



Consecuencias metabólicas y cardiovasculares del síndrome de apnea obstructiva del sueño

José Luis Alva y Pérez*

RESUMEN

Desde la descripción original del síndrome de apnea obstructiva del sueño se sabe que se acompaña de daño cardiovascular. En los últimos 10 años aparecieron suficientes evidencias epidemiológicas y mecanicistas que afirmaron su papel etiológico en la hipertensión arterial sistémica, resistencia a la insulina, obesidad e hiperlipidemia, lo que resulta en aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, particularmente en personas jóvenes. Los objetivos de esta revisión son: presentar de una manera comprensible y sucinta los datos clínicos más importantes y explicar por qué el síndrome de apnea obstructiva del sueño debe ser una prioridad para el médico internista, con el fin de que pueda ofrecer un mejor tratamiento a estos enfermos.

Palabras clave: apnea obstructiva, sueño, diabetes, hipertensión, obesidad, cardiopatía.

ABSTRACT

Since its original description, obstructive sleep apnea syndrome has been linked to cardiovascular morbidity. In the last 10 years, a sufficient amount of epidemiological and pathophysiological evidence has been published to implicate an etiological role of obstructive sleep apnea syndrome in the development of high blood pressure, insulin resistance, obesity and hyperlipidemia, which not only will result in cardiovascular morbidity but also in increased mortality, predominantly in younger patients. The purpose of this review is to present the most significant, current clinical data in a simple, understandable, and succinct way and to explain why obstructive sleep apnea syndrome must be considered to be a clinical priority for the internist so that he can better treat patients with this category of illness.

Key words: obstructive apnea, sleep, hypertension, diabetes, obesity, heart disease.

Desde su descripción inicial en 1976, al síndrome de apnea obstructiva del sueño se le ha relacionado con daño cardiovascular,¹ pero en 1998 Wilcox y col.² llamaron la atención acerca de la muy probable relación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño y el síndrome metabólico, inicialmente conocido como síndrome X; a esta asociación le denominaron síndrome Z por su relación con el sueño. Desde entonces, al síndrome de apnea obstructiva del sueño se le señala como una causa identificable de hipertensión arterial sistémica³ y como un factor importante

de diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina,⁴ por lo que varios grupos de investigadores buscan definir si ambos padecimientos, el síndrome metabólico y el de apnea obstructiva del sueño, actúan de manera independiente y si sus efectos son sinérgicos o se potencian.⁵⁻¹¹ Los conocimientos en esta área crecen a tal velocidad que varias revistas han dedicado recientemente algún artículo de revisión al tema,^{10,12-20} conocimiento que no puede ser ajeno a las revistas de medicina interna.²¹ Este trabajo pretende mostrar de manera comprensible y sucinta por qué el síndrome de apnea obstructiva del sueño es una prioridad para el internista, debido a la enorme gama de manifestaciones sistémicas que genera; se resaltan los conceptos y los datos publicados recientemente de sus efectos en áreas metabólicas y las repercusiones cardiovasculares. Asimismo, ante la epidemia de obesidad que padece México,²² el estudio y tratamiento inicial del paciente con síndrome de apnea obstructiva del sueño deben migrar de los complejos laboratorios de sueño, donde ahora se realizan, a la atención proporcionada por el médico internista, quien tiene el mayor y mejor contacto con el grupo de enfermos a tratar.²³

* Neumólogo, Director Médico de *Sleep Center International*

Correspondencia: Dr. José Luis Alva y Pérez. International Sleep Specialist. Plaza Renacimiento. Av. Paseo T. de la Republica 4210, local 10, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.
Correo electrónico: dralvayperez@hotmail.com
Recibido: enero, 2009. Aceptado: febrero, 2009.

Este artículo debe citarse como: Alva PJL. Consecuencias metabólicas y cardiovasculares del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Med Int Mex 2009;25(2):116-28.
La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO?

De acuerdo con la Academia Americana de Medicina del Sueño,²⁴ el síndrome se define como episodios de obstrucción de la vía aérea superior que impiden el paso de aire en forma parcial o total, durante lapsos de diez o más segundos, acompañados de desaturación de oxígeno o que provocan un microdespertar detectable por electroencefalograma; para considerarse patológicos estos eventos deben ocurrir más de cinco veces por hora de sueño y, desde el punto de vista clínico, acompañados de somnolencia excesiva. Los síntomas señalados por los pacientes como más frecuentes son apneas vistas por un familiar y el ronquido cotidiano e intenso.²⁵

El trastorno se inicia una vez que la faringe del paciente dormido es incapaz de mantener el tono muscular necesario para permitir el libre paso del aire y el esfuerzo que hace el enfermo al inhalar favorece el cierre de esa área, que se comporta como una resistencia de Starling.²⁶ Para recuperar la permeabilidad de la faringe se requiere una alerta o micro-despertar que puede carecer de traducción electroencefalográfica, pero es identificable por cambios transitorios en el sistema nervioso autónomo en niños²⁷ y en adultos.²⁸ Al lograr la apertura de la vía aérea, el paciente hiperventila transitoriamente y con la recurrencia de este ciclo de obstrucción y apertura se inician los cambios inflamatorios locales y sistémicos.

Almendros y col.,²⁹ en modelos en ratas, demostraron que al someterlas a cinco horas de ciclos de obstrucción y apertura de la vía aérea aparece en el paladar blando la expresión de marcadores genéticos pro-inflamatorios, como proteína inflamatoria de macrófagos 2, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 1β y P-selectina. En estudios en humanos dos grupos describieron que en las amígdalas de niños con síndrome de apnea obstructiva del sueño existe una marcada elevación en la expresión de leucotrienos,^{30,31} lo que implica una opción de tratamiento médico, al menos durante la infancia.^{32,33}

Además, la vibración inspiratoria que se produce en las paredes faríngeas durante el ronquido³⁴ desencadena un proceso inflamatorio que se ha relacionado con aterosclerosis en las arterias carótidas,³⁵⁻³⁹ lesiones que disminuyen con tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea.⁴⁰

ALTERACIONES SISTÉMICAS

Para entender todas las alteraciones sistémicas que el síndrome de apnea obstructiva del sueño provoca, es necesario explicar la magnitud del esfuerzo ventilatorio que se genera al luchar contra una vía aérea cerrada (evento parecido, pero no del todo semejante, a la maniobra de Müller), cuando la presión intratorácica llega a ser, incluso, de menos de 90 cc de agua.⁴¹ Por estudios en voluntarios despiertos se sabe que los episodios de esfuerzo inspiratorio contra una resistencia producen una disnea más intensa y molesta que la que se provoca con el esfuerzo físico intenso,⁴² que son eventos nociceptivos capaces de producir elevación de las concentraciones de IL-6, TNF- α e IL- 1β ⁴³ y que, a semejanza del dolor somático, tienen vías neurales propias.^{44,45}

Durante las apneas estos cambios de presión intratorácica aumentan los gradientes transmural de presión en las aurículas, los ventrículos y la aorta, con lo que afectan la función ventricular,⁴⁶⁻⁴⁹ favorecen el crecimiento auricular⁴⁶⁻⁴⁹ y la dilatación de la aorta torácica, con aumento en el riesgo de disección aórtica;⁵⁰ además, se incrementan la precarga y la poscarga, con lo que transitoriamente disminuye el gasto cardíaco con cada evento.^{51,52}

El daño no sólo es mecánico, ya que los ciclos de hipoxia-hiperoxia, semejantes a los que ocurren en lesiones por reperusión repetida, establecen las condiciones necesarias para la aparición del estrés oxidativo,⁵³⁻⁵⁵ con producción de radicales libres y moléculas de adhesión capaces de lesionar el metabolismo celular;⁵⁶⁻⁵⁹ si bien las moléculas oxidantes reactivas pueden ser controladas por antioxidantes naturales, algunas de estas defensas también se han descrito como ineficientes en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.⁶⁰⁻⁶²

La hipoxemia intermitente puede ser más agresiva que la hipoxemia continua con activación de vías selectivas a través del NF- κ B⁶³ y, en modelos animales, se describe como causa de hipertensión arterial aun cuando la hipoxemia sólo haya sido intermitente.⁶⁴ Cuando se mantiene en forma crónica y se acompaña de una dieta rica en colesterol favorece la aterosclerosis⁶⁵ induce hipercolesterolemia y peroxidación hepática, aun en ausencia de obesidad.⁶⁶ La hipoxia intermitente se asocia con cambios anatómicos en el sistema nervioso central (con consecuencias cognitivas),⁶⁷ con reestructuración cardio-

vascular y respuesta anormal a estimulación simpática,⁶⁸ y con resistencia a la insulina, aun en ausencia de obesidad y de hiperactividad simpática.⁶⁹

En estudios realizados en humanos con síndrome de apnea obstructiva del sueño la gravedad de la hipoxemia explica la elevación del leucotrieno B₄,⁷⁰ la aparición de neuropatía periférica,⁷¹ la disminución de las concentraciones de adiponectina⁷² y la elevación de las concentraciones séricas de aminotransferasas;⁷³ además, es posible que la elevación de las concentraciones de endotelina 1 se relacione con ella⁷⁴ y con la baja disponibilidad de óxido nítrico plasmático,⁷⁵ al mismo tiempo que provoca concentraciones séricas elevadas de monóxido de carbono al terminar de dormir, cifras que se normalizan en el transcurso de la vigilia.⁷⁶ Finalmente, es muy probable que la hipoxemia participe en la génesis de aterosclerosis de las carótidas.⁷⁷

Parece evidente que el síndrome de apnea obstructiva del sueño conduce hacia un proceso inflamatorio sistémico,⁷⁸ con elevación de marcadores diversos, como la adhesividad-agregación eritrocitaria,⁷⁹ isoprostanos y citocinas, particularmente la IL-6,⁸⁰ el TNF- α ⁸¹ (con disminución de las concentraciones plasmáticas del receptor 1 del TNF- α ⁸²) y de la proteína C reactiva,⁸³ que se describe elevada desde edades tempranas.⁸⁴ Esto último sugiere que el daño sistémico secundario al síndrome de apnea obstructiva del sueño se inicia desde la infancia, con disfunción endotelial desde edades pediátricas,^{9,85,86} que persiste durante el resto de la vida;⁸⁷⁻⁹² sin embargo, las mujeres, a partir de la adolescencia, tienen protección probablemente más anatómica que hormonal, ya que en los hombres esto no sucede y si el niño ronca, es muy probable que siga roncando de joven.⁹³ Las alteraciones básicas, hipoxemia a hipercapnia, descritas como intermitentes durante el sueño, en casos graves pueden llegar a ser continuas y persistir durante la vigilia.^{94,95}

En resumen, existen múltiples mecanismos que ayudan a explicar cómo el síndrome de apnea obstructiva del sueño, al alterar de modo simultáneo dos funciones básicas del humano: dormir y respirar, desencadena una serie de eventos nocivos, con variadas repercusiones sistémicas. A continuación se revisan las alteraciones metabólicas relacionadas con el síndrome de apnea obstructiva del sueño más importantes y sus repercusiones en el sistema cardiovascular.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA Y SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La prevalencia de hipertensión arterial es tan alta en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño que los cuestionarios que se utilizan para el tamizaje de la enfermedad consideran la existencia del síndrome como punto a favor.^{96,97}

Asimismo, al menos 30% de los pacientes hipertensos sufre síndrome de apnea obstructiva del sueño,^{98,99} este porcentaje se incrementa a 70% o más si la hipertensión arterial es resistente, definida ésta como $\geq 140/90$ mmHg pese a recibir tres o más medicamentos antihipertensivos a la dosis máxima recomendada.^{100,101} Los estudios que demuestran que el síndrome de apnea obstructiva del sueño precede y predice la hipertensión arterial son el *Wisconsin Sleep Cohort Study*¹⁰² y el *Sleep Heart Health Study*.¹⁰³ En el primero, el riesgo de sufrir hipertensión arterial se triplicó en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y en el seguimiento longitudinal la asociación entre el síndrome y la aparición de hipertensión arterial dependió del número de apneas o hipopneas que ocurren por hora de sueño (índice apnea-hipopnea) y fue independiente de factores de confusión.¹⁰⁴ El *Sleep Heart Health Study*, que incluyó más de 6,000 sujetos entre la quinta y séptima décadas de la vida, describió aumento de la prevalencia de hipertensión arterial conforme se agrava el índice apnea-hipopnea (proporción de disparidad [OR]: 1.37 cuando existen ≥ 30 eventos/hora de sueño), en comparación con individuos sin apneas.¹⁰³

Entre los mecanismos propuestos para explicar por qué el síndrome de apnea obstructiva del sueño conduce a hipertensión arterial está la hiperactividad simpática,^{105,106} se sabe que esta activación adrenérgica es independiente de la obesidad,¹⁰⁷ pero se añade a la que provoca ésta, aunque es posible que la hipoxemia recurrente participe en ella a través de estimulación de quimiorreceptores carotídeos,¹⁰⁸ lo que explica la mejoría parcial de estas anomalías al administrar oxígeno al 100%.¹⁰⁹ Otros mecanismos descritos son el incremento de endotelina 1^{74,110-111} y alteraciones en los perfiles de renina y aldosterona,¹¹² particularmente cuando la hipertensión es resistente.¹¹³ La prueba de fuego es comprobar si el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea disminuye la presión arterial en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y la evidencia sugiere que los mejores pacientes para lograr

este resultado son los que padecen hipersomnia,^{114,115} pero no aquéllos sin exceso de sueño¹¹⁶ y que sólo mejoran los que reciben tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea de manera regular y por tiempo suficiente,^{117,118} particularmente si la hipertensión es resistente a tratamiento médico convencional.¹¹⁹

RESISTENCIA A LA INSULINA, DIABETES Y SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Cuando menos 40% de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño padecen diabetes mellitus tipo 2¹²⁰ y al menos una cuarta parte de los pacientes con diabetes mellitus 2 sufren el síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹²¹ Es probable que la neuropatía autonómica diabética, al favorecer el cierre de la faringe durante el sueño, incremente el riesgo de apneas, al menos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.¹²² La relación de causalidad entre ambos padecimientos es difícil de establecer debido, entre otras razones, a la obesidad como factor de confusión, difícil de evitar en ambas enfermedades. Varios trabajos describen al síndrome de apnea obstructiva del sueño como responsable de resistencia a la insulina independiente de la obesidad,^{120,123-125} pero hay tres estudios cuyos resultados aclaran el panorama. Iiyory y col.,⁶⁹ en un modelo con ratones sin obesidad, describen que la hipoxemia intermitente es causa de resistencia a la insulina, lo que explica por qué la severidad de la hipoxemia es el parámetro polisomnográfico que mejor se asocia con intolerancia a la glucosa en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹²⁶ Barceló y col.¹²⁷ demuestran que los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño e hipersomnia tienen cifras altas de glucosa y de colesterol y un índice HOMA (índice modelo de valoración de la homeostasia) alto, hallazgos inexistentes en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño sin exceso de sueño y en los controles sanos; además, la resistencia a la insulina se relaciona estadísticamente con la severidad de la somnolencia, con el índice de alertas y con el nadir de las cifras de saturación de oxígeno. En el tercer estudio, Punjabi y Beamer¹²⁸ describen, en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño, disminución de la sensibilidad a la insulina y de la función de las células β del páncreas, dependientes de la severidad de la hipoxemia e independientes de la obesidad.

Se ha observado que los pacientes que reciben tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea por tiempo suficiente mejoran,^{118, 129} particularmente si sufren sueño excesivo.¹²⁷ Habrá que vigilar si el sueño en exceso es el marcador que distingue a los pacientes con mayor susceptibilidad a sufrir daño metabólico.¹³⁰

OBESIDAD Y SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea obstructiva del sueño afecta a individuos sin sobrepeso, pero el factor de riesgo más importante de padecer el síndrome es la obesidad. El incremento de 10% de peso corporal aumenta hasta seis veces el riesgo de apneas, mientras que la reducción de 10% de peso corporal disminuye 26% el índice apnea-hipopnea,¹³¹ cada aumento de 6 kg/m² en el índice de masa corporal (IMC) aumenta más de cuatro veces el riesgo de padecer síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹³² En México, el síndrome de apnea obstructiva del sueño afecta a más de 90% de los pacientes con obesidad mórbida y persiste en una tercera parte aun después de cirugía bariátrica exitosa.¹³³ La obesidad visceral parece ser más importante que el IMC,¹³⁴ ya que la magnitud de la circunferencia de la cintura por adiposidad (más de 104 cm en hombres y de 99 cm en mujeres) es un marcador del síndrome de apnea obstructiva del sueño más preciso, incluso, que la circunferencia del cuello.¹³⁵

Varios grupos sugieren que, desde el punto de vista teórico, existe la posibilidad de que el síndrome de apnea obstructiva del sueño provoque obesidad.¹³⁶⁻¹⁴¹ Hay evidencia epidemiológica de que la privación de sueño aumenta el riesgo de padecer obesidad,¹⁴² quizá por alteraciones en la leptina,¹⁴³ hormona que se produce en los adipocitos y tiene efectos en el hipotálamo como regulador del apetito y como estimulante de la ventilación. El sueño insuficiente también disminuye la tolerancia a la glucosa y provoca resistencia a la insulina.¹⁴⁴ Por definición, los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño no tienen un sueño consolidado y funcionalmente están privados de sueño; algunos tienen resistencia a la insulina,^{123,124,127,128} así como concentraciones altas de grelina y de leptina que se han explicado como resistencia a la misma,¹⁴⁵ son independientes del grado de obesidad, pero se relacionan con la severidad de la hipoxemia¹⁴⁶ y de la hipercapnia,¹⁴⁷ la elevación de leptina se corrige al tratar correctamente

las apneas.¹⁴⁸ Además, se han descrito alteraciones en las concentraciones de orexina A,¹⁴⁹ hormona que se produce en centros hipotalámicos y regula, en parte, el apetito y la actividad física. El síndrome de apnea obstructiva del sueño también disminuye las concentraciones de adiponectina, debido, quizá, al estrés por hipoxia, pero con recuperación inmediata al recibir tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea.⁷² Asimismo, los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño tienen concentraciones elevadas del neuropéptido Y—neurotransmisor que interactúa con la leptina en el control del peso corporal y el gasto energético— que son independientes de la obesidad y se reducen con tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea;¹⁵⁰ el neuropéptido Y se eleva en ratas privadas de sueño, lo que resulta en hiperfagia.¹⁵¹ Acorde con esto, se sabe que el paciente con síndrome de apnea obstructiva del sueño no sólo come más, sino que su apetito se orienta a los alimentos altamente calóricos.¹⁵²

La hipersomnia en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño identifica a quienes tienen función cardíaca disminuida, medida por cardiografía por impedancia,¹⁵³ y en los sujetos con función ventricular conservada en reposo el síndrome de apnea obstructiva del sueño disminuye la respuesta cardíaca normal al ejercicio;¹⁵⁵ estos hallazgos permiten suponer que los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño serán más proclives al sedentarismo que a la actividad física cotidiana, con lo que se completa un círculo vicioso que favorece el aumento de peso.

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES Y SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El síndrome de apnea obstructiva del sueño es una enfermedad que incrementa el riesgo de muerte,¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ particularmente en gente joven,¹⁵⁸ y como causa se ha propuesto, sobre todo, al daño cardiovascular,¹⁵⁹ descrito inicialmente en forma de casos aislados¹⁶⁰ y series pequeñas,¹⁶¹ que corroboran estudios epidemiológicos más amplios.¹⁶² En los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño, además de los mecanismos descritos hasta aquí, existen alteraciones plaquetarias,¹⁶³ cambios protrombóticos varios,¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ así como incremento de lesiones ateroscleróticas asintomáticas en arterias coronarias,¹⁶⁷ por lo que no sorprende que exista una asociación cada vez más evidente entre el síndrome de apnea obstructiva del

sueño y cuando menos cuatro manifestaciones de lesión cardiovascular:

Arritmias cardíacas: incluso 50% de los pacientes que sufren fibrilación auricular padecen síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹⁶⁸ En el análisis de la cohorte del *Sleep Heart Health Study*¹⁶⁹ la prevalencia de fibrilación auricular se incrementa 1.2 a 5.3%, al comparar pacientes con y sin síndrome de apnea obstructiva del sueño (OR: 4.02, intervalo de confianza [IC]: 1.03-15.75), mientras que en un estudio retrospectivo de más de 3,500 adultos, la obesidad y la hipoxemia predijeron la fibrilación auricular en los pacientes menores de 65 años de edad.¹⁷⁰ En pacientes con marcapaso permanente se ha descrito una prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño hasta de 59%,¹⁷¹ mientras que el riesgo de taquicardia ventricular y de arritmias ventriculares complejas también está elevado en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño.¹⁷²

Insuficiencia cardíaca: la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica es de 11 a 53%;¹⁷³⁻¹⁷⁵ cuando los pacientes seleccionados tienen disfunción diastólica y función sistólica conservada la prevalencia llega a 55%,¹⁷⁶ mientras que el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño es de más del doble que en la población general¹⁶² (OR: 2.38), esto se debe a que en los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño se han descrito alteraciones funcionales del ventrículo izquierdo diastólicas¹⁷⁷ y sistólicas,¹⁷⁸ así como cambios morfológicos con aumento de la masa ventricular izquierda,¹⁷⁹ lo que se relaciona con la intensidad del índice apnea-hipopnea y de la hipoxemia (OR: 1.78, IC: 1.14-2.79) al comparar pacientes con índice apnea-hipopnea mayor de 30 vs menor de 5, este hallazgo es independiente de factores de confusión, aunque empeora si el paciente padece, además, hipertensión arterial.⁴⁸ El daño miocárdico no se limita al ventrículo izquierdo, ya que también existe disfunción del derecho,^{180, 181} hallazgo que se describe desde edades tempranas.¹⁸²

En pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño e insuficiencia cardíaca la pregunta más importante es, de nuevo, si la presión positiva continua en la vía aérea ofrece alguna utilidad y la respuesta parece ser afirmativa, ya que no sólo mejora la función ventricular,^{183, 184} sino también reduce la morbilidad y la mortalidad, siempre y cuando los pacientes la reciban en número suficiente

de horas, durante un tiempo razonable.¹⁸⁵ Sorprendentemente la hipersomnia no es un síntoma frecuente en esta población,¹⁸⁶ lo que debe tomarse en cuenta para el apego al tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea.

Isquemia e infarto de miocardio: desde hace más de una década se sabe que la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con enfermedad coronaria es elevada al compararla con sujetos sin apnea.¹⁸⁷ En una serie de 392 pacientes enviados para realización de angiografía coronaria por daño isquémico,¹⁸⁸ la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño fue de 54%, mientras que en pacientes referidos a un laboratorio del sueño después de excluir a aquéllos con cardiopatía isquémica conocida,¹⁸⁹ la incidencia de eventos isquémicos se triplicó en siete años. Al comparar a pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño contra sujetos que sólo roncaban, se observó que de los 28 eventos con desenlace fatal de ese estudio, ocho sucedieron en el grupo con síndrome de apnea obstructiva del sueño contra uno solo en el grupo de roncadores ($p < 0.001$), debido a que las lesiones coronarias por aterosclerosis parecen ser más frecuentes y más intensos en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño que en pacientes sin apneas.¹⁹⁰

El efecto cardioprotector que normalmente tiene el sueño se pierde cuando hay cardiopatía isquémica, ya que la intensa estimulación simpática del soñar en las fases REM (que ocupan 25% del sueño) precipita eventos isquémicos¹⁹¹ y en la fase NREM, cuando normalmente hay periodos de disminución de la presión arterial y bradicardia secundarios a tono vasoconstrictor simpático disminuido y aumento en la descarga vagal, el miocardio sufre isquemia con acinesia de la pared ventricular, al menos en modelos animales con lesiones coronarias provocadas.¹⁹²

Por lo anterior, no es de sorprender que durante el sueño de estos pacientes se hayan descrito alteraciones electrocardiográficas isquémicas que mejoran con el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea,^{193,194} tampoco sorprende que el horario nocturno de muerte súbita (entre las 22 y las 6 horas) de los pacientes con diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva del sueño sea tan diferente al de la población general, en quienes el pico es totalmente matutino.¹⁹⁵

Hay estudios que apoyan la presión positiva continua en la vía aérea en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño para disminuir el riesgo de muerte por

eventos cardiovasculares,^{159,196} lo que deberá corroborarse en protocolos prospectivos, controlados, doble ciego.

Enfermedad cerebro-vascular y síndrome de apnea obstructiva del sueño: hace más de dos décadas se describió al ronquido como factor de riesgo de enfermedad cerebro-vascular,¹⁹⁷ ahora se sabe que el síndrome de apnea obstructiva del sueño se relaciona con la aparición de infartos silenciosos.^{198,199} En un estudio epidemiológico longitudinal con un seguimiento de 1,022 sujetos sin cardiopatía al inicio del estudio, el síndrome de apnea obstructiva del sueño duplicó el riesgo de enfermedad cerebrovascular o de muerte, este riesgo crece con la intensidad de las apneas y es independiente de factores de confusión.²⁰⁰ Hallazgos semejantes se describen en población entre 70 y 100 años de edad,²⁰¹ mientras que en un estudio prospectivo de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y cardiopatía isquémica seguidos durante 10 años,¹⁸⁸ el riesgo de enfermedad cerebrovascular se triplicó (proporción de riesgo [HR] 2.89, IC: 1.37-6.09), al comparar con pacientes sin apnea y es independiente de factores de confusión. Cuando los pacientes estudiados ya tuvieron un evento vascular cerebral, el síndrome de apnea obstructiva del sueño resulta un marcador de muerte^{202,203} debido a que, además de todos los mecanismos descritos, cada episodio de apnea afecta al flujo sanguíneo cerebral,^{161,204} alteración que puede extenderse a los periodos de vigilia^{205, 206} y disminuye con tratamiento.

En teoría, el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea en esta población no parece fácil, pero en un estudio prospectivo se observó que el apego es semejante al que se obtiene en pacientes sin daño neurológico.²⁰⁷

HÍGADO Y LÍPIDOS

En niños con síndrome de apnea obstructiva del sueño Gonal y col.⁹ describieron concentraciones elevadas de LDL y bajas de HDL, que se revierten al corregir la obstrucción, lo mismo sucede con las concentraciones de HDL-C en adultos.^{165,208} Estas alteraciones pueden explicarse por los episodios repetidos de hipoxemia^{66,165} y por el efecto simpático adrenérgico y la consecuente lipólisis.²⁰⁹

Las concentraciones séricas de aminotransferasas son altas en 20 a 30% de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño y obesidad,^{210,211} quizá por efecto de la hipoxemia intermitente,⁷³ con la aparición de

esteatohepatitis no alcohólica en algunos pacientes.²¹²⁻²¹³ El grupo de la Universidad Johns Hopkins propuso que el daño hepático es, inicialmente, consecuencia de la inflamación sistémica del paciente obeso, con hígado graso y la hipoxemia crónica intermitente del síndrome de apnea obstructiva del sueño desencadena la progresión a lesiones más graves.²¹³

CONCLUSIONES

Cuando dos actividades básicas del humano (respirar y dormir) se ven afectadas de manera simultánea, como ocurre en el síndrome de apnea obstructiva del sueño, las alteraciones que ocurren en el organismo tienen repercusiones que trastornan prácticamente todas las esferas del ser.

Si el síndrome de apnea obstructiva del sueño es parte del síndrome metabólico o si sus repercusiones se superponen, son aditivas o se potencian entre ellas se definirá en un futuro probablemente cercano. Por el momento, hay datos epidemiológicos y mecanicistas que orientan para que el médico internista no se limite a investigar actividades y a recomendar tratamiento durante los episodios de vigilia del enfermo, como la alimentación y el ejercicio, sino que debe tomar en cuenta la cantidad y la calidad del sueño de todos sus pacientes y ser capaz de identificar, diagnosticar y enviar a tratamiento a quienes padecen síndrome de apnea obstructiva del sueño.

REFERENCIAS

- Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976;58:23-30.
- Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. Syndrome Z: The interactions of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 52 Suppl 3:25-28.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman CW, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
- Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KGM, Zimmet PZ. Sleep disordered breathing and type 2 diabetes. A Report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diab Res Clin Pract* 2008;81:2-12.
- Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:467-472.
- Harsh IA. Metabolic disturbances in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev* 2007;16:196-202.
- McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:190-195.
- Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131:1387-1392.
- Gozal D, Capdevila AS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1142-1149.
- Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Role of the Metabolic Syndrome and its components. *J Clin Sleep Med* 2008;4:261-272.
- Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, et al. Association between metabolic syndrome and sleep disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:401-408.
- Terán J, Alonso ML, Cordero J, Ayuela-Azcarate JM, Monserrat-Canal JM. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño y corazón. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:718-724.
- Harsch IA. Metabolic disturbances in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev* 2007;16:196-202.
- Buyse B, Hedner J, and the participants of working group 2. Sleep apnea, hypertension and vascular disease: where are we now. *Eur Respir Rev* 2007; 16:169-182.
- McNicholas WT, Bonsignore MR, and the Management Committee of EU CAB26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanism and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-78.
- Tasali E, Mokheles B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008;133:496-506.
- Lam JCM, Ip MSM. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Current Opin Pulm Med* 2008;13:484-89.
- López-Jiménez F, Sert-Kuniyoshi FH, Apoor G, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea Implications for Cardiac and Vascular Disease. *Chest* 2008;133:793-804.
- Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation, scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing Council. *Circulation* 2008; 118:DOI:10.1161/circulationaha.107.189420. Downloaded from cir.ahajournals.org on July 29, 2008.
- Levy P, Pepin JL, Arnaud C, Tamisier R, et al. Intermitent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J* 2008;32:1082-1095.
- Zamarrón C, García-Paz V, Riveiro A. Obstructive sleep apnea is a systemic disease. Current evidence. *Eur J Int Med* 2008;19:390-398.
- Violante OR, Porres A. Diabetes: un enfoque epidemiológico y preventivo. *Med Int Mex* 2005;21:386-92.
- Lavie P. Sleep Medicine, Time for a Change. *J Clin Sleep Med* 2006;2:207-211.
- American Sleep Disorder Association. International classification of sleep disorders. 2nd ed. pocket version. Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005; pp 43-46

25. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-89.
26. Nguyen ATD, Yim S, Malhotra A. Pathogenesis. Obstructive Sleep Apnea. Pathophysiology, comorbidities and consequences. New York: Kushida CA. 2007:171-195.
27. O'Donnel CP, Allan L, Atkinson P, Schwartz AR. The effect of upper airway obstruction and arousal on peripheral arterial tonometry in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:965-971.
28. Castiglioni P, Lombardi C, Di Rienzo M, Lugaresi E, et al. What are the causes of excessive daytime sleepiness in patients with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2008;32:526-527.
29. Almendros I, Carrera A, Ramírez J, Montserrat J, et al. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur Respir J* 2008;32:399-404.
30. Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, Brittian KR, Tauman R, Gozal D. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest* 2004;126:13-18.
31. Kaditis AG, Ioannou MG, Chaidas K, Alexopoulos EI, et al. Cysteinyl Leukotriene receptors are expressed by tonsillar T cells of children with obstructive sleep Apnea. *Chest* 2008;134:324-331.
32. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal Budesonide. Treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2008;122:e149-e155. (doi:10.1542/peds.2007-3398) Published online July 1, 2008.
33. Goldbart AD, Goldman JL, Veiling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;172:364-370.
34. Puig F, Rico F, Almendros I, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation. *Sleep* 2005;28:1312-1316.
35. Amatoury J, Howitt L, Wheatley JR, Avolio A, Amis TC. Snoring-related energy transmission to the carotid artery in rabbits. *J Appl Physiol* 2006;100:1547-1553.
36. Almendros I, Acerbi I, Puig F, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Upper-airway inflammation triggered by vibration in a rat model of snoring. *Sleep* 2007;30:225-227.
37. Lee SA, Amis TC, Byth K, Larcos G, et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep* 2008;31:1207-1213.
38. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:625-630.
39. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger AM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613-618.
40. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:706-712.
41. Wu HD, Tang J, Jolley C, Steier J, et al. Neural respiratory drive during apnoeic events in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008;31:650-657.
42. Banzett RB, Pedersen SH, Schwarstein RM, Lansing RW. The affective dimension of laboratory dyspnea. Air hunger is more unpleasant than Work/Effort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1384-1390.
43. Vassilakopoulos T, Katsaounou P, Karatza MH, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos C. Strenuous resistive breathing induces plasma cytokines. Role of Antioxidants and Monocytes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1572-1578.
44. Peiffer C, Poline JB, Thivard L, Aubier M, Samson Y. Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 951-957.
45. Von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, Baumann HJ, et al. The Unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1026-1032.
46. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375-383.
47. Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, et al. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2007;99:1298-1302.
48. Moro JA, Almenar L, Fernández-Fabrellas E, Ponce S, Blanquer R, Salvador A. Análisis de las alteraciones ecocardiográficas del síndrome de apneas e hipopneas del sueño y su modificación con la presencia de hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:49-57.
49. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;132:1863-1870.
50. Sampol G, Romero O, Salas A, Tovar JL, et al. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1528-1531.
51. Hall MJ, Ando SI, Floras JS, Bradley TD. Magnitude and time course of hemodynamic response to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure. *J Appl Physiol* 1998;85:1476-1484.
52. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1888-1896.
53. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16 Suppl 1:15-22.
54. Budhiraja, R. Parthasarathy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 3:409-415.
55. Suzukia YJ, Jainb V, Parka AM, Dayc RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006;40:1683-1692.
56. Shultz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-570.
57. Dyugovkaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934-939.

58. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Yukinori O, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-1679.
59. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:369-375.
60. Lavie L, Vishnesky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27:123-128.
61. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006;27:756-760.
62. Faure P, Tamisier R, Baguet JP, Favier A, et al. Impairment of serum albumin antioxidant properties in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2008;31:1046-1053.
63. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660-2667.
64. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC 3rd, Unger T. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1993;19:555-561.
65. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1290-1297.
66. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VY. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2007;102: 557-563.
67. Row BW, Liu R, Xu W, Kheirandish L, Gozal D. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1548-1553.
68. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, Sturn N, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:227-235.
69. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:851-857.
70. Lefebvre B, Pepin JL, Baguet JP, Tamisier R, et al. Leucotriene B₄: early mediator of atherosclerosis in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008;32:113-120.
71. Mayer P, Dematteis M, Pepin JL, Wuyam B, et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:213-219.
72. Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Sonoda M, et al. Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Physiol End Met* 2008;294:E 778-784.
73. Norman D, Bardwell W, Arosamena F, Nelesen R, et al. Serum aminotransferase levels are associated with markers of hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31:121-126.
74. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-66.
75. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000;55:1046-1051.
76. Kobayashi M, Miyazawa N, Takeno M, Murakami S, et al. Circulating carbon monoxide level is elevated after sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2008;134:904-910.
77. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:3407-3412.
78. Hirshkowitz M. The clinical consequences of obstructive sleep apnea and associated excessive sleepiness. *J Fam Pract* 2008;57S:9-16.
79. Peled N, Kassirer M, Kramer MR, Rogowski O, et al. Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. *Thrombosis Res* 2008;121:631-636.
80. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, et al. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002;122:1162-1167.
81. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, et al. Elevated production of tumor necrosis factor alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126:1473-1476.
82. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumor necrosis factor- α receptor 1 in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2008;32:1009-1015.
83. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep-disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007;30:29-34.
84. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner L, Storer-Isser A, et al. Variation of C-Reactive protein levels in adolescents. Association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005;111:1978-1984.
85. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero LD, Gozal D. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006;130:143-148.
86. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero L, Capdevila OS, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* 2007;116:2307-2314.
87. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:354-360.
88. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348-353.
89. Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, Tal G, Lavie P. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep* 2005;28:594-600.
90. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfield M, CelerMajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006;61:491-495.
91. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1186-1191.

92. Kohler M, Craig S, Nicoll D, Lesson P, Davies RJO, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:984-988.
93. Sánchez-Armengol A, Ruiz-García A, Carmona-Bernal C, Botebol-Benhamou G, et al. Clinical and polygraphic evolution of sleep related breathing disorders in adolescents. *Eur Respir J* 2008;32:1016-1022.
94. Farfulla F, Grassi M, Taurino AE, D'Artavilla LN, Trencin R. The relationship of daytime hypoxemia and nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2008;31:249-255.
95. Kawata N, Tatsumi K, Terada J, Tada Y, et al. Day time hypercapnea in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007;132:1832-1838.
96. Flemmons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for sleep apnea clinic prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1279-1285.
97. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485-491.
98. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-195.
99. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002;57:602-607.
100. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 119:2271-2277.
101. Goncalves S, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva O, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132:1858-1862.
102. Young T, Peppard PE, Palta M, Kla KM, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157:1746-1752.
103. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000;283:1829-1836.
104. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.
105. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987;10:35-44.
106. Waradkar NV, Sinoway LI, Zillich CW, Leuenberger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1333-1338.
107. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, et al. Obstructive Sleep Apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension* 2005;46:321-325.
108. Hedner JA, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1420-1425.
109. Narckiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Philips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97:943-945.
110. Saarelainem S, Hasan J. Circulating endothelin-1 and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;16:794-795.
111. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hyperten* 2007;20:44-52.
112. Follenius M, Krieger J, Krauth MO, Sforza F, Bradenberger G. Obstructive sleep apnea treatment: Peripherals and central effects on plasma rennin activity and aldosterone. *Sleep* 1991;14:211-217.
113. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131:453-459.
114. Barbe F, Mayoral LR, Duran J, Masa JF, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;34:1015-1023.
115. Robinson GV, Langford BA, Smith DM, Stradling JR. Predictors of blood pressure fall with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA). *Thorax* 2008;63:855-859.
116. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. CPAP does not reduce blood pressure in non-sleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J* 2006;27:1229-1235.
117. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
118. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnokova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008;134:686-692.
119. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on Blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-247.
120. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-160.
121. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive Sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945-950.
122. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic Neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration* 2008; 75:265-271.
123. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676.
124. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-682.
125. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverly PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-741.

126. Sulit L, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Redline S. Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance. *Sleep* 2006;29:777-783.
127. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Martínez P, et al. Insulin Resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnea. *Thorax* 2008;63:946-950.
128. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 published on line November 14, 2008 as doi:10.1164/rccm.200809-1392OC, downloaded on november 15 2008.
129. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;169:156-162.
130. Montserrat JM, Garcia-Rio F, Barbé F. Diagnostic and therapeutic approach to nonsleepy apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:6-9.
131. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.
132. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
133. Valencia-Flores M, Orea A, Castaño VA, Resendiz M, Rosales M, Rebollar V, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000;8:262-269.
134. Vgontzas AN, Biler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003;254:32-44.
135. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope* 2008;118:339-347.
136. Tasali E, Van Cauter E. Sleep-disordered breathing and the current epidemic of Obesity. Consequence or contributing factor. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;165:562-563.
137. Brown LK. A waist is a terrible thing to mind: Central Obesity, the metabolic syndrome, and sleep apnea hypopnea syndrome. *Chest* 2002;122:774-777.
138. Patel SR. Shared genetic risk factors for obstructive sleep apnea and obesity. *J Appl Physiol* 2005;99:1600-1606.
139. Quan SF, Budhiraja R, Parthasarathy S. Is there a bidirectional relationship between obesity and sleep-disordered breathing? *J Clin Sleep Med* 2008;4:210-211.
140. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea. The Chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:303-309.
141. Mehra R, Redline S. Sleep apnea: A proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1096-1102.
142. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: Analyses of the NHANES I. *Sleep* 2005 28:1289-1296.
143. Mullington JM, Chan JL, VanDongen HPA, Szuba MP, et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J. Neuroendocrin* 2003;15:851-854.
144. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008-2019.
145. Ciftci, TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2005;72:395-401.
146. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:716-721.
147. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnea in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005;127:543-549.
148. Sanner BM, Kollhoser P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004;23:601-604.
149. Igarashi N, Tatsumi K, Nakamura A, Sakao S, et al. Plasma Orexin-A levels in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2003;124:1381-1385.
150. Barceló A, Barbé F, Llompарт E, De la Peña M, et al. Neuropeptide Y and Leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Role of Obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:183-187.
151. Koban M, Sita LV, Le WW, Hoffman GE. Sleep deprivation of rats: the hyperphagic response is real. *Sleep* 2008;31:927-933.
152. Vazquez MM, Goodwin JL, Drescher AA, Smith TW, Quan SF. Associations of dietary intake and physical activity with sleep disordered breathing in the Apnea Positive Pressure- Long-term efficacy study (APPLES). *J Clin Sleep Med* 2008;4:411-418.
153. Choi JB, Nelesen R, Loredó JS, Mills PJ, et al. Sleepiness in obstructive sleep apnea: a harbinger of impaired cardiac function? *Sleep* 2006;29:15332-1536.
154. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Mediano O, et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J* 2006;27:207-215.
155. He J, Kruger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 patients. *Chest* 1988;94:9-14.
156. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008;31:1071-1078.
157. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiam MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31:1079-1085.
158. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in men with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005;25:1-7.
159. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
160. Chaudhary BA, Ferguson DS, Speir WA. Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome. *Chest* 1982;82:122-124.
161. Fisher AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar AB. Intracranial hemodynamics in sleep apnea. *Chest* 1992;102:1402-1406.

162. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
163. Bobinsky G, Millar M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995;108:625-630.
164. Von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003;124:1956-1967.
165. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: Data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004;59:777-782.
166. Von Kanel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007;131:733-739.
167. Sorjja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133:927-933.
168. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-367.
169. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:910-916.
170. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, et al. Obstructive sleep apnea, obesity and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565-571.
171. Garrigue S, Pépin JL, Defave P, Murgatroyd F, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007;115:1703-1709.
172. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008;29:1662-1669.
173. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154-2159.
174. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1101-1106.
175. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* 2005;128:2116-2122.
176. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997;111:1488-1493.
177. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:1133-1138.
178. Chami HA, Deverux RB, Gottdiener JS, Mehra R, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep disordered breathing: The sleep heart health study. *Circulation* 2008;117:2599-2607.
179. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Özkurt S, Gür S, Özalp G, Evyapan F. Effects of CPAP on right ventricular myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Respiratory Research* 2006;7:22 doi:10.1186/1465-9921-7-22
180. Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, et al. Activity-adjusted 24/hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 2008;51:84-91.
181. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991;338:1480-1484.
182. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361-366.
183. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008;133:690-696.
184. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1716-1722.
185. Moee T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep Disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-663.
186. Valham F, Moee T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin K. Increased risk of stroke in patients with Coronary artery disease and sleep apnea. A 10 year follow-up. *Circulation* 2008;118:955-960.
187. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006;28:596-602.
188. Verrier RL, Muller JE, Hobson JA. Sleep, dreams, and sudden death: the case for sleep as an autonomic stress test for the heart. *Cardiovasc Res* 1996;31:181-211.
189. Kim SJ, Kuklov A, Kehoe RF, Crystal GJ. Sleep-induced hypotension precipitates severe myocardial ischemia. *Sleep* 2008;31:1215-1220.
190. Hanley P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993;71:1341-1345.
191. Peled N, Abidan EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1744-1749.
192. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-1214.
193. Doherty LS, Kiely JL, Swan C, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-2084.

194. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction *Lancet* 1985;2:1325-1326.
195. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:612-617.
196. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirta K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med* 2008;4:242-247.
197. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JK, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041.
198. Muñoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317-2321.
199. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quintó L, Bechich S, García-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004;24:267-272.
200. Sahlin C, Sandberger O, Gustafson Y, Bucht G, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med* 2008;168:297-301.
201. Foster GE, Hanly PJ, Ostrowski M, Poulin MJ. Effects of continuous positive airway pressure on cerebral vascular response to hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:720-725.
202. Joo EY, Tae WS, Han SJ, Cho J, Hong SB. Reduced cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep* 2007;30:1515-1520.
203. Hogan A, Hill CM, Harrison D, Kirkham FJ. Cerebral, blood flow velocity and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics* 2008;122:75-82.
204. Wassendorf TE, Wang YM, Thilman AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001;18:623-629.
205. Börgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-127.
206. Harsch IA, Wallaschofski H, Koebnick C, Pour SS, et al. Adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: course and physiological relevance. *Respiration* 2004;71:580-586.
207. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, et al. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med* 2003;114:370-376.
208. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouillères O, Fleury B, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005;41:1290-1296.
209. Verhulst SL, Jacobs S, Aerts L, Schrauwen N, et al. Sleep-disordered breathing: a new risk factor of suspected fatty liver disease in overweight children and adolescents? *Sleep Breath*. DOI:10.1007/s11325-008-0231-5.
210. Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, Laffan A, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 article in press. Published on october 31, 2008 as doi:10.1164rccm.200804-608OC. Downloaded November 2 2008.