

LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO (OSAS):

IMPATTO CARDIOMETABOLICO
E APPROCCIO
MULTIDISCIPLINARE

OSAS e Sindrome Metabolica

Alessandro Piovesan

SC Malattie Endocrine e del Metabolismo



Agenda

- 01 Definizioni e criteri diagnostici un cenno storico
- 02 Epidemiologia — dati globali e italiani
- 03 Relazioni Fisiopatologiche tra OSA e Sindrome Metabolica
- 04 Infiammazione cronica — meccanismi chiave
- 05 Obesità viscerale e tessuto adiposo
- 06 Disfunzione Metabolica
- 07 Implicazioni cliniche e terapeutiche
- 08 Conclusioni

01

Definizioni e Criteri Diagnostici, un cenno storico

OSA e Sindrome Metabolica: una lunga storia.



Obese, loudly snoring, gasping man; breath stops repeatedly in sleep, struggles for air, profoundly unrefreshed, dangerously somnolent by day.

Extreme Obesity Associated with Alveolar Hypoventilation – A Pickwickian Syndrome* *Am J Med.* 1956;21:811-818.
C. Sidney Burwell, Eugene D. Robin, Robert D. Whaley, Albert G. Rickman

Prima descrizione medica:
«Pickwickian Syndrome».
Obesità, ipoventilazione alveolare, ipersonnia, eritrocitosi, cuore polmonare.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE NEUROLOGIE
Étude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires), diurnes et nocturnes, du syndrome de Pickwick*.
par MM. H. Gastaut, C. A. Tassinari (1) et B. Duron (2).
SÉANCE DU 3 JUIN 1965

Prima registrazione poligrafica OSA durante il sonno. Identifica le apnee ostruttive ripetitive come causa dell'ipersonnia.

Citation: 1976, All rights reserved
THE SLEEP APNEA SYNDROMES*
Christian Guilleminault, M.D., Ara Tilkian, M.D. and William C. Dement, M.D., Ph.D.
Sleep Disorders Clinic, Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305
Department of Cardiology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305
Sleep Disorders Clinic, Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305

Conia il termine «Sleep Apnea Syndrome». Descrive 50 pazienti. Fonda la Medicina del sonno

REVERSAL OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNOEA BY CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE APPLIED THROUGH THE NARES
COLIN E. SULLIVAN FAIQ G. ISSA
MICHAEL BERTHON-JONES LORRAINE EVES
Department of Medicine, University of Sydney, New South Wales 2006, Australia. [THE LANCET, APRIL 18, 1981]
Summary Five patients with severe obstructive sleep apnoea were treated with continuous positive airway pressure (CPAP) applied via a comfortable nose mask through the nares. Low levels of pressure (range

Primo trattamento con CPAP nasale → gold standard del trattamento

Definizione diagnostica attuale: AHI ≥15/h + sintomi oppure AHI ≥15/h.
Classificazione: lieve 5–15, moderata 15–30, grave >30 ev/h.

Charles Dickens 1836

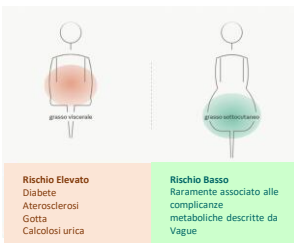
Burwell et al. 1956

Gastaut et al. 1966

Guilleminault 1976

Sullivan et al. 1981

AASM/ICSD 1999-2014



The Degree of Masculine Differentiation of Obesities:
A FACTOR DETERMINING PREDISPOSITION TO DIABETES, ATHEROSCLEROSIS, GOUT, AND URIC CALCULOUS DISEASE
By Jean Vague, M.D.*



Banting Lecture 1988
Role of Insulin Resistance in Human Disease
ROBERT H. HERSH

DIABETES VOL. 31, DECEMBER 1988

INSULIN



Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications
Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus
Provisional Report of a WHO Consultation
K.G.H.M. Albert*, P.J. Zimmet for the WHO Consultation*

Requisito-obbligatorio
Insulina resistenza, diabete tipo 2, IFG, IGT o ridotta Captazione di glucosio al clamp euglicemico

glicemia ≥ 126 mg/dl
Obesità
BMI ≥ 30 (BMI ≥ 27.5 per gli asiatici)
Dislipidemia — trigliceridi ≥ 150 mg/dl, o HDL < 40 mg/dl (uomini) o < 50 mg/dl (donne)
Iperensione
≥ 160/90 mmHg o terapia antiipertensiva

Microalbuminuria (caratteristica del WHO)
UAE ≥ 30 µg/gli o albuminuria notturna ≥ 30 µg/gli

JOINT SCIENTIFIC STATEMENT
Harmonizing the Metabolic Syndrome
A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity

Diagnosi: ≥3 dei 5 componenti
Nessun componente obbligatorio — criteri di pari peso

Obesità centrale — circ. vita uomini ≥ 94 cm (37") donne ≥ 88 cm (35")	Trigliceridi elevati ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/L) o terapia ipolipemizzante
Cholesterol HDL ridotto uomini < 40 mg/dl (1.0 mmol/L) donne < 50 mg/dl (1.3 mmol/L)	Pressione arteriosa elevata ≥ 130/85 mmHg o terapia antiipertensiva
Glicemia a digiuno elevata ≥ 100 mg/dl (5.6 mmol/L) o terapia ipoglicemizzante	

La terapia farmacologica per un fattore deve essere correlata con la corrispondente.
Cut-off variati per tutti i componenti, tranne la circonferenza vita (sintetico/fattore-specifico).
U = uomini; D = donne.

Vague (FR) 1947

Vague (EN) 1956

Reaven 1988

Kaplan 1989

WHO / IDF 1999

NCEP ATP III 2001

Definizione di OSA

Caratteristiche cliniche diagnostiche

AHI ≥ 5 eventi/ora associato a sintomi (sonnolenza, apnee riferite), oppure AHI ≥ 15 indipendentemente dai sintomi

Collasso ricorrente delle vie aeree superiori durante il sonno, con ipossiemia intermittente e microrisvegli

Classificazione per gravità: **Lieve** = AHI 5–15 eventi/ora
Moderata = AHI 15–30 eventi/ora
Grave = AHI > 30 eventi/ora

Manifestazioni cliniche: sonnolenza diurna, deficit cognitivi, cefalea mattutina, ipertensione notturna non-dipping

Strumento diagnostico gold standard: polisonnografia notturna in laboratorio del sonno

American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Revised (ICSD-R). ISBN 0-9657220-1-5. Westchester, AASM, 2001

Definizione di Sindrome Metabolica

Diagnosi: presenza di almeno 3 criteri su 5

1

Obesità addominale

2

Ipertrigliceridemia

3

HDL ridotto

4

Ipertensione arteriosa

5

Iperglicemia a digiuno

Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-1645.

02

Epidemiologia

Dati globali, europei e italiani

Epidemiologia — OSA e SINDROME METABOLICA

936 M

adulti con **OSA**
nel mondo (2019)

1540 M

adulti con **Sindrome
Metabolica**
nel mondo (2023)

*prevalenza raddoppiata dal
2000 al 2023*

31 % F
26 % M

prevalenza globale
Sindrome Metabolica

≥ 60%

pazienti **OSA** grave
con criteri diagnostici di
Sindrome Metabolica

3×

rischio di Sindrome
Metabolica
in OSA grave
vs popolazione generale

Co-occorrenza per sottopopolazione

Popolazione / Contesto	Prevalenza OSA	Prevalenza MetS	Co-occorrenza
Popolazione adulta generale (globale)	15 – 30%	20 – 30%	~15 – 20%
Pazienti con diabete mellito tipo 2	50 – 70%	—	Molto elevata
Obesità grave (BMI > 35 kg/m ²)	60 – 80%	60 – 80%	> 50%
Italia — adulti (stime AIPO / ISS)	~10 – 15%	~25 – 30%	~12%
Iperensione arteriosa resistente	70 – 83%	Elevata	Sinergismo documentato

Tendenze Epidemiologiche in Italia

Contesto nazionale

~4–5 milioni di italiani con OSA clinicamente rilevante

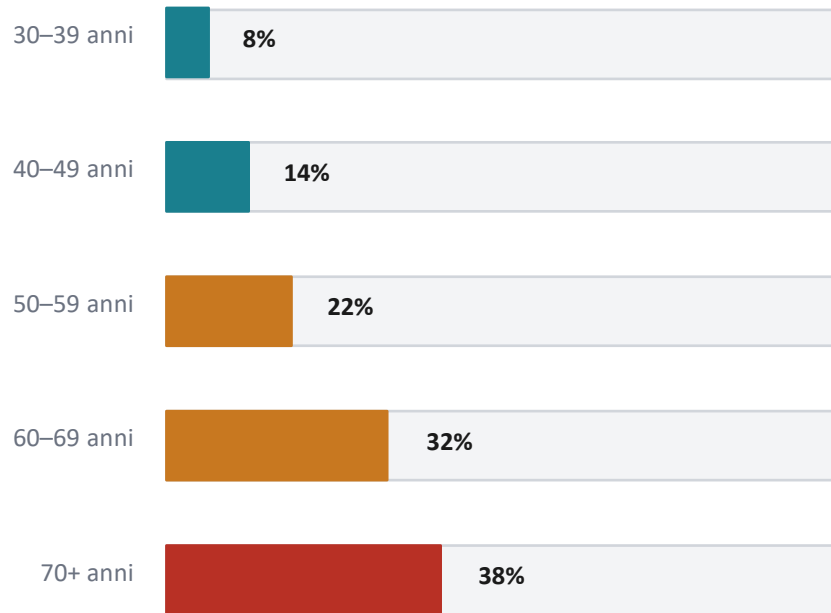
~20–25% diagnosticati (gap diagnostico enorme)

~25% prevalenza **MetS** negli adulti italiani

> 40% prevalenza **MetS** negli over 60 anni

42% adulti over 35 con obesità addominale (PASSI 2023)

Prevalenza OSA stimata per fascia d'età



~1,5 mld € costi sanitari diretti OSA stimati/anno

Fonte: stima da dati AIPO, ISS e letteratura internazionale

03

Relazioni Fisiopatologiche tra OSA e Sindrome Metabolica

Fisiopatologia OSA — I Quattro Pilastri Patogenetici

Fattori anatomici

Riduzione del lume faringeo · Deposito di grasso perifaringeo · Anomalie craniofacciali · Ipertrofia tonsillare

Disfunzione neuromuscolare

Ridotto tono dei muscoli dilatori faringei · Diminuita attivazione del genioglosso · Riflessi protettivi attenuati durante il sonno

Loop gain elevato

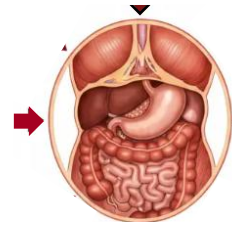
Ipersensibilità dei chemocettori periferici · Instabilità ventilatoria · Soglia apneica ridotta · Risposta iperventilatoria eccessiva

Soglia di risveglio bassa

Arousals frequenti che interrompono il sonno · Frammentazione architettura del sonno · Attivazione simpatica ricorrente a ogni risveglio

FISIOPATOLOGIA DELLA SINDROME METABOLICA

Obesità viscerale
Tessuto adiposo disfunzionale



OBESITÀ VISCERALE

La Relazione Bidirezionale OSA ↔ Sindrome Metabolica

OSA aggrava la MetS attraverso:

- Ipossia intermittente → stress ossidativo e infiammazione
- Frammentazione del sonno → disregolazione ormonale
- Iperattività simpatica sostenuta → ipertensione e IR
- Ipercortisolismo → deposito di grasso viscerale
- Dislipidemia mediata da ipossia intermittente (IH) → ipertrigliceridemia
- Disfunzione endoteliale → aterosclerosi accelerata

MetS aggrava l'OSA attraverso:

- Deposito di grasso perifaringeo → riduzione lume aereo
- Resistenza alla leptina → ridotto stimolo ventilatorio
- Ridistribuzione notturna dei fluidi → edema cervicale
- Effetto massa addominale → riduzione capacità funzionale residua (FRC) in supino
- Insulino-resistenza → alterata architettura del sonno
- Infiammazione cronica → instabilità vie aeree**

04

Infiammazione Cronica

Il denominatore comune di OSA e Sindrome Metabolica

Infiammazione Cronica — Via NF-κB e Citochine Pro-infiammatorie



Principali mediatori e conseguenze metaboliche

Mediatore	Fonte principale	Effetto in OSA	Conseguenza metabolica
TNF-α	Macrofagi adiposi	↑ 2–4×, correla con AHI	Serina-fosforil. recett. insulina → IR
IL-6	Adiposo viscerale	↑ 3×, riduz. con CPAP	Lipogenesi epatica, CRP ↑, febbre
CRP	Fegato (Stimolato da IL-6)	↑ 2–5×	Marker globale rischio CV
IL-1β	Monociti, macrofagi	↑ significativo	Disfunzione β-cellule pancreatiche → T2DM
MCP-1	Endotelio, adipociti	↑	Reclutamento macrofagi nel tessuto adiposo

Stress Ossidativo — Meccanismo Chiave nell'OSA

L'ipossia intermittente (IH) genera cicli di ischemia-riperfusion che producono burst ossidativi ricorrenti, danneggiando endotelio, peggiorando il quadro lipidico plasmatico e aumentando l'insulinoresistenza.

HIF-1 α

Upregulation → VEGF, trasportatori glucosio → lipogenesi, IR

ROS mitocondriali

Produzione durante la riossigenazione → perossidazione lipidica, danno DNA

eNOS disaccoppiata

NO ↓ → vasodilatazione ridotta, ipertensione, aterosclerosi

8-isoprostano ↑

Marker di perossidazione lipidica; elevato nell'OSA, correla con AHI

ICAM-1 / VCAM-1 ↑

Molecole di adesione endoteliale → monociti → foam cells → aterosclerosi

LDL ossidato ↑

Modificazione da ROS → forma altamente aterogena; captato da macrofagi

05

Obesità Viscerale

Il tessuto adiposo come organo endocrino disfunzionale

Adipochine — Obesità Viscerale come Organo Endocrino

Nel paziente obeso con OSA, il tessuto adiposo viscerale secerne un profilo adipochinario pro-infiammatorio che amplifica l'insulino-resistenza e la disfunzione ventilatoria.

Leptina ↑↑

Resistenza alla leptina → riduzione dello stimolo ventilatorio ipossico

Attivazione del SNS → ipertensione; promuove infiammazione sistemica

Adiponectina ↓

Inversamente correlata con AHI e circonferenza vita

Riduzione → IR, dislipidemia, aterosclerosi; effetti anti-infiammatori persi

Resistina ↑

Attiva NF-κB → infiammazione; promuove IR epatica

Disfunzione endoteliale, effetti pro-aterogeni diretti

TNF-α / IL-6 ↑

Adipochine infiammatorie secrete dai macrofagi infiltrati (M1)

Amplificano la cascata infiammatoria sistemica e l'IR muscolare

FFA liberi ↑

Lipolisi stimolata da SNS e glucocorticoidi → FFA circolanti ↑

Lipotossicità epatica, muscolare, pancreatica; attivazione TLR4

Meccanismi Anatomici dell'Obesità nell'OSA

1. Grasso perifaringeo

Riduce il lume faringeo del 20–30% negli obesi severi; correlazione diretta e indipendente con l'AHI in studi di imaging con risonanza magnetica cervicale

2. Effetto massa addominale

Riduce la capacità funzionale residua (FRC) in posizione supina → instabilità delle vie aeree superiori; amplificato dall'aumento dell'adiposità intra-addominale

3. Grasso della lingua

Infiltrazione adiposa della lingua documentata in studi RM: raddoppiata negli OSA obesi rispetto agli obesi senza OSA (Kim et al., SLEEP 2014)

4. Grasso epicardico

Correlato con OSA indipendentemente dall'obesità generale; marcatore di rischio cardiometabolico e disfunzione autonoma

5. Ridistribuzione fluidi

Edema periferico diurno → shift notturno verso il collo in posizione supina → aumento della pressione sui tessuti molli faringei

06

Disfunzione Metabolica

Ipossia intermittente, stress ossidativo e insulino-resistenza

Insulino-Resistenza — Meccanismi Molecolari nell'OSA

L'OSA induce insulino-resistenza attraverso almeno quattro pathway molecolari indipendenti e sinergici:

HIF-1 α

L'ipossia intermittente attiva HIF-1 α → upregulation dei trasportatori di glucosio e lipogenesi → promuove IR indipendentemente dall'obesità

NF- κ B / TNF- α

TNF- α fosforila in serina il substrato del recettore insulinico (IRS-1) → blocco della cascata PI3K/AKT → ridotta traslocazione GLUT-4

Iperattività SNS

Catecolamine → gluconeogenesi epatica ↑ · lipolisi ↑ · inibizione secrezione insulinica β -cellulare → iperglicemia a digiuno e postprandiale

FFA / Lipotossicità

FFA in eccesso → diacilglicerolo → PKC θ → inibizione segnale insulinico muscolare; lipotossicità β -cellulare → progressione a T2DM

Sistema Nervoso Simpatico e Dislipidemia

Iperattività simpatica (SNS)

Cardiovascolare

FC ↑, PA ↑, vasocostrizione → ipertensione sostenuta e aritmie

Metabolico

Gluconeogenesi ↑, lipolisi ↑ → FFA circolanti, secrezione insulina ↓

Renale

RAAS attivato → ritenzione Na^+ → ipertensione volume-dipendente

Adiposo

Lipolisi adrenocettoriale → adiponectina ↓, leptina ↑, grasso viscerale ↑

Dislipidemia indotta da IH

Trigliceridi ↑↑

IH inibisce LPL; lipolisi → FFA → sintesi VLDL epatica ↑

LDL ossidato ↑

ROS modificano LDL → forma altamente aterogena

HDL ↓

CETP ↑, lipasi epatica ↑ → trasporto colesterolo inverso ridotto

VLDL ↑

Lipogenesi de novo → overproduction in contesto di IR

07

Implicazioni Cliniche e Terapia

CPAP, stile di vita e approccio multidisciplinare

Terapia CPAP — Effetti sui Parametri Metabolici

Evidenze degli effetti metabolici della terapia CPAP (compliance > 4 ore/notte)

Parametro	Senza CPAP	Con CPAP	Livello evidenza
Pressione arteriosa sistolica	↑ 5–10 mmHg notturno	↓ 2–4 mmHg (max in HTN resistente)	A
Insulino-resistenza (HOMA-IR)	↑↑ correla con AHI	Miglioramento modesto, compliance-dipendente	B
CRP e IL-6	↑↑ marcati	CRP ↓ ~0.3 mg/L · IL-6 ↓ significativo	A
Attività simpatica (MSNA)	↑↑↑ basale	Normalizzazione progressiva	A
Adiponectina	↓ correla gravità OSA	↑ significativo dopo 3–6 mesi	B
HbA1c (T2DM + OSA)	Correla con AHI	↓ ~0.3–0.4% (meta-analisi)	B
Trigliceridi / HDL	TG ↑, HDL ↓	Miglioramento modesto TG; HDL ↑ lieve	C
Disfunzione endoteliale (FMD)	↓↓ significativa	Recupero parziale endotelio	B

Livello evidenza: A = meta-analisi RCT · B = RCT singoli · C = studi osservazionali

Gestione Integrata OSA + Sindrome Metabolica

Calo ponderale

Perdita del 10% del peso → AHI ↓ ~26% · Riduzione grasso perifaringeo e IR · Migliora tutti i criteri MetS simultaneamente

CPAP / APAP

Gold standard per OSA moderata-grave · Combinare sempre con modifiche dello stile di vita · Beneficio metabolico massimo con compliance > 6 h/notte

Attività fisica

Riduce l'AHI indipendentemente dal peso (-6 ev/h medio) · Migliora IR e profilo lipidico · Il rinforzo dei muscoli del collo riduce la collassabilità faringea

Farmaci (evidenze in incremento)

GLP-1 agonisti: calo ponderale → miglioramento OSA documentato · Metformina: modesto effetto su AHI in MetS · Statine: anti-infiammatorie + riduzione rischio CV

Intervento dietetico

Dieta mediterranea → riduzione AHI in studi prospettici · Low-carb: migliora TG, IR, circonferenza vita · Restrizione calorica notturna allinea i ritmi circadiani

Screening sistematico

Screening OSA in tutti i pazienti MetS con polisonnografia/poligrafia · Monitorare HbA1c, lipidi, PA nei pazienti OSA · Approccio: pneumologia + endocrinologia + cardiologia

Conclusioni — Relazioni Fisiopatologiche Integrate

OSA e Sindrome Metabolica: un circolo vizioso bidirezionale con convergenza su infiammazione, obesità viscerale e disfunzione metabolica

01

La relazione OSA $\leftrightarrow$ MetS è bidirezionale e si auto-amplifica: ciascuna condizione aggrava l'altra attraverso meccanismi molecolari multipli e convergenti.

02

L'infiammazione cronica (NF- κ B · TNF- α · IL-6 · CRP) è il denominatore comune: prodotta dall'ipossia intermittente e dal tessuto adiposo viscerale, è il principale driver di IR e dislipidemia.

03

L'obesità viscerale non è solo fattore di rischio: è un organo endocrino attivo che comprime le vie aeree, secerne adipochine disfunzionali e perpetua il ciclo OSA–MetS attraverso leptina, resistina e FFA.

04

La disfunzione metabolica (IR · iperglicemia · dislipidemia) è amplificata dall'ipossia intermittente via HIF-1 α , ROS e iperattività simpatica sostenuta — meccanismi direttamente misurabili e clinicamente rilevanti.

05

CPAP + calo ponderale + attività fisica costituiscono la triade terapeutica con massima evidenza di beneficio metabolico sinergico; l'approccio multidisciplinare è mandatorio.

Il rischio cardiovascolare nella coesistenza di OSA e MetS è moltiplicativo, non additivo — la diagnosi e il trattamento integrato sono imperativi clinici.

Da circolo
vizioso a circolo
virtuoso?



Grazie per l'attenzione