato in primo luogo come nella scelta dei test si sia tenuto conto del rapporto efficacia/sostenibilità dei test da utilizzare per la valutazione del profilo di rischio per la circolazione stradale, in considerazione dei problemi metodologici legati all'accertamento e la quantificazione della condizione di «eccessiva sonnolenza diurna», dovuti alla pluralità delle manifestazioni cliniche sottese dal processo neurofisiologico della sonnolenza.

Dal decreto del Ministero della Salute 3 febbraio 2016 scaturiscono le seguenti indicazioni operative.

Il medico monocratico dovrà procedere con l'individuazione dei «soggetti con sospetta OSAS» in occasione del rilascio/rinnovo, in presenza di:

- soggetti con riferito russamento rumoroso e abituale (tutte le notti), persistente (da almeno sei mesi), «intermittente» per la presenza di «pause» respiratorie (apnee), e sonnolenza diurna;
- soggetti in cui, oltre al dato anamnestico del russamento, sia riscontrabile una delle seguenti condizioni: obesità – micrognatia e/o retrognatia – collo grosso;
- soggetti per i quali emerga russamento e la presenza di una o più delle seguenti patologie: ipertensione arteriosa farmaco-resistente – aritmie (fibrillazione atriale) –

diabete mellito tipo 2 – cardiopatia ischemica cronica
– eventi ischemici cerebrali – broncopneumopatie.

Si dovrà procedere altresì con la valutazione del «profilo di rischio» per la circolazione stradale tra i soggetti individuati nella fase precedente tramite apposito questionario allegato al Decreto Ministeriale in oggetto.

Si potranno pertanto individuare tre profili di rischio ai quali corrisponde una diversa procedura all'atto del rilascio/conferma dell'idoneità alla guida.

Un profilo a basso rischio, rappresentato da soggetti russatori abituali con sonnolenza assente/soggetti affetti da OSAS con dichiarazione specialistica che documenta l'assenza di sonnolenza diurna (ai sensi dell'All. III del D.M. febbraio 2016); in questo caso il medico monocratico potrà procedere al rilascio/rinnovo.

Il profilo a medio rischio sarà invece rappresentato da soggetti con sonnolenza lieve associata alle condizioni/patologie elencate al punto precedente; sarà una scelta del medico monocratico demandare il rilascio/rinnovo alla CML.

In caso di profilo ad elevato rischio, con soggetti con eccessiva sonnolenza diurna, il medico monocratico deve sospendere il rilascio/rinnovo e demandare il giudizio alla CML.

Per quanto attiene alle indicazioni per le CML, sia in caso di sospetto che di diagnosi di OSAS deve essere somministrato direttamente il Test dei Tempi di Reazione, per valutare il livello di vigilanza, eventualmente associato all'utilizzazione del Questionario sulla sonnolenza di Epworth (EES), di cui all'Allegato III del D.M., per la valutazione del profilo di rischio per la circolazione stradale in relazione al pericolo derivante da condizioni di sonnolenza diurna e riduzione delle capacità di concentrazione ed attenzione.

Il test dei tempi di reazione deve essere somministrato con misuratore automatico dei tempi di reazione a stimoli semplici e complessi, visivi e acustici. Ha durata 10 minuti (5 minuti per 2 volte in sequenza senza interruzioni) e prevede la somministrazione in sequenza rapida di stimoli luminosi ai quali l'esaminato deve rispondere premendo un pulsante a sua disposizione.

I risultati del test dei tempi di reazione devono essere interpretati in funzione del livello di rischio per la circolazione con conseguente emissione del giudizio che dipenderà dal livello di rischio identificato:

- risultato superiore all'8° decile = basso livello di rischio,
- risultato compreso tra 4° e 7° decile: si deve procedere all'integrazione con il punteggio del Questionario sulla sonnolenza di Epworth,
- per punteggio non superiore a 11 alla ESS = medio-basso livello di rischio,
- per punteggio superiore a 11 alla ESS = elevato livello di rischio,
- risultato del test dei tempi di reazione inferiore al 4° decile = elevato rischio.

In caso di basso livello di rischio la CML può dichiarare il soggetto idoneo senza particolari prescrizioni o limitazione.

In caso di medio-basso livello di rischio la CML può dichiarare il soggetto idoneo con validità ridotta a tre anni per patenti gruppo 1 e un anno per patenti gruppo 2 (in considerazione della necessità di controlli ravvicinati).

In caso di elevato livello di rischio sarà invece necessario integrare il giudizio con acquisizione di valutazione specia-

listica elaborata seguendo il modello di cui all'allegato III dello stesso D.M.

La CML potrà procedere, in caso di soggetti con OSAS moderata o grave che producano attestazione specialistica ai sensi dell'Allegato IV del D.M. sull'aderenza alla terapia prescritta e sul miglioramento della sonnolenza dichiarando il soggetto idoneo con validità ridotta a tre anni per patenti gruppo 1 e un anno per patenti gruppo 2.

In caso di OSAS che determinano grave e incoercibile sonnolenza diurna con accentuata riduzione delle capacità dell'attenzione non adeguatamente controllate con le cure prescritte (comma c, art. 2, Decreto Legislativo 22 dicembre 2015) non sarà possibile procedere con il rilascio/rinnovo.

Riferimenti bibliografici

Nuovo codice della strada” – Decreto legislativo 30 aprile 1992 n. 285. Regolamento di esecuzione e di attuazione – Decreto del Presidente della Repubblica n. 495 del 1992.

Legge 29 luglio 2010 n. 120.

Decreto Legislativo 18 aprile 2011 n. 59 recepimento della Direttiva 2006/196/CE e della Direttiva 2009/113/CE.

Decreto Legislativo 22 dicembre 2015 recepimento della Direttiva 2014/85/CE.

Decreto del Presidente della Repubblica 10 luglio 2017 n. 139 (modifica dell'Appendice II al Titolo IV art. 320 del DRP n. 495 16 dicembre 1992).

Decreto del Ministero delle Infrastrutture e dei trasporti 26 gennaio 2018 recepimento della Direttiva 2016/1106/CE.

IDONEITÀ AL LAVORO NEL SETTORE DELL'AUTOTRASPORTO

Pietro Ferraro*, Agnese Martini**,
Paola Bellaviti Buttoni***, Matteo Bonzini***

Abstract: Il giudizio di idoneità costituisce un atto importante e delicato del medico competente, rilasciato dopo un'analisi comparata del rischio lavorativo e sulla base delle caratteristiche individuali e cliniche di ciascun lavoratore. Di fronte al rischio legato alla guida le condizioni che possono comportare un rischio di infortuni e incidenti sono numerose e varie, ponendo il medico di fronte a una sfida rilevante. Al fine del rilascio dell'idoneità alla mansione specifica di un lavoratore/conducente, si distingue il caso di un conducente di automezzo o mezzo che trasporta persone, dal caso di un lavoratore che guida un'autovettura. Nel primo caso l'abbondante

* Medicina del Lavoro, IRCCS Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (FG).

** Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale, INAIL.

*** Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; Fondazione IRCCS Ca'Granda Policlinico di Milano.

normativa al riguardo considera sia il rischio individuale che quello per terzi e che si sovrappone con le norme per il rilascio della patente di guida. Nel secondo caso invece, in particolare se il lavoratore utilizza il mezzo proprio solamente per recarsi al lavoro, non vi è una chiara indicazione normativa a considerare questo problema in sede di sorveglianza sanitaria. Condizioni come le apnee ostruttive del sonno (OSAS), devono essere adeguatamente indagate dal medico competente al fine di far emergere e gestire tale condizione poiché: a) la sonnolenza dovuta a OSAS, se non trattata, aumenta il rischio di incidentalità; b) gli incidenti stradali sono responsabili di una quota importante di infortuni gravi e mortali tra i lavoratori; c) il trattamento di OSAS consente il recupero di una condizione di adeguata vigilanza e la conseguente riduzione di esposizione al rischio.

Keywords: idoneità; incidente stradale; infortunio stradale, autotrasporto; sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

1. Introduzione

Gli autisti professionisti e, in generale, tutti coloro che lavorano con mansione di autista nel settore degli autotrasporti devono mantenere una idonea integrità psico-fisica e quindi un buono stato di salute, al fine di svolgere i propri compiti e doveri in sicurezza e senza rischi per se stessi o altri (Costa *et al.*, 2001). Come in altri settori ad alto rischio di infortuni sul lavoro, è possibile che un uso abituale di alcuni farmaci o condizioni sanitarie non diagnosticate o scarsamente controllate possano contribuire ad un aumento del

rischio di infortuni sul lavoro, soprattutto per quanto concerne l'incidentalità stradale (Barbone *et al.*, 1998; Bramness *et al.*, 2002; Garshick *et al.*, 2008). Numerose sono, infatti, le condizioni sanitarie che possono rappresentare una controindicazione relativa o assoluta al lavoro, ad esempio per (Barbone *et al.*, 1998): a) malattie cardiovascolari (Bigert *et al.*, 2004; 24), diabete mellito, malattie del sistema nervoso centrale, disturbi del sonno (Barbé *et al.*, 1998; Cui *et al.*, 2006; Dagan *et al.*, 2006; Howard *et al.*, 2004; Philip, 2005; Songer *et al.*, 1993; Toennes *et al.*, 2005; Viegas *et al.*, 2006), disturbi della vista e dell'udito, ecc.

I disturbi cardiovascolari e metabolici (soprattutto diabete mellito) sono le condizioni di salute che più comunemente vengono riscontrate durante la sorveglianza sanitaria dei lavoratori del settore e spesso risultano scarsamente compensati da opportuna terapia o addirittura non diagnosticati.

L'importanza di una diagnosi precoce di qualsiasi malattia cronica o degenerativa, oltre al potenziale impatto sulla sicurezza alla guida, è giustificata anche alla necessità di mantenere a lungo termine l'idoneità piena al lavoro che, senza un intervento precoce, si deteriorerebbe con importanti e gravi ripercussioni e costi sanitari ed economici.

La condizione di salute psico-fisica di un individuo alla guida può essere modificata o alterata anche a seguito di assunzione di sostanze psico-attive per motivi voluttuari (alcol, droghe, ecc.) (Appenzeller *et al.*, 2004; Bernhoft *et al.*, 2005; Bramness *et al.*, 2002; Drummer *et al.*, 2003; Ferrara *et al.*, 2000; Gustavsen *et al.*, 2006; Longo *et al.*, 2000; Longo *et al.*, 2000) o terapeutici (farmaci). Come accade per l'alcol e le droghe, anche molti farmaci, soprattutto quelli che agiscono a livello del Sistema Nervoso

Centrale, possono interferire negativamente sulle funzioni che sovrintendono alla guida. Tali sostanze possono compromettere la guida attraverso vari meccanismi: diminuendo il livello di concentrazione, provocando sonnolenza e sedazione, causando vertigini, confusione mentale, giramenti di testa.

Ai fini di una guida corretta, anche il fumo di sigaretta e il rilascio nell'abitacolo di componenti tossici della sigaretta (nicotina e ossido di carbonio) hanno la prerogativa di incidere acutamente sulla sensorialità del guidatore. La nicotina è infatti alcaloide catalogato come una droga, è contenuta in ogni sigaretta nella misura di circa 0,2–1 mg a seconda della marca, solo il 20% passa nel fumo e di questa quantità circa l'80% viene assorbita dal fumatore se lo respira, 30–40% se non lo respira. L'ossido di carbonio costituisce circa il 4–5% del fumo di sigaretta in cui presenta concentrazioni almeno 1000 volte più alta di quella ritenuta tollerabile nell'ambiente.

Da non dimenticare tra i fattori che condizionano l'integrità psico-fisica del guidatore l'affaticamento del conducente (Adams–Guppy *et al.*, 2003; Akerstedt *et al.*, 2001; Guillemin *et al.*, 1992) e la sonnolenza alla guida, elementi ancora sottostimati quali determinanti degli incidenti stradali e tra questi l'apnea ostruttiva del sonno (OSAS), causa di sonnolenza del guidatore e di eccessiva sonnolenza diurna.

2. Idoneità al lavoro e sorveglianza sanitaria

L'attività di guida è stata definita un compito complesso ed a rischio. Nel termine complesso si vuole sottolineare la multifattorialità del compito (sia per le componenti del

compito sia per la presenza di sollecitazioni plurisensoriali che giungono al soggetto che lo svolge) e l'aspetto di pericolo insito nelle possibili ricadute di comportamenti non perfettamente coerenti e sincronizzati alle richieste del compito, dovuti all'individuo stesso che li compie.

Il lavoro di conducente di mezzi presenta quindi delle caratteristiche particolari che rendono necessaria una spiccata attenzione al lavoratore ed alle condizioni in cui si svolge il lavoro.

L'idoneità, dal latino *idoneitas*, è definita come possesso dei requisiti necessari o richiesti per una determinata attività. Questo concetto viene espresso nel Decreto Legislativo 81/08 e ss.mm.ii. ai commi 5, 6 bis e 7 dell'articolo 41 (D.Lgs. 81/2008 e ss.mm.ii.).

Nel campo della medicina del lavoro, il medico competente, sulla base della valutazione del rischio, del profilo di rischio di ciascun lavoratore e delle risultanze delle visite e accertamenti di laboratorio e strumentali effettuati, esprimerà uno dei seguenti giudizi di idoneità alla mansione: idoneità piena o parziale con le dovute prescrizioni o limitazioni, o inidoneità, temporanea o permanente. Il medico deve quindi conoscere in dettaglio le caratteristiche del lavoratore, dell'attività lavorativa e dell'ambiente di lavoro.

È infatti importante, più che per altre mansioni, che il medico competente, conosca i rischi correlati alla guida in quanto è in capo a lui, ai fini del giudizio di idoneità alla mansione specifica, l'onere di fondere le informazioni sui rischi lavorativi con quelle "condizioni umane" correlate a comportamenti, stili di vita, assunzione di alcol, droghe, farmaci, allo stress, disturbi del sonno, fatica ed a deficit funzionali conseguenti eventuali patologie che possono rappresentare una concausa rilevante nell'incidentalità alla

guida. Questi fattori possono modificare la prontezza dei riflessi, i tempi di reazione e/o l'abilità al compito lavorativo.

Il giudizio di idoneità deve essere espresso per iscritto, una copia deve essere consegnata al lavoratore e un'altra al datore di lavoro così come espresso nell'articolo 41, comma 6 del Decreto Legislativo 81/08 e ss.mm.ii. I destinatari del giudizio saranno solo i lavoratori per i quali la valutazione del rischio abbia mostrato la persistenza di rischi residui alla valutazione/gestione che identifichino condizioni e livelli tali da rendere obbligatoria la sorveglianza sanitaria, che come tale è l'ultimo, ma non meno importante, degli strumenti di prevenzione.

Secondo quanto espresso dal Codice Etico dell'International Commission on Occupational Health (ICOH, 2016) «La valutazione dell'idoneità ad un lavoro specifico, ove richiesta, deve basarsi su una buona conoscenza della mansione e del posto di lavoro e sulla valutazione dello stato di salute del lavoratore. I lavoratori, quindi, devono essere informati a proposito della loro facoltà di fare ricorso contro quelle disposizioni circa la loro idoneità al lavoro che essi ritengono contrarie al loro interesse. A questo riguardo deve essere stabilito un procedimento di appello».

Il giudizio di idoneità deve tutelare i valori costituzionali del diritto alla salute e alla sicurezza del lavoratore, e si riferisce all'idoneità alla mansione specifica del lavoratore rispetto ad esposizioni professionali continue di entità nota.

3. Malattie professionali nel settore autotrasporti

Diversi studi hanno mostrato un aumento di rischio di alcune patologie nel settore dei trasporti, sebbene le stes-

se patologie identificate nel settore coincidano con quelle della popolazione generale, ciò probabilmente a causa del fatto che fattori di rischio extralavorativi e lavorativi interagiscano nel determinismo delle stesse.

Infatti, come evidenziato dai dati Inail, gli infortuni non rappresentano l'unico rischio per la salute di chi opera nel settore trasporti. Gli orari di lavoro prolungati, le operazioni di scarico e carico, la guida di mezzi obsoleti che spesso percorrono strade dissestate, a cui si aggiunge l'affaticamento provocato da vibrazioni e rumore, comportano infatti elevati livelli di stress, fatica e disturbi muscolo-scheletrici. Le denunce di malattia professionale protocollate dall'Inail nel 2019 sono state 2.693, con un incremento del 9,2% rispetto al 2018. Otto patologie su 10 riguardavano il sistema osteomuscolare, infatti, tra le patologie denunciate nel 2019 nel settore trasporto e magazzino oltre l'81% dei casi complessivi con tecnopatia definita ha riguardato il sistema osteomuscolare: il 64% è rappresentato da dorsopatie e il 30% da disturbi dei tessuti molli. Seguono le malattie del sistema nervoso e dell'orecchio. I tumori rappresentano il 3,3% delle denunce e, inoltre, numericamente significative risultano anche le malattie del sistema respiratorio. Marginali i numeri delle altre patologie denunciate: disturbi psichici, malattie dell'apparato digerente e dell'apparato circolatorio (Inail, 2020).

Tra i problemi sanitari di natura occupazionale più frequentemente segnalati nei conducenti sono comprese le patologie muscolo-scheletriche. Il NIOSH (National Research Council (US) Steering Committee, 1999) ormai da anni pone i disturbi muscolo-scheletrici al secondo posto nella lista dei dieci problemi di salute più rilevanti nei luoghi di lavoro. Milioni di lavoratori in tutta Europa

soffrono di disturbi muscolo-scheletrici (DMS). I DMS lavoro-correlati rimangono il problema di salute legato al lavoro più comune in Europa. L'indagine sulla forza lavoro 2013 di Eurostat ha rivelato che, tra tutti i lavoratori che hanno riferito di aver sofferto negli ultimi 12 mesi di almeno un problema di salute correlato al lavoro correlato, il 60 % ha indicato come il più grave i DMS (Eurostat, 2013). Numerosi studi mostrano che: a) le assenze negli autisti aumentano con l'aumentare dei chilometri percorsi (Pope *et al.*, 2002), la frequenza dei problemi al rachide aumenta con l'accrescersi dei chilometri percorsi (Pope *et al.*, 2002; He *et al.*, 2004) ed è sovente causa di pre-pensionamento (Boshuizen *et al.*, 1992); b) la frequenza di manifestazioni come lombalgie, cervicalgie e brachialgie nei conducenti professionisti è aumentata e risulta spesso doppia rispetto alla popolazione generale (Magnusson *et al.*, 1996; Bovenzi e Zadini, 1992; Burdorf *et al.*, 1993; Bovenzi, 1996; Krause *et al.*, 1997; Funakoshi *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2005) e con rischio di recidive (Brendstrup e Biering-Sorensen, 1987; Netterstrom e Juel, 1989); c) l'eccesso di rischio per lombalgie e altri disturbi muscolo-scheletrici negli autisti professionisti è correlabile alle vibrazioni ed il dover mantenere a lungo la posizione seduta, la posizione scomoda, lo sforzo muscolare dovuto al sollevamento ed al trasporto di carichi per i conducenti che devono anche adempiere alle esigenze di carico e scarico merci (tassisti, camionisti, corrieri, mulettisti), i movimenti di piegamento e torsione, le abitudini di vita (vita sedentaria, fumo, ecc.); d) l'anzianità di guida, la magnitudo e la durata dell'esposizione a vibrazioni trasmesse al corpo intero aumentano il rischio di disturbi muscolo-scheletrici (Tamrin, 2009).

Per quanto concerne le patologie a carico dell'apparato uditivo, vi sono pochi studi in letteratura che hanno indagato la funzione uditiva nei lavoratori dei trasporti. Nello studio spagnolo di Corrêa (Corrêa, 2002) viene mostrata una prevalenza di ipoacusia percettiva del 32,7%. Nel 2009 un altro studio che esamina camionisti di lungo raggio con un'anzianità superiore ai 20 anni, mostra una prevalenza di ipoacusia percettiva del 18%, con una lieve predominanza del deficit dell'orecchio sinistro (Janghorbani, 2009). Gli autori suggeriscono che molte sono le concause che hanno un ruolo nel determinismo della funzione uditiva, tra queste il traffico veicolare, l'assenza di un efficiente isolamento acustico della cabina di guida, l'età e l'anzianità lavorativa degli autisti.

Tra le varie patologie identificate nel settore trasporti in letteratura vengono evidenziate anche le malattie cardiovascolari: i camionisti sono una categoria particolarmente a rischio di infarto del miocardio (Emdad *et al.*, 1998); i conducenti di autobus e taxi presentano una incidenza di coronaropatia 3 volte superiore alla popolazione lavorativa generale (Hedberg *et al.*, 1991). L'aumento del rischio di patologie cardiovascolari è stato spiegato dall'adozione di stili di vita e condizioni sociali sfavorevoli. Fattori di rischio per patologie cardiovascolari che più frequentemente sono stati rilevati nei conducenti professionisti sono lo stress, il fumo, l'ipertensione, l'aumento del BMI (indice di massa corporea), la sedentarietà, elevati valori di colesterolo e trigliceridi ed il traffico autoveicolare intenso (Kraus *et al.*, 1982; Netterstrom e Juel, 1988; Hedberg *et al.*, 1993; Tuchsén *et al.*, 1996; Piros *et al.*, 2000; Bluzhas *et al.*, 2003; Costa, 2004; Robinson e Burnett, 2005; Santangelo *et al.*, 2005). Lo stress nei lavoratori adibiti al trasporto

pubblico è dovuto allo scarso controllo delle condizioni e degli orari di lavoro, la responsabilità del ruolo, il rapporto con il pubblico e gli scarsi rapporti con i colleghi. Infatti, in qualsiasi contesto di guida, le conseguenze di un eventuale incidente, disattenzione, errore possono essere disastrose per l'incolumità di passeggeri, altri autisti, passanti.

Gli autisti professionisti sembrerebbero a maggior rischio di patologie croniche respiratorie non neoplastiche. Il tasso di ospedalizzazione per bronco pneumopatie croniche ostruttive, secondo alcuni autori (Tuchsen, 2000; Hannerz e Tuchsen, 2001) è risultato maggiore negli autisti rispetto alla popolazione generale. Questo è probabilmente dovuto ad una maggiore prevalenza, in questa categoria lavorativa, di abitudini voluttuarie (fumo di tabacco) associate all'insorgenza della patologia, anche se, secondo alcuni studi riportati in letteratura, non è possibile escludere un ruolo dell'inquinamento ambientale.

Infine occorre esaminare un'altra grande famiglia di disturbi che possono essere riscontrati negli autisti che sono i disturbi del sonno, patologie che determinano una controindicazione assoluta alla guida e che incidono sull'espletamento della mansione. Questi disturbi sono particolarmente frequenti nei conducenti professionisti: a) circa il 60% dei conducenti di autobus ha problemi correlati al sonno, b) circa il 16% ammette di aver avuto un "colpo di sonno" alla guida, c) circa il 25% riferisce di russare e d) circa il 40% dei camionisti ha problemi a rimanere sveglio durante la guida (Cristaudo *et al.*, 2014). Il lavoro notturno, l'elevato numero di ore alla guida e il basso numero di ore di sonno sono i fattori di rischio principali a cui sono esposti i conducenti professionisti.

4. Sorveglianza sanitaria e idoneità nel settore autotrasporti

Le condizioni psico-fisiche degli autisti professionisti e in generale di tutti gli autisti possono di per sé rappresentare un importante fattore determinante gli incidenti stradali. I criteri che normalmente vengono utilizzati per esprimere il giudizio di idoneità (validità biologica, capacità, abilità, attitudine) devono essere utilizzati in questo settore con particolare perizia, in quanto hanno come obiettivo quello di tutelare la salute e sicurezza dei lavoratori ma anche la tutela di terzi.

Per la finalità della sorveglianza sanitaria i rischi per la salute e la sicurezza dei lavoratori del settore del trasporto stradale sono in genere ben conosciuti e monitorati. I rischi presenti nel settore possono essere: a) vibrazioni principalmente al corpo intero, b) rumore, c) esposizione a inquinanti chimici, d) lavoro a turni e notturno, e) movimentazione carichi, f) rischio biologico in particolare per gli autisti che trasportano animali e/o materiale biologico, g) rischi per esposizione ad alte e basse temperature, h) stress lavoro-correlato, ecc. Alcuni di questi (rumore e vibrazioni in particolare), tipici del settore, non costituiscono una particolare criticità poiché è possibile tutelare la salute del lavoratore attraverso un agevole approccio clinico/diagnostico, che consente di identificare eventuali danni precoci, e attraverso efficaci misure di contenimento.

Diversamente da questi rischi, la gestione del rischio ergonomico o biomeccanico, sebbene siano stati fatti dei notevoli passi avanti per migliorare il posto di guida dell'automezzo, contenendo la parte dinamica del rischio (vibrazioni, movimenti ripetuti, e postura), risulta completa solo

con l'adozione di adeguate misure di tipo organizzativo. Ad esempio l'assunzione di una postura, benché corretta, ma mantenuta per un periodo di tempo prolungato, può creare comunque condizioni di affaticamento delle strutture osteo/muscolo/tendinee causando problemi anche di efficienza funzionale durante la guida.

La sorveglianza sanitaria può rappresentare un utile ed ulteriore strumento di monitoraggio che permette di evidenziare nel tempo l'insorgenza di patologie quali quelle precedentemente citate ma anche patologie che possono essere di pregiudizio per la guida quali ad esempio quelle correlate all'apparato cardiovascolare e visivo.

La sorveglianza sanitaria, come previsto dalla normativa, è istituita per i rischi professionali identificati dalla legge ossia nei casi in cui vi siano rischi per la salute e la sicurezza emersi con la valutazione dei rischi.

La sorveglianza sanitaria viene istituita per il settore autotrasporti ai sensi della Legge 125 e della Legge 131. Infatti l'obbligatorietà di sottoporre il lavoratore a controlli su matrici biologiche per evidenziare una eventuale assunzione di alcolici e sostanze stupefacenti (alla luce del comma 4 dell'art. 41 del D.Lgs. 81/2008) estende di fatto a tutti gli autotrasportatori dipendenti la sorveglianza sanitaria, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio quali le vibrazioni, il rumore, la movimentazione manuale dei carichi o altro, come evidenziato dalle linee guida per la valutazione del rischio e la sorveglianza sanitaria nel settore dei trasporti terrestri (Cristaudo *et al.*, 2014).

Le visite preventive, periodiche e al cambio di mansione infatti «sono altresì finalizzate alla verifica di assenza di condizioni di alcol dipendenza e di assunzione di sostanze psicotrope e stupefacenti». Il monitoraggio in questi casi

riveste particolare importanza in quanto è noto come l'assunzione di sostanze possa alterare in maniera determinante le condizioni psicofisiche del conducente rendendole del tutto inadeguate alla guida di qualsiasi veicolo.

Nel momento in cui si esprime un giudizio di idoneità, ai fini della tutela della salute del lavoratore, così come previsto dal Testo Unico (art. 41 comma 1 lett. a), c)), viene effettuata la “constatazione dell'assenza di controindicazioni al lavoro”, o la individuazione di condizioni di salute “susceptibili di peggioramento a causa dell'attività lavorativa svolta” ed il fattore capacità gioca un ruolo minore. Al contrario, ai fini della tutela della sicurezza, in linea teorica, il giudizio di idoneità si compone molto di più anche di una valutazione della “capacità”, attraverso per esempio la valutazione della qualità della vista, di caratteristiche psicomotorie, fino anche talvolta al limite di particolari condizioni caratteriali e psico-attitudinali.

Nasce da qui l'esigenza di definire un protocollo sanitario di accertamenti mirati anche alla valutazione della integrità del visus, del campo visivo, della percezione dei colori (in fase preventiva) nei protocolli di sorveglianza sanitaria per conduttori di mezzi che pongano rischi per la sicurezza e la valutazione di questo parametro ai fini di eventuali limitazioni al giudizio di idoneità. Inoltre diverse sono le patologie che pongono problemi di adattabilità al lavoro, come ad esempio le patologie metaboliche (es. diabete) o le malattie neurologiche (es. epilessia) in merito alle quali il medico competente deve esprimere un giudizio, in assenza di orientamenti sperimentati in medicina del lavoro, linee di indirizzo od altro, sia a livello regionale che nazionale.

L'attività di sorveglianza sanitaria può, per i medici competenti, rappresentare un momento importante per

promuovere anche nuovi stili di vita. Gli interventi di promozione della salute mirano a far cambiare dei comportamenti riconosciuti come dannosi a favore di comportamenti sicuri o benefici per la salute al fine di contribuire al contenimento delle malattie professionali e alla riduzione del rischio di incidenti e infortuni sul lavoro, con riflessi positivi sull'assenteismo, sulla produttività e sul clima aziendale. Migliorare gli stili di vita rappresenta quindi un valore aggiunto anche per la prevenzione degli incidenti stradali, i comportamenti a rischio sui quali attività di promozione della salute possono risultare efficaci, sono: alimentazione inappropriata, sonnolenza, obesità, disturbi del sonno assunzione di sostanze, scarsa percezione del rischio, diminuzione della performance visiva e motoria da utilizzo inappropriato di apparecchiature di comunicazione, diminuzione dell'attenzione, ansia, nervosismo, somatizzazioni.

5. Il rischio da guida generico negli altri settori lavorativi

Il problema della guida dell'autovettura, con conseguente esposizione al rischio infortunistico ad esso legato, non è però di pertinenza solo del settore dell'autotrasporto, essendo il mezzo stradale (fornito dal datore di lavoro o privato), uno strumento utilizzato da molti lavoratori sia per espletare i propri compiti (lavoro su mezzo di trasporto), oppure, e in modo ancora più diffuso, per raggiungere il proprio posto di lavoro.

L'infortunio in occasione di lavoro e l'infortunio in itinere costituiscono la prima causa di infortuni gravi/mortali secondo le statistiche INAIL a livello nazionale. Lo European Transport Safety Council (ETSC) riporta come da una serie

di studi emerga che le vittime degli incidenti su strada per motivi di lavoro ammontano a circa il 40% del totale dei morti su strada (European Commission, 2018). Tuttavia questa tipologia di rischi non raccoglie di solito l'attenzione del medico competente anche perché non rientra tra i rischi normalmente inseriti nel profilo di rischio delle diverse mansioni. Lo stesso già citato D.Lgs. 81/08 e ss.mm.ii. non dedica a questo rischio particolare e specifica attenzione. Per questo motivo il rischio legato alla guida è da considerarsi probabilmente come il più importante rischio attualmente non normato. La situazione attuale però non corrisponde alla effettiva natura del rischio, portando alla situazione paradossale per cui un lavoratore che passi 20 ore settimana al videoterminale e 20 ore alla guida della sua auto, sia sottoposto a sorveglianza sanitaria solo perché videoterminalista, mentre è evidente a quale condizione sia imputabile il maggior rischio per lui di infortuni anche mortali. Per questo motivo la ricerca di condizioni aggravanti il rischio di incidenti stradali da parte anche del medico competente risponde a una evidente necessità preventiva, a tutela della salute del lavoratore e degli altri utenti della strada.

6. La sindrome delle apnee ostruttive del sonno e il rischio alla guida

Tra le condizioni aggravanti il rischio infortunistico, i disturbi del sonno, quantitativi o qualitativi costituiscono un importante e sovente sottostimato fattore. Tra questi ultimi la Sindrome delle Apnee Ostruttive (OSAS) è per diffusione e potenziali conseguenze, la più rilevante e la causa medica più frequente (Costa *et al.*, 2017). OSAS si presenta in circa il 9% dei conducenti di mezzi terrestri e risulta

sicuramente sottostimata e sottotrattata (Cristaudo *et al.*, 2014). Essa è infatti associata a sonnolenza diurna, ritardo nei riflessi, rischio infortunistico generico e a conseguenze a lungo termine anche gravi, quali disturbi cardiovascolari, metabolici e neurologici. Evidenti risultano anche gli effetti che l'OSAS produce sulla performance lavorativa: riduzione delle abilità lavorative, ridotta produttività al lavoro, maggior assenteismo, cambi permanenti di mansione lavorativa, inabilità al lavoro, pensionamento precoce, difficoltà nei rapporti interpersonali. Quello che però spesso viene sottovalutato è la possibilità di gestire e soprattutto trattare efficacemente tale sindrome. Gli approcci terapeutici disponibili, in sintesi, possono essere ricondotti a: trattamenti finalizzati a correggere i fattori di rischio (primo fra tutti l'obesità), trattamenti finalizzati al superamento dell'apnea attraverso l'uso di strumenti come ad esempio i respiratori a pressione positiva durante il sonno (C-PAP) (Dinh-Thi-Dieu *et al.*, 2020) e trattamenti correttivi odontoiatrici o maxillo-facciali finalizzati ad impedire il collasso completo dei muscoli della faringe o ad alleviare alcuni problemi fisici che bloccano le vie respiratorie superiori durante il sonno. Tutti i trattamenti sono finalizzati alla riduzione delle apnee e alla conseguente riduzione della sonnolenza diurna causata dalla sindrome (Carter, 2003).

7. Ruolo della medicina del lavoro nell'emersione del fenomeno OSAS

Il medico competente, con il suo ruolo attivo nella valutazione dei rischi, può inserire il rischio guida tra i rischi professionali per i quali è necessaria la sorveglianza sanitaria. Con l'attivazione della sorveglianza sanitaria obbligatoria e

la conseguente pianificazione del protocollo sanitario, può prevedere e inserire opportuni protocolli e accertamenti mirati ad individuare eventuali soggetti a rischio per sospetto OSAS o per altri disturbi del sonno comportanti sonnolenza diurna. Tra i possibili strumenti che il medico competente ha a disposizione, per uno screening di primo livello che possa consentire di indirizzare al gold standard per la diagnosi (esame polisonnografico), si possono elencare: a) un'accurata anamnesi del sonno che indaghi roncopatia, sintomi frequenti, quali la sonnolenza diurna ed eventuali eventi associati di addormentamento progressivi, e sintomi meno comuni; b) un esame obiettivo specifico che miri alla ricerca di fattori di rischio come ad esempio l'obesità, l'incrementata circonferenza del collo, la macroglossia, la retrodonzia, l'ipertensione arteriosa (in particolare forme di ipertensione resistenti alla terapia farmacologica); c) la somministrazione di questionari specifici sulla sonnolenza o sui disturbi OSAS correlati (quali ad esempio la Scala di Epworth e/o questionario di Berlino) (Johns, 1991; Ng *et al.*, 2019); d) ove disponibili e giustificati, eventuali test specifici sui tempi di reazione. Questi strumenti, sebbene non adeguati e quindi utilizzabili per una diagnosi definitiva di OSAS, risultano sufficienti e consentono di individuare eventuali soggetti a maggior rischio di sospetta OSAS e di indirizzarli ad accertamenti di secondo livello per la conferma diagnostica.

Appare quindi condizione indispensabile, per la corretta e tempestiva gestione del problema, che il medico del lavoro stabilisca una relazione biunivoca con la medicina del sonno consentendo da una parte l'accesso rapido agli accertamenti di secondo livello necessari per la diagnosi (polisonnografia e/o altre indagini specialistiche) e l'eventuale

presa in carico e follow-up di valutazione della compliance ed efficacia della terapia e dall'altra la comunicazione chiara dell' eventuale conferma diagnostica per la gestione del giudizio di idoneità a tutela del lavoratore del settore trasporti e di terzi (Costa *et al.*, 2017).

8. Conclusioni

In conclusione si ritiene che il medico del lavoro nella sua attività quotidiana non possa eludere la necessità di porre attenzione, nell'ambito delle attività di guida di mezzi, alla ricerca e alla valutazione di fattori di rischio sia per la salute che per la sicurezza del lavoratore e dei terzi, come ad esempio in presenza di disturbi del sonno, sia in fase di valutazione dei rischi lavorativi che in fase di programmazione ed esecuzione di sorveglianza sanitaria nei luoghi di lavoro. Affinché la sorveglianza sanitaria sia giustificata e al contempo efficace infatti devono sussistere contemporaneamente tre condizioni: l'esistenza di un rischio per la salute, l'esistenza di condizioni mediche di ipersuscettibilità che aumentino il rischio individuale e l'esistenza di strumenti clinico-diagnostici per valutare tali condizioni di rischio al fine di mettere in atto un percorso clinico/terapeutico che consenta di trattarle e seguirle nel tempo (*follow-up*).

Il contributo del medico competente si gioverà della stesura di precise procedure di gestione dei casi più critici, di una equilibrata applicazione delle norme per l'alcool e la tossicodipendenza e di una preventiva opera di informazione e formazione. Una particolare attenzione alle iniziative di promozione della salute, anche con azioni mirate di sensibilizzazione, non può che migliorare ulteriormente il livello di sicurezza, puntando ad un innalzamento della

performance lavorativa. L'obiettivo finale è infatti mantenere alta la qualità del lavoro attraverso la tutela della salute e della sicurezza.

Inoltre, l'attuazione, dove possibile, di programmi di *Work Health Promotion* (WHP) mirati al benessere totale dei lavoratori deve consentire il mantenimento di corretti stili di vita contrastando o ritardando l'insorgenza di patologie cronico-degenerative.

In conclusione possiamo affermare che la strada rappresenta il "luogo di lavoro" oggi maggiormente a rischio. L'attuale momento storico-legislativo appare particolarmente favorevole per sfruttare le professionalità disponibili, quale quella del medico competente e nuovi canali di informazione, sensibilizzazione e qualificazione, per gestire il tema della sicurezza stradale quale sicurezza sul lavoro, in particolare in considerazione della diffusione crescente del lavoro a forte mobilità sul territorio.

Riferimenti bibliografici

- Adams-Guppy, J., Guppy, A. (2003). Truck driver fatigue risk assessment and management: a multinational survey. *Ergonomics*, 46, 763-779.
- Akerstedt, T., Haraldsson, P.O. (2001). International consensus meeting on fatigue and the risk of traffic accidents. The significance of fatigue for transportation safety is underestimated. *Lakartidningen*, 98, 3014-3017.
- Appenzeller, B.M., Schneider, S., Yegles, M., Maul, A., Wennig, R. (2005). Drugs and chronic alcohol abuse in drivers. *Forensic Sci Int*, 155, 2-3, 83-90.
- Barbé, Pericás, J., Muñoz, A., Findley, L., Antó, J.M., Agustí, A.G. (1998). Automobile accidents in patients with sleep apnea syn-

- drome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 18–22.
- Barbone, F., McMahon, A.D., Davey, P.G., Morris, A.D., Reid, I.C., McDevitt, D.G., MacDonald, T.M. (1998). Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet*, 352, 1331–1336.
- Bernhoft, I.M., Steentoft, A., Johansen, S.S., Klitgaard, N.A., Larsen, L.B., Hansen, L.B. (2005). Drugs in injured drivers in Denmark. *Forensic Sci Int*, 150, 181–189.
- Bigert, C., Klerdal, K., Hammar, N., Hallqvist, J., Gustavsson, P. (2004). Time trends in the incidence of myocardial infarction among professional drivers in Stockholm 1977–96. *Occup Environ Med*, 61, 987–991.
- Bluzhas, J.N., Malinauskiene, V.A., Azaraviciene, A.P., Grazuleviciene, R.I. (2003). The effect of risk factors on development of myocardial infarction among professional drivers in Kaunas. *Kardiologija*, 43, 12, 37–41.
- Boshuizen, H.C., Bongers, P.M., Hulshof, C.T. (1992). Self-reported back pain in fork-lift truck and freight container tractor drivers exposed to whole-body vibration. *Spine*, 17, 1, 59–65.
- Bovenzi M. (1996). Low back pain disorders and exposure to whole-body vibration in the workplace. *Semin Perinatol*, 20, 1, 38–53.
- Bovenzi, M., Zadini, A. (1992). Self-reported low back symptoms in urban bus drivers exposed to whole-body vibration. *Spine*, 17, 9, 1048–1059.
- Bramness, J.G., Skurtveit, S., Mørland, J. (2002). Clinical impairment of benzodiazepines—relation between benzodiazepine concentrations and impairment in apprehended drivers. *Drug Alcohol Depend*, 68, 131–141.
- Brendstrup, T., Biering-Sorensen, F. (1987). Effect of fork-lift truck driving on low-back trouble. *Scand J Work Environ Health*, 13, 5, 445–452.

- Burdorf, A., Naaktgeboren, B., de Groot, H.C. (1993). Occupational risk factors for low back pain among sedentary workers. *J Occup Med*, 35, 12, 1213–1220.
- Carter, N., Ulfberg, J., Nyström, B., Edling, C. (2003). Sleep debt, sleepiness and accidents among males in the general population and male professional drivers. *Accid Anal Prev*, 35, 4, 613–617.
- Chen, J.C., Chang, W.R., Chang, W., Christiani, D. (2005). Occupational factors associated with low back pain in urban taxi drivers. *Occup Med (London)*, 55, 7, 535–540.
- Corrêa Filho, H.R., Costa, L.S., Hoehne, E.L., Pérez, M.A., Nascimento, L.C., de Moura, E.C. (2002). Perda auditiva induzida por ruído e hipertensão em condutores de ônibus [Noise-induced hearing loss and high blood pressure among city bus drivers]. *Rev Saude Publica*, 36, 6, 693–701.
- Costa, G. (2004). Cardiopathy and stress-inducing factors. *Med Lav*, 95, 2, 133–139.
- Costa, G., De Benedetto, M. (2017) La Sindrome delle Apnee Ostruttive: Medicina del Lavoro (e non solo) di fronte al problema. *Med Lav*, 108, 4, 247–250.
- Costa, G., Sartori, S., Facco, P., Apostoli, P. (2001). Health conditions of bus drivers in a 6 year follow up study. *J Hum Ergol (Tokyo)*, 30, 405–410.
- Cristaudo, A., Mosconi, G., Riva, M., Cosentino, F., Foddìs, R., Magrini, A., Murgia, N., Garbarino, S., Messineo, A., Parrini, L., Vanni, E., Costa, G., Ceccarelli, G., Saffioti G. (2014). *Linee guida per la valutazione del rischio e la sorveglianza sanitaria nel settore dei trasporti terrestri*. Società Italiana di Medicina del Lavoro ed igiene industriale. Zadig Editore.
- Cui, R., Tanigawa, T., Sakurai, S., Yamagishi, K., Iso, H. (2006). Relationships between sleep-disordered breathing and blood pressure and excessive daytime sleepiness among truck drivers. *Hypertens Res*, 29, 605–610.

- Dagan, Y., Doljansky, J.T., Green, A., Weiner, A. (2006). Body Mass Index (BMI) as a first-line screening criterion for detection of excessive daytime sleepiness among professional drivers. *Traffic Inj Prev*, 7, 44–48.
- Decreto Legislativo 81 del 2008. Attuazione dell'articolo 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008 – Suppl. Ordinario n. 108.
- Dinh-Thi-Dieu, H., Vo-Thi-Kim, A., Tran-Van, H., Duong-Quy, S. (2020). Efficacy and adherence of auto-CPAP therapy in patients with obstructive sleep apnea: a prospective study. *Multidiscip Respir Med*, 15, 1, 468.
- Drummer, O.H., Gerostamoulos, J., Batziris, H., Chu, M., Caplehorn, J.R., Robertson, M.D., Swann, P. (2003). The incidence of drugs in drivers killed in Australian road traffic crashes. *Forensic Sci Int*, 134, 154–162.
- Emdad, R., Belkic, K., Theorell, T., Cizinsky, S. (1998). What prevents professional drivers from following physicians' cardiologic advice? *Psychother Psychosom*, 67, 4–5, 226–240.
- European Commission (2018). *Work-Related Road Safety*. Directorate General for Transport.
- Eurostat (2013). *Labour Force Survey. Accidents at work and other work-related health problems*.
- Ferrara, S.D., Zancaner, S., Frison, G., Giorgetti, R., Snenghi, R., Maietti, S., Castagna, F., Tagliaro, F., Tedeschi, L. (2000). Alcohol, drugs, pharmacologic agents, and street safety. *Ann Ist Super Sanita*, 36, 29–40.
- Funakoshi, M., Taoda, K., Tsujimura, H., Nishiyama, K. (2004). Measurement of whole-body vibration in taxi drivers. *J Occup Health*, 46, 2, 119–124.
- Garshick, E., Laden, F., Hart, J.E., Rosner, B., Davis, M.E., Eisen, E.A., Smith, T.J. (2008). Lung cancer and vehicle exhaust in trucking industry workers. *Environ Health Perspect*, 116, 1327e32.

- Guillemin, M.P., Herrera, H., Huynh, C.K., Droz, P.O., Vu Duc, T. (1992). Occupational exposure of truck drivers to dust and polynuclear aromatic hydrocarbons: a pilot study in Geneva, Switzerland. *Int Arch Occup Environ Health*, 63, 439e47.
- Gustavsen, I., Mørland, J., Bramness, J.G. (2006). Impairment related to blood amphetamine and/or methamphetamine concentrations in suspected drugged drivers. *Accid Anal Prev*, 38, 490–495.
- Hannerz, H., Tuchsén, F. (2001). Hospital admissions among male drivers in Denmark. *Occup Environ Med*, 58, 4, 253–260.
- He, L.H., Wang, S., Shen, P., Yu, H., Liang, H.Y., Wu, W.W., Hou, S.X. (2004). Effect of lumbar protective belt on prevention of low back fatigue in personnel during simulated driving. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 22, 4, 254–256.
- Hedberg, G.E., Jacobsson, K.A., Janlert, U., Langendoen, S. (1993). Risk indicators of ischemic heart disease among male professional drivers in Sweden. *Scand J Work Environ Health*, 19, 5, 326–333.
- Hedberg, G., Jacobsson, K.A., Langendoen, S., Nystrom, L. (1991). Mortality in circulatory diseases, especially ischaemic heart disease, among Swedish professional drivers: a retrospective cohort study. *J Hum Ergol* (Tokyo), 20, 1, 1–5.
- Howard, M.E., Desai, A.V., Grunstein, R.R., Hukins, C., Armstrong, J.G., Joffe, D., Swann, P., Campbell, D.A., Pierce, R.J. (2004). Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med*, 170, 1014–1021.
- ICOH (2016). *Il codice internazionale di etica per gli operatori di medicina del lavoro*. Disponibile a: <https://www.inail.it/cs/internet/docs/alg-codice-internazionale-operatori-medicina-lavoro.pdf>.
- Inail (2020). *Andamento degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali*. <https://www.inail.it/cs/internet/docs/alg-dati-inail-2020-settembre-pdf.pdf>.

- Janghorbani, M., Sheikhi, A., Pourabdian, S. (2009). The prevalence and correlates of hearing loss in drivers in Isfahan, Iran. *Archives of Iranian Medicine*, 12, 2, 128–134.
- Johns, M.W. (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14, 6, 540–545.
- Kraus, J.F., Franti, C.E., Newman, B. (1982). The utility of regional cancer mortality data for identifying occupations at high risk. *Scand J Work Environ Health*, 8, Suppl 1, 65–71.
- Krause, N., Ragland, D.R., Greiner, B.A., Fisher, J.M., Holman, B.L., Selvin, S. (1997). Physical workload and ergonomic factors associated with prevalence of back and neck pain in urban transit operators. *Spine*, 22, 18, 2117–2126.
- Longo, M.C., Hunter, C.E., Lokan, R.J., White, J.M., White, M.A. (2000). The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part I: the prevalence of drug use in drive the drug-positive group. *Accid Anal Prev*, 32, 613–622.
- Longo, M.C., Hunter, C.E., Lokan, R.J., White, J.M., White, M.A. (2000). The prevalence of alcohol, cannabinoids, benzodiazepines and stimulants amongst injured drivers and their role in driver culpability: part II: the relationship between drug prevalence and drug concentration, and driver culpability. *Accid Anal Prev*, 32, 623–632.
- Magnusson, M.L., Pope, M.H., Wilder, D.G., Areskou, B. (1996). Are occupational drivers at an increased risk for developing musculoskeletal disorders? *Spine*, 21, 6, 710–717.
- National Research Council (US) Steering Committee for the Workshop on Work-Related Musculoskeletal Injuries: The Research Base (1999). *Work-Related Musculoskeletal Disorders: Report, Workshop Summary, and Workshop Papers*. Washington (DC): National Academies Press (US). *The Epidemiology of Workplace Factors and Musculoskeletal Disorders: an Assessment of the NIOSH Review*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK230856/>.

- Netterstrom, B., Juel, K. (1988). Impact of work-related and psychosocial factors on the development of ischemic heart disease among urban bus drivers in Denmark. *Scand J Work Environ Health*, 14, 4, 231–238.
- Netterstrom, B., Juel, K. (1989). Low back trouble among urban bus drivers in Denmark. *Scand J Soc Med*, 17, 2, 203–206.
- Ng, S.S., Tam, W., Chan, T.O., To, K.W., Ngai, J., Chan, K.K.P., Yip, W.H., Lo, R.L., Yiu, K., Ko, F.W., Hui, D.S. (2019). Use of Berlin questionnaire in comparison to polysomnography and home sleep study in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Res*, 20, 1, 40.
- Philip, P. (2005). Sleepiness of occupational drivers. *Ind Health*, 43, 30–33.
- Piros, S., Karlehagen, S., Lappas, G., Wilhelmsen, L. (2000). Risk factors for myocardial infarction among Swedish railway engine drivers during 10 years follow-up. *J Cardiovasc Risk*, 7, 5, 395–400.
- Pope, M.H., Goh, K.L., Magnusson, M.L. (2002). Spine ergonomics. *Annu Rev Biomed Eng*, 4, 49–68.
- Robinson, C.F., Burnett, C.A. (2005). Truck drivers and heart disease in the United States, 1979–1990. *Am J Ind Med*, 47, 2, 113–119.
- Santangelo, L., Di Grazia, M., Liotti, F., De Maria, E., Calabro, R., Sannolo, N. (2005). Magnetic field exposure and arrhythmic risk: evaluation in railway drivers. *Int Arch Occup Environ Health*, 78, 4, 337–341.
- Songer, T.J., Lave, L.B., LaPorte, R.E. (1993). The risks of licensing persons with diabetes to drive trucks. *Risk Anal*, 13, 319–326.
- Tamrin, K.F., Moghadasi, K., Jalil, M.H., Sheikh, N.A., Mohamaddan, S. Laser Discoloration in Acrylic Painting of Visual Art: Experiment and Modeling. *Materials* (Basel), 14, 8, 2009.
- Toennes, S.W., Kauert, G.F., Steinmeyer, S., Moeller, M.R. (2005). Driving under the influence of drugs – Evaluation of analytical data of drugs in oral fluid, serum and urine, and correlation with impairment symptoms. *Forensic Sci Int*, 152, 149–155.

- Tuchsen, F., Andersen, O., Costa, G., Filakti, H., Marmot, M.G. (1996). Occupation and ischemic heart disease in the European Community: a comparative study of occupations at potential high risk. *Am J Ind Med*, 30, 4, 407–414.
- Tuchsen, F., Hannerz, H. (2000). Social and occupational differences in chronic obstructive lung disease in Denmark 1981–1993. *Am J Ind Med*, 37, 3, 300–306.
- Viegas, C.A., de Oliveira, H. W (2006). Prevalence of risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in interstate bus drivers. *J Bras Pneumol*, 32, 144–149.

UN CASO-STUDIO: CONSCIAMO MARIO ROSSI

Emma Pietrafesa*, Bartolomeo Zerillo**,
Pietro Ferraro***, Agnese Martini*

Abstract: Gli effetti della perdita prolungata di sonno e di alcuni importanti disturbi del sonno quali le apnee ostruttive del sonno rappresentano un problema misconosciuto, sottodiagnosticato e sottotrattato di sanità pubblica e sono associati a gravi complicanze per la salute tra cui aumento del rischio di ipertensione, diabete, obesità, depressione, attacchi cardiaci e ictus. La frammentazione del sonno dovuta ad OSAS determina inoltre un'eccessiva sonnolenza diurna, causa di conseguenze importanti: quasi il 20 per cento di tutte le lesioni gravi da incidenti stradali nella popolazione generale sono associati a sonnolenza del conducente. La difficoltà di mantenere la concentrazione, conseguente all'eccessiva sonnolenza diurna,

* Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale, INAIL.

** Dipartimento Emergenza e Accettazione, UOC Malattie dell'Apparato Respiratorio, Fondazione PTV, Policlinico di Tor Vergata.

*** Medicina del Lavoro, IRCCS Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (FG).

espone il soggetto ad infortuni lavorativi con un rischio di infortunio lavorativo doppio rispetto agli individui non affetti. Nel presente lavoro viene presentato e descritto il caso-studio di un impiegato tecnico, Mario Rossi, l'antefatto, il giorno dell'incidente/infortunio stradale, le circostanze e le modalità che portano alla diagnosi di OSAS.

Keywords: caso studio; OSAS; incidente stradale; infortunio stradale.

1. Introduzione

La sonnolenza alla guida è ancora sottostimata come fattore determinante degli incidenti stradali. Le statistiche indicano genericamente come prima causa di incidente stradale la “distrazione”, spesso frutto proprio della stanchezza e della sonnolenza del guidatore. Quest’ultima quasi mai viene presa in esame di per sé come “causa”, messa in ombra da fattori più evidenti e misurabili (velocità eccessiva, situazione meteo, condizioni del veicolo, ecc.). Eppure basterebbe sapere quanto segue: a) l’eccessiva sonnolenza è associata approssimativamente (come causa diretta o concausa) ad un quinto degli incidenti stradali (1 su 5) ed è una delle principali cause di incidenti mortali in autostrada; b) dormire meno di 5 ore per notte aumenta la probabilità di avere un incidente stradale; c) stare svegli per 24 ore induce errori alla guida simili a quelli commessi da chi ha livelli di alcool nel sangue uguali o superiori a 1,00 g/l; d) gli incidenti causati dal “colpo di sonno” sono i più gravi, con un elevato rischio di mortalità dovuto alla totale inazione del guidatore, che addormentandosi non ha consapevolezza dell’imminente pericolo; e) i pericoli connessi

alla sonnolenza aumentano con l'aumentare delle ore trascorse al volante senza pausa; particolarmente a rischio gli autisti professionali e chi percorre lunghi tragitti in auto, soprattutto nelle prime ore del mattino o durante la notte (Dawson *et al.*, 1997; Williamson *et al.*, 2000; Powell *et al.*, 1999).

1.1. *Descrizione del caso*

Il signor Mario Rossi è un uomo di 42 anni, pesa 106 kg ed è alto 172 cm, ha quindi un indice di massa corporea pari a 36. In base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della sanità rientra nella classe dei soggetti "obesi" (WHO, 2020). Mario svolge l'attività lavorativa di impiegato tecnico da quando aveva 22 anni, momento in cui ha cominciato a lavorare. È un forte fumatore (45 pacchetti/anno) che racconta e riferisce di essere sempre stato in buona salute e per questo conosce poco il suo medico di base. Negli ultimi 4 anni è aumentato di peso (oltre 30 kg), sebbene la sua alimentazione non sia cambiata. Lui racconta che probabilmente è il suo metabolismo ad essere cambiato con l'età, visto che le sue abitudini nel mangiare sono rimaste invariate. Inoltre Mario si lamenta con gli amici, quando gli viene chiesto, di ciò che è accaduto nell'ultimo periodo, affermando che gli ultimi 3-4 anni sono stati anni molto sfortunati e sono accadute molte cose negative. Mario infatti è stato lasciato dalla moglie da circa 3 anni, lui pensa che il motivo sia il suo "russare" continuo e fastidioso e forse i problemi della sfera sessuale e le alterazioni della libido di cui nell'ultimo periodo soffre. In aggiunta Mario ha accumulato numerose assenze al lavoro per motivi di salute negli ultimi anni, non era mai successo prima, e qualche mese fa

è rimasto a casa per varie settimane a seguito di una brutta frattura alla spalla e al braccio sinistro avvenuta a seguito di una caduta in Azienda, un infortunio sul lavoro. L'unica visita a cui è stato sottoposto Mario nell'ultimo periodo è quella di sorveglianza sanitaria obbligatoria, sempre in Azienda, da parte del medico competente. Durante la visita il medico competente ha riscontrato solo un'ipertensione arteriosa di cui Mario soffre da circa 4-5 anni e a causa della quale assume 3 farmaci antipertensivi. Mario non ha più controllato la sua pressione arteriosa ma all'ultima visita di sorveglianza sanitaria obbligatoria, circa un anno fa, la pressione arteriosa diastolica risultata >95 mmHg.

1.2. *Il 4 maggio: un giorno come tanti altri*

È il 4 maggio del 2018. Una giornata ordinaria come tante altre, Mario avrebbe lavorato tutto il giorno alla guida del suo furgone aziendale tra i fornitori, i cantieri che segue abitualmente e, a fine giornata, era programmato un appuntamento da un cliente, doveva essere da lui circa alle sedici in punto. Il percorso complessivo della giornata prevedeva spostamenti per circa 256 km. La notte era stata piuttosto agitata a causa dei continui risvegli e della minzione notturna frequente. Dopo essersi alzato, inoltre, alle sei e mezza, Mario si è messo alla guida dell'auto aziendale che gli serviva anche per il trasporto di piccoli materiali sui cantieri.

1.3. *Antefatto*

Mario percorre l'autostrada senza aver fatto soste durante tutta la mattinata, fortunatamente ha con sé un pasto veloce (panino) e una bottiglietta di acqua. Intorno alle quindici

e trenta circa, all'altezza del ponte, le prima avvisaglie: una serie di colpi di sonno secchi, immediati, uno dietro l'altro. L'Autogrill è vicinissimo e Mario pensa di fermarsi per una sosta e per un caffè, ma se si fosse addormentato nella piazzola di sosta non sarebbe riuscito a rispettare l'appuntamento. Telefonare per avvisare di un possibile ritardo non era il caso inoltre mancavano solo 2 km all'arrivo. Alla velocità di circa 140 km/h in un solo minuto sarebbe arrivato al casello, inoltre l'Azienda si trovava subito dietro l'angolo. Mario decide di continuare il suo percorso, di mettere la musica ad alto volume in modo da tenersi sveglio. Nella sua corsa verso l'uscita dell'autostrada c'è solo un furgone bianco da superare e subito dopo un tir. Nel frattempo le immagini diventano sfocate e improvvisamente tutto diventa buio.

1.4. *La dinamica*

In quei momenti di buio, l'auto aziendale di Mario tampona il rimorchio del tir centrando in pieno le ruote gemellate sinistre, rimanendo schiacciata sotto all'autotreno che non accenna a fermarsi. L'olio fuoriuscito dal motore distrutto, si riversa sulle ruote gemellate del rimorchio che prosegue la sua assurda corsa. Un fumo nero e denso si alza. L'auto ha centrato in pieno le ruote gemellate del rimorchio e le lamiere vi si sono "agganciate" determinando così l'unione dei due mezzi che sono stati divisi solo con l'ausilio dei pompieri intervenuti sul posto poco dopo.

1.5. *L'incidente*

Un impiegato tecnico alla guida dell'auto furgonata aziendale, durante il sorpasso di un furgone alla velocità di cir-

ca 140 km/h, si è addormentato di colpo e ha tamponato un veicolo che percorreva la corsia autostradale a circa 80 km/h.

1.6. I soccorsi e la cura delle conseguenze dell'incidente

Mario viene soccorso dai sanitari e viene ricoverato. Nei successive giorni, a seguito del ricovero, viene curato per le conseguenze dell'incidente e viene indirizzato ad un approfondimento clinico. Infatti, a seguito dell'anamnesi e della visita medica effettuata dai sanitari, Mario si sottopone ad accertamenti strumentali quali la polisonnografia, scopre così di essere affetto dalla sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS). Scopre che il colpo di sonno che ha causato l'incidente non era casuale e che le conseguenze sulla salute della sindrome OSAS, se non curate, possono essere molto gravi.

2. Conclusioni

Il 90% di tutti gli incidenti stradali oggi è legato a errori umani: eccessiva velocità, distrazione uso di alcol alla guida (European Commission, 2017; European Automobile Manufacturers Association, 2019). Non sono frequenti in letteratura gli studi condotti sul ruolo che ha il fattore umano, e in particolare lo stato di salute o l'eventuale presenza di patologie acute o croniche, nel modificare e ledere la performance della guida.

L'apnea ostruttiva del sonno (OSAS) rappresenta una causa sostanziale di sonnolenza del guidatore e la più frequente causa medica di eccessiva sonnolenza diurna. Studi recenti confermano l'aumento del rischio di incidentalità

in soggetti affetti da OSAS da 2 a 7 volte superiore rispetto ai soggetti sani. Fattori individuali e abitudini personali dei lavoratori, atteggiamenti e scelte di vita possono influenzare i comportamenti dei conducenti, in particolare degli autisti professionisti che sono maggiormente esposti al rischio di incidentalità e infortunistica stradale (Gurubhagavatula *et al.*, 2019).

Emerge quindi l'esigenza di sviluppare sempre più azioni tendenti a sottolineare in modo chiaro ed esplicito l'esigenza di valutare la "strada" come fonte di pericolo per la salute e la sicurezza e la salute come elemento fondamentale per la sicurezza. Diventa quindi strategico e determinante, ai fine della prevenzione degli infortuni anche stradali, incentivare e diffondere piani di promozione della salute nei luoghi di lavoro complementari e di supporto alle misure fondamentali e necessarie per la gestione del rischio lavorativo stradale. Tali azioni dovrebbero stimolare e favorire comportamenti e atteggiamenti favorevoli alla salute: promozione di un'alimentazione sana, promozione dell'attività fisica, igiene del sonno, contrasto al fumo di tabacco, contrasto all'uso di alcol e alle dipendenze, ecc. Un approccio olistico di tutela che ponga, al centro degli interventi, l'individuo, in questo caso il lavoratore e il suo benessere: un soggetto/lavoratore sano è un autista che guida con sicurezza.

Riferimenti bibliografici

- World Health Organization (2020). *Obesity and overweight*. Available <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Dawson, D., Reid, K. (1997). Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature*, 388, 235–237.

- Powell, N.B., Riley, R.W., Schechtman, K.B., Blumen, M.B., Dinges, D.F., Guilleminault, C. (1999). A comparative model: reaction time performance in sleep-disordered breathing versus alcohol-impaired controls. *Laryngoscope*, 109, 1648–1654.
- Gurubhagavatula, I., Sullivan, S.S. (2019). Screening for Sleepiness and Sleep Disorders in Commercial Drivers. *Sleep Med Clin*, 14(4), 453–462.
- European Commission. Working together for SAFER ROADS in the EU. (2017). *Mobility and Transport*. Available https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/statistics/dacota/factsheet-160920.pdf.
- European Automobile Manufacturers Association (2019). *Roadsafety: safe vehicles, safe drivers, safe roads*. Available https://www.roadsafetymfacts.eu/themes/ACEA-Road-Safety-Facts/img/ACEA_Road_Safety.pdf (accessed 2 May 2021).

GLI AUTORI

Agnese Martini. Medico del lavoro, dottore di ricerca, ricercatrice presso Inail, Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale. Responsabile scientifico di progetti di ricerca nel settore della salute e sicurezza sul lavoro (SSL). Relatrice in convegni nazionali/internazionali e autrice di pubblicazioni scientifiche in materia di SSL.

Emma Pietrafesa. Esperta in comunicazione, tecnologie digitali e metodologie didattiche innovative. Dottore di ricerca e ricercatrice presso Inail, Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro ed ambientale. Relatrice in convegni nazionali/internazionali e autrice di pubblicazioni scientifiche.

Valeria Luzzi. Odontoiatra, dottore di ricerca, specialista in Ortodonzia, ricercatore presso l'Università Sapienza di Roma. Attività di ricerca orientata sui disturbi respiratori del sonno e

sull'OSAS in età adulta e pediatrica. Autrice di pubblicazioni scientifiche nazionali/internazionali e testi specialistici.

Mariana Guaragna. Specialista in odontoiatria pediatrica presso Sapienza Università di Roma e dottoranda di ricerca in Tecnologie innovative nelle malattie dello scheletro, della cute e del distretto oro–cranio–facciale.

Antonella Polimeni. Professore ordinario presso Sapienza – Università di Roma e attuale Rettrice. Focus dell'attività scientifica su: materiali biocompatibili, malattia celiaca, diagnostica 3D delle strutture oro–cranio–facciali, malattie rare del distretto oro–cranio–facciale, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno e tumori del distretto testa–collo. Relatrice in numerosissimi convegni nazionali/internazionali e autrice di monografie, manuali e pubblicazioni scientifiche nazionali e internazionali.



Finito di stampare nel mese di gennaio del 2022
dalla tipografia «System Graphic S.r.l.»
via di Torre Sant'Anastasia, 61 – 00134 Roma