

Disturbi respiratori nel sonno e demenze

Il punto di vista del neurologo

Tommaso Piccoli

I disturbi respiratori nel sonno (DRS) sono un gruppo di patologie caratterizzate da alterazioni respiratorie durante il sonno; la più frequente è caratterizzata dall'apnea ostruttiva nel sonno (OSA). La prevalenza dell'OSA non è del tutto nota, ma un recente studio di popolazione ha mostrato che il 23,4% delle donne e il 49,7% degli uomini presentano almeno 15 episodi di apnea durante il sonno e che tali percentuali aumentano se si considera la popolazione più anziana. Da alcuni anni si assiste a un incremento dell'interesse della comunità scientifica nei confronti dell'OSA e sta emergendo un ruolo di questa come fattore di rischio per sindrome metabolica, malattie cerebrovascolari e demenza.

La demenza e la malattia di Alzheimer (AD) in particolare, che ne rappresenta la fetta maggiore in termini di frequenza, sono considerate una emergenza sanitaria mondiale a causa del costante incremento

dell'aspettativa di vita. La possibilità che in tempi relativamente vicini si potranno utilizzare farmaci in grado di modificare la storia naturale della malattia rende necessaria una diagnosi sempre più precoce, in modo da poter trattare i pazienti nella fase prodromica della malattia, detta declino cognitivo lieve (*mild cognitive impairment* - MCI).

Quello tra OSA e declino cognitivo è un rapporto molto complesso e non ancora del tutto chiarito. Se da un lato le apnee notturne possono essere responsabili di alterazioni cognitive secondarie alla ridotta ossigenazione cerebrale, che possono trarre beneficio da un trattamento con CPAP (*continuous positive airway pressure*), le alterazioni del sonno (in particolare OSA) sono considerate possibili fattori di rischio modificabili per alcune malattie neurodegenerative. Alcuni autori hanno proposto che i disturbi del sonno possano rappresentare un marcatore precoce di degenerazione neuronale, mentre le stesse alterazioni del ritmo sonno-veglia sono da considerarsi parte integrante del processo neurodegene-

PET) a carico di corteccia cingolata posteriore e precuneo, mentre altri autori hanno dimostrato che la severità dell'OSA è associata a un maggiore deposito di amiloide in queste strutture. La corteccia cingolata posteriore e il precuneo sono aree cerebrali in cui il deposito di amiloide e la morte neuronale sono eventi molto precoci nei pazienti con AD e il coinvolgimento delle stesse regioni nei pazienti con OSA suggerisce fortemente un possibile effetto causale dei DRS nello sviluppo della malattia di Alzheimer.

Infine, alcuni autori hanno dimostrato che la riduzione del sonno a onde lente (sonno non-REM) e la condizione di iposmia notturna intermittente, entrambe caratteristiche dell'OSA, determinano un ridotto funzionamento del sistema glnafico. Questo ha un ruolo importante nella *clearance* della A β 41-42 interstiziale, con conseguente possibile accumulo cerebrale della stessa che è correlato a un aumentato rischio per lo sviluppo di AD. Di contro, il corretto trattamento dell'OSA è associato a un aumento del sonno profondo non-REM a onde lente, il quale è significativamente correlato con la riduzione di A β 41-42 nel *liquor*.

Riassumendo, i malati di Alzheimer hanno una prevalenza di OSA cinque volte maggiore e la severità del disturbo correla con l'entità dei sintomi cognitivi. Chi è affetto da OSA sembra essere maggiormente a rischio di sviluppare una demenza rispetto a chi non lo è e il trattamento dell'OSA ha un impatto positivo sui sintomi cognitivi. Tali osservazioni sembrano avere un correlato neuropatologico, se consideriamo che i biomarcatori specifici per AD sono alterati in pazienti con OSA, anche se cognitivamente sani e che tali alterazioni si modificano positivamente dopo il trattamento del disturbo respiratorio. La AD è una patologia complessa, multifattoriale, in cui su una

base genetica agiscono, nel corso della vita, una serie di fattori protettivi e di rischio. Tra questi, l'OSA sembra essere un fattore di rischio importante e modificabile. Nonostante siano necessari ulteriori studi per chiarire quali siano i rapporti tra le due patologie, i dati a nostra disposizione supportano la necessità di identificare e trattare i DRS nei pazienti affetti da patologie neurodegenerative e cerebrovascolari, per il possibile miglioramento dei sintomi cognitivi; inoltre, nell'ottica di una prevenzione primaria, sta emergendo l'importanza del trattamento dei disturbi respiratori del sonno anche in assenza di manifestazioni cognitive o comportamentali, allo scopo di ridurre il rischio di sviluppo di malattie neurodegenerative e cerebrovascolari. In quest'ottica appare fondamentale una stretta sinergia tra specialità diverse, quali Neurologia e Pneumologia, allo scopo di implementare specifici percorsi assistenziali e di ricerca.

Bibliografia di riferimento

- Alzheimer's Association. *2020 Alzheimer's disease facts and figures*. Alzheimer's Dement 2020;16:391-460.
- ANDRÉ C, REHEL S, KUHN E, ET AL.; Medit-Ageing Research Group. *Association of sleep-disordered breathing with Alzheimer disease biomarkers in community-dwelling older adults: a secondary analysis of a randomized clinical trial*. JAMA Neurol 2020;77:716-24.
- BUBU OM, ANDRADE AG, UMASABOR-BUBU OQ, ET AL. *Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: a systematic review integrating three decades of multidisciplinary research*. Sleep Med Rev 2020;50:101250.
- LIGUORI C, MAESTRI M, SPANETTA M, ET AL. *Sleep-disordered breathing and the risk of Alzheimer's disease*. Sleep Med Rev 2021;55:101375.
- MULLINS AE, KAMA K, PAREKHA A, ET AL. *Obstructive sleep apnea and its treatment in aging: effects on Alzheimer's disease biomarkers, cognition, brain structure and neurophysiology*. Neurobiol Dis 2020;145:105054.