

# APNEA OSTRUTTIVA DEL SONNO NEI SOGGETTI CON MALATTIA POLMONARE ASSOCIATA AL DEFICIT DI ALFA-1 ANTITRIPSINA (DAAT)

a cura della Redazione

Commento a: Holm KE, Sandhaus RA, Allison S, Schroth T, McCathern J, Strange C. Sleep apnea among individuals with Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated lung disease. *Respir Med.* 2025 Sep;246:108217. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108217. Epub 2025 Jun 21. PMID: 40550287

## INTRODUZIONE

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è caratterizzata da episodi ricorrenti di ostruzione delle vie aeree durante il sonno ed è più frequente con l'aumentare dell'età e dell'indice di massa corporea, negli uomini e nei pazienti con patologie respiratorie ostruttive (1-3). Tale condizione può associarsi a sonnolenza diurna, ridotta qualità di vita e peggiori performance (4). Il deficit di alfa-1 antitripsina (DAAT), principale causa genetica di enfisema, determina un rischio di malattia polmonare variabile in funzione del genotipo (5,6).

Lo studio di Holm e colleghi ha valutato, nei pazienti con malattia polmonare associata a DAAT, la prevalenza di OSA, la sonnolenza diurna e il rischio di OSA non diagnosticata, esplorando in particolare l'associazione con il diverso rischio genetico di malattia polmonare.

## METODI

Sono stati raccolti da AlphaNet mediante survey online o telefonica, nel periodo tra il 5 agosto e il 30 settembre 2024, i dati relativi a **diagnosi e trattamento dell'OSA in pazienti con DAAT**, inclusa l'aderenza a CPAP/BiPAP, e alla **sonnolenza diurna**, valutata mediante *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), considerando un punteggio  $\geq 11$  indicativo di sonnolenza eccessiva (4). Nei soggetti senza diagnosi di OSA è stato utilizzato il questionario STOP-BAG, classificando il rischio come basso ( $\leq 2$ ), intermedio (3-4) o alto ( $\geq 5$ ) (7).

Sono stati inoltre considerati dati demografici e comportamentali, storia di fumo, BMI, caratteristiche della malattia respiratoria, genotipo SERPINA1, riacutizzazioni, impatto della BPCO (CAT), dispnea (mMRC) e principali comorbidità.

I partecipanti sono stati suddivisi in **due gruppi in base al rischio genetico di malattia polmonare**: basso-moderato (es. Pi\*MZ, Pi\*SZ, Pi\*FZ, Pi\*IZ) e significativamente aumentato (es. Pi\*ZZ, Pi\*ZNull) (8,9). Sono stati calcolati modelli di regressione logistica multivariata per identificare i fattori associati alla diagnosi di OSA, alla sonnolenza diurna nei pazienti con OSA e al rischio di OSA nei soggetti non

diagnosticati. Sono state inoltre analizzate le esperienze relative ai diversi trattamenti dell'OSA e l'eventuale influenza dei dati mancanti e della mancata risposta alla survey.

## RISULTATI

Lo studio ha analizzato 1.137 partecipanti con malattia polmonare associata a DAAT, pari al 25,8% dei soggetti invitati. La maggior parte aveva più di 50 anni, il 62,8% presentava un genotipo associato a deficit grave e il 96,4% aveva BPCO. La diagnosi di OSA era presente nel 31,6% dei partecipanti; tra questi, il 25,1% riferiva sonnolenza diurna eccessiva. Nei soggetti senza diagnosi di OSA, il 44,6% presentava un rischio moderato e il 3,2% un rischio elevato secondo STOP-BAG.

Il rischio genetico di malattia polmonare risultava associato alla diagnosi di OSA (Figura 1): questa era presente nel 39,8% dei soggetti con genotipo a rischio basso-moderato rispetto al 26,8% di quelli con deficit grave, con un *odds ratio* (OR) nell'analisi multivariata pari a 1,37. Analogamente, nei pazienti con OSA, la sonnolenza diurna era più frequente nei genotipi a rischio basso-moderato (31,5% vs 19,8%), con OR pari a 1,87. Nei soggetti senza diagnosi, invece, l'associazione con il genotipo non risultava significativa dopo aggiustamento.

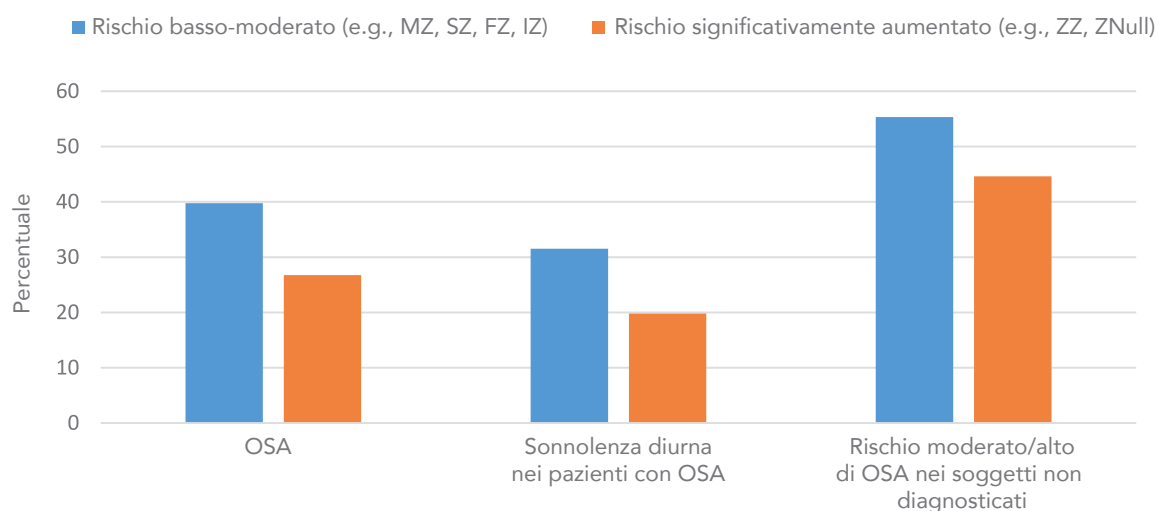
L'analisi post-hoc ha evidenziato un possibile gradiente dose-risposta: la prevalenza di OSA era del 43,2% nei Pi\*MZ, del 35,3% nei Pi\*SZ e del 26,8% nei Pi\*ZZ. L'associazione tra rischio genetico e OSA risultava inoltre indipendente da BMI e storia di fumo. Tra i trattamenti, la CPAP/BiPAP era la strategia più utilizzata (85,8%); il 63,7% degli utilizzatori riferiva un beneficio importante, mentre il 61,0% risultava aderente al trattamento secondo i criteri adottati.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo studio rappresenta uno dei primi ad analizzare la prevalenza e le caratteristiche dell'OSA nei soggetti con malattia polmonare associata a DAAT.

Quasi un terzo dei partecipanti (31,57%) riferiva una diagnosi di OSA e, tra coloro senza diagnosi, il 47,81% presentava un rischio almeno moderato





Tutti gli outcome relativi al sonno differiscono in base al genotipo DAAT con  $p < 0,05$  al test  $\chi^2$  per le associazioni bivariate

**Figura 1** - Associazione tra genotipo DAAT e apnea del sonno in soggetti con OSA, sonnolenza diurna e non diagnosticati

secondo lo score STOP-BAG. Complessivamente, il 64,29% della popolazione risultava quindi già affetto da OSA o a rischio moderato/elevato, suggerendo una frequenza particolarmente elevata di questo disturbo nel DAAT.

I soggetti con genotipi DAAT a rischio basso-moderato presentavano una maggiore probabilità di diagnosi di OSA e di eccessiva sonnolenza diurna rispetto ai pazienti con genotipi associati a grave deficit. Gli autori suggeriscono che questa associazione potrebbe essere almeno in parte correlata alle caratteristiche cliniche e comportamentali dei soggetti con rischio genetico più basso-moderato, nei quali erano più frequenti esposizione al fumo, obesità, ri-acutizzazioni e alcune comorbidità.

I risultati sono inoltre coerenti con quanto già osservato nella popolazione generale (1,10): sesso maschile e BMI  $>35$  kg/m<sup>2</sup> risultavano associati alla diagnosi di OSA, così come alcune comorbidità, tra cui asma, ipertensione arteriosa, diabete di tipo 2, malattia da reflusso gastroesofageo e insonnia (2-6,11). Analogamente, BPCO e reflusso gastroesofageo erano associati a un maggiore rischio di OSA nei soggetti non ancora diagnosticati.

Lo studio presenta tuttavia alcune limitazioni, tra cui il basso tasso di risposta (25,77%), la natura trasversale dell'indagine e l'utilizzo di dati autoriferiti.

La diagnosi di OSA non è stata confermata mediante

polisonnografia, considerata il *gold standard* diagnostico. Inoltre, la popolazione studiata comprendeva partecipanti statunitensi inseriti in un programma di gestione del DAAT e prevalentemente sottoposti a terapia sostitutiva, limitando la generalizzabilità dei risultati e introducendo un possibile bias di selezione/accertamento.

Nonostante questi limiti, l'ampia numerosità e la diversità geografica del campione costituiscono importanti punti di forza. Nel complesso, i risultati suggeriscono che l'**OSA** potrebbe rappresentare una **componente clinicamente rilevante del carico di malattia nei pazienti con DAAT**, in particolare nei soggetti con **genotipi a rischio basso-moderato**, e dovrebbe pertanto essere considerata più sistematicamente nella valutazione clinica di questi pazienti. Gli autori ipotizzano un possibile legame biologico tra DAAT e OSA, riconducibile alla perdita di elastina associata alla malattia enfisematosa, che potrebbe interessare non solo il polmone ma anche altri tessuti, comprese le vie aeree superiori.

Tale ipotesi rimane da confermare. Saranno necessari studi prospettici, con popolazioni comparabili per gravità di BPCO e adeguatamente controllate per fattori quali fumo, obesità, consumo di alcol, attività fisica e altri comportamenti, per chiarire se il DAAT rappresenti un effettivo fattore di rischio indipendente per l'OSA.



#### Bibliografia

1. T. Young, J. Skatrud, P.E. Peppard, Risk factors for obstructive sleep apnea in adults, *JAMA* 291 (16) (2004) 2013–2016.
2. O.C. Ioachimescu, N.J. Janocko, M.M. Ciavatta, M. Howard, M.V. Warnock, Obstructive lung disease and obstructive sleep apnea (OLDOSA) cohort study: 10- year assessment, *J. Clin. Sleep Med.* 16 (2) (2020) 267–277.
3. I. Bouloukaki, M. Fanaridis, D. Testelmans, A. Pataka, S. Schiza, Overlaps between obstructive sleep apnoea and other respiratory diseases, including COPD, asthma and interstitial lung disease, *Breathe* 18 (3) (2022) 220073.
4. C. Stepnowsky, K.F. Sarmiento, S. Bujanover, K.F. Villa, V.W. Li, N.M. Flores, Comorbidities, health-related quality of life, and work productivity among people with obstructive sleep apnea with excessive sleepiness: findings from the 2016 US national health and wellness survey, *J. Clin. Sleep Med.* 15 (2) (2019) 235–243.
5. K.E. Holm, D.M. Mannino, R. Choate, R.A. Sandhaus, Genotype is associated with smoking and other key health behaviors among individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency-associated lung disease, *Respir. Med.* 143 (2018) 48–55.
6. R. Choate, D.M. Mannino, K.E. Holm, R.A. Sandhaus, Comparing patients with ZZ versus SZ alpha-1 antitrypsin deficiency: findings from AlphaNet's disease management program, *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 6 (1) (2018) 29–39.
7. L. Megenhardt, S. Ransdell, J. Clark-LoCascio, R.A. Pleasants, M. Brantly, C. Strange, Relationship between alpha-1 antitrypsin deficiency and obstructive sleep apnea, *Sleep Breath.* 25 (4) (2021) 2091–2097.
8. AlphaNet. Alpha-1 alleles website. <https://www.alpha1alleles.com/>. (Accessed 26 August 2026).
9. G.S. Wiesemann, R.A. Oshins, T.O. Flagg, M.L. Brantly, Novel SERPINA1 alleles identified through a large alpha-1 antitrypsin deficiency screening program and review of known variants, *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 10 (1) (2023) 7–21.
10. C.M. Lin, T.M. Davidson, S. Ancoli-Israel, Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications, *Sleep Med. Rev.* 12 (6) (2008) 481–496.
11. C. Strange, C.L. Richard, S. Shan, et al., A population-based estimate of the health care burden of obstructive sleep apnea using a STOP-BAG questionnaire in South Carolina, *J. Clin. Sleep Med.* 17 (3) (2021) 367–374.

