
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mecanismos de daño cardiovascular en apnea obstructiva del sueño

Luis Torre-Bouscoulet,* Armando Castorena-Maldonado,* Isabel Sada-Ovalle,** María Sonia Meza-Vargas*

* Clínica de Sueño.

** Laboratorio de Bioquímica. Unidad de Investigación. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Mechanisms of cardiovascular damage in obstructive sleep apnea

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is an independent and modifiable risk factor for cardiovascular diseases; however, the pathophysiological mechanisms underlying this association are not yet fully understood. Intermittent hypoxemia, one of the physiological markers of OSAS, is characterized by transient periods of oxygen desaturation followed by reoxygenation. The cycles of hypoxia-reoxygenation are associated with oxidative stress that, in turn, triggers the activation of pathways that lead to cardiovascular damage. These pathways include an increased chemoreflex sensitivity that induces the over-activation of the sympathetic nervous system, decreased baroreflex sensitivity, the activation of systemic inflammation pathways mediated primarily by the nuclear transcriptional factor κB that favors the development of atherosclerosis through the synthesis of cytokines and the expression of adhesion molecules, endothelial dysfunction with a decreased availability of nitric oxide, dyslipidemia, insulin resistance and stimulation of the renin-angiotensin system. Other mechanisms proposed include arousals that increase sympathetic activity and exaggerated intrathoracic pressure changes that generate high transmural pressure. Most of these mechanisms respond favorably to treatment with CPAP. A better understanding of the mechanisms of cardiovascular damage opens the possibility of instituting new treatments that will contribute to limiting the cardiovascular consequences associated with OSAS.

Key words. *Sleep apnea. Intermittent hypoxemia. Arterial hypertension. Cardiovascular risk. Oxidative stress.*

RESUMEN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un factor independiente y modificable de riesgo cardiovascular; sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a esta asociación no se conocen por completo. La hipoxemia intermitente (HI), uno de los marcadores fisiológicos del SAOS, se caracteriza por períodos transitorios de desaturación de oxígeno seguidos por reoxigenación. Los ciclos de hipoxia-reoxigenación se asocian a estrés oxidativo a partir del cual se desencadenan vías de daño cardiovascular como el incremento en la sensibilidad de quimiorreceptores que induce sobreactivación del sistema nervioso simpático, disminución de sensibilidad de barorreceptores, activación de vías de inflamación sistémica mediadas principalmente por el factor de transcripción nuclear κB que favorecen el desarrollo de arterioesclerosis mediante la síntesis de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión, disfunción endotelial con disminución en la disponibilidad de óxido nítrico, dislipidemia, resistencia a la insulina y activación del sistema renina angiotensina. Otros mecanismos propuestos son los alertamientos que aumentan la actividad del sistema nervioso simpático y los exagerados cambios de presión intratorácica que incrementan la presión transmural. La mayoría de estas vías son modificadas favorablemente por el uso de CPAP. El conocimiento de los mecanismos de daño cardiovascular abre la posibilidad de instituir nuevos tratamientos que contribuyan a limitar las consecuencias cardiovasculares asociadas al SAOS.

Palabras clave. Apnea del sueño. Hipoxemia intermitente. Hipertensión arterial. Riesgo cardiovascular. Estrés oxidativo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), trastorno que afecta al 2 y 4% de mujeres y hombres respectivamente,^{1,2} es considerado en la ac-

tualidad como un factor independiente y modificable de riesgo cardiovascular.³ Los pacientes portadores de SAOS que no reciben tratamiento, están en mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica,⁴ cardiopatía isquémica,^{5,6} enfermedad vascular

cerebral,⁷ hipertensión arterial pulmonar,^{8,9} arritmias,^{10,11} insuficiencia cardiaca,¹² muerte súbita¹³ y arteriosclerosis.^{14,15}

El SAOS se caracteriza por la presencia de episodios repetitivos de colapso transitorio de la vía aérea superior durante el sueño, lo que interrumpe de manera parcial (hipopnea) o total (apnea) el flujo respiratorio. El diagnóstico y la clasificación de la gravedad de este trastorno se basan en el número de apneas y de hipopneas que presenta el sujeto por cada hora de sueño, a lo que se le conoce como índice de apnea-hipopnea (IAH). Un IAH mayor a 5 eventos·hr⁻¹ se considera como patológico.¹ El tratamiento de elección es la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), la cual disminuye la morbilidad y mortalidad cardiovascular atribuibles a esta enfermedad.¹⁶ Para obtener dichos beneficios, la CPAP debe ser utilizada el 100% del tiempo que el sujeto permanece dormido pero se acepta como "suficiente" cuando se usa al menos 4 horas por noche y el 70% de las noches.¹⁷ Cabe mencionar que, además de la CPAP, existen otras alternativas de tratamiento (presión positiva de dos niveles, presión positiva auto-ajustable, cirugía, etc.); sin embargo, su utilidad está restringida a un limitado grupo de pacientes.¹⁸

Los mecanismos que incrementan el riesgo cardiovascular en pacientes con SAOS no se conocen en su totalidad. Los ciclos repetitivos de apnea e hipopnea que alternan con períodos en los que súbitamente se reinicia la respiración, inducen procesos que afectan al sistema cardiovascular. Dentro de éstos se incluyen al fenómeno de hipoxemia intermitente (HI), hipercapnia-hipocapnia, cambios en la presión intratorácica y alertamientos.^{19,20} Esas respuestas fisiológicas, a su vez, desencadenan otros procesos interdependientes asociados a daño cardiovascular que son revisados en este manuscrito. Asimismo, se mencionan los efectos conocidos de la CPAP sobre los mecanismos mediadores del riesgo cardiovascular y se señalan las intervenciones farmacológicas que, al menos de manera teórica, podrían contribuir a limitar las consecuencias cardiovasculares asociadas al SAOS.

Consideramos pertinente mencionar que los mecanismos de daño cardiovascular son interdependientes y se expresan de manera simultánea, por lo que las secciones en las que hemos dividido esta revisión son arbitrarias y se hicieron para facilitar la lectura. En algunos puntos los temas se sobreponen. Además, en cada sección se mencionan, de manera indistinta, evidencias que provienen tanto de modelos experimentales como de pacientes con SAOS e,

incluso, se hace referencia a los efectos de la CPAP debido a que los estudios de intervención suelen ayudar a esclarecer los mecanismos fisiopatológicos.

MODELOS EXPERIMENTALES

Antes de revisar los mecanismos de daño cardiovascular en el SAOS, es conveniente señalar que el conocimiento actual acerca de ellos proviene, en su mayoría, de estudios realizados en modelos experimentales. La HI, consecuencia fisiológica de los episodios intermitentes de obstrucción de la vía aérea superior, se utiliza en la generación de dichos modelos y se induce mediante la respiración de mezclas de gases hipóxicos.²¹ Sin embargo, esto difiere de lo que sucede en pacientes con SAOS en quienes la HI es tan sólo uno de los componentes de la enfermedad. Los alertamientos, el incremento del esfuerzo respiratorio con grandes cambios de presión negativa intratorácica y la hipercapnia intermitente, también contribuyen incrementando el riesgo cardiovascular.¹⁹ Por ello, se han generado otros modelos que intentan reproducir la enfermedad de manera más cercana a lo que sucede en humanos, pero son modelos más complejos y más costosos.²² Farre *et al.*²³ describieron un ingenioso modelo experimental en la rata Sprague-Dawley usando un collar que cíclicamente obstruye la vía aérea superior y desencadena respuestas semejantes a las observadas en humanos con SAOS. Dicho modelo parece ser más accesible y más parecido a lo que sucede en el humano con SAOS que el modelo canino o los modelos murinos de HI con mezcla de gases.²² Los resultados obtenidos de los modelos animales deben de interpretarse con cautela ya que no necesariamente reflejan lo que sucede en el humano y aún en entre ellos, las condiciones experimentales suelen variar.

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO Y BARORRECEPTORES

Los quimiorreceptores, cuyo principal exponente es el seno carotídeo, juegan un papel central en el control de la respiración al registrar cambios de PaO₂, PaCO₂ y pH, lo que desencadena mecanismos de compensación. Además de esa importante función, la estimulación de los quimiorreceptores induce un efecto excitatorio sobre el sistema nervioso simpático (SNS),²⁴⁻²⁶ lo que desencadena una respuesta vasopresora.²⁷ La HI, y en menor medida la hipercapnia,²⁸ estimulan a los quimiorreceptores,^{27,29} y ambas respuestas (ventilatoria y presora) se encuentran exageradas en pacientes con SAOS.²⁵

Se ha propuesto que la sobreactivación del SNS es la causa de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con SAOS.^{30,31} Si es así, la hipertensión arterial debería ser un problema exclusivamente nocturno, ya que durante el día, al restituirse un patrón respiratorio normal, se eliminaría el estímulo simpático dependiente de HI. Sin embargo, la presión arterial sistémica suele mantenerse elevada durante el día en pacientes con SAOS. No es clara la razón por la que el SNS permanece “estimulado” durante el día pero se ha sugerido que la HI incrementa la sensibilidad de los quimiorreceptores lo que induce anormalidades en el control de la actividad del SNS.²⁷ Cutler *et al.*³² demostraron que la activación tónica de los quimiorreceptores contribuye con el incremento de la actividad del SNS observada durante el estado de alerta. Dichos hallazgos están en acuerdo con lo descrito en otros estudios que demuestran que los pacientes con SAOS cursan con niveles elevados de adrenalina y noradrenalina³³ y ambas se mantienen elevadas aun durante el día, lo que confirma la sobreactivación diurna del SNS.³⁴ La participación del SNS en el desarrollo de hipertensión arterial sistémica fue estudiada también por Fletcher *et al.*,^{21,35} quienes encontraron que la denervación simpática previene incrementos de presión arterial en animales expuestos a HI. De manera similar, los animales sometidos a resección quirúrgica del seno carotídeo no desarrollan hipertensión arterial cuando son sometidos a HI.³⁶ La sobreactivación del SNS es independiente de la obesidad³⁷ y reversible con el tratamiento con CPAP.³⁸

El carácter intermitente de la hipoxemia, y no la hipoxemia continua, parece ser lo que evoca una respuesta mal regulada de los quimiorreceptores y en consecuencia del SNS.³⁹ Hay evidencia de que la hipoxemia *per se* no es la responsable de esta alteración sino más bien el fenómeno de reoxigenación (hipoxia-reoxigenación) durante el cual se producen especies reactivas de oxígeno (ERO).⁴⁰ Las ERO pueden oxidar una gran cantidad de moléculas como lo son los lípidos, proteínas e, incluso, el DNA, alterando sus funciones normales, causando un daño inespecífico.⁴¹ Las ERO pueden generar también alteraciones específicas mediadas por su capacidad de interferir con la transducción de señales.⁴²

Algunos estudios han mostrado que el incremento de la sensibilidad de los quimiorreceptores no se presenta cuando se administran sustancias que disminuyen el estrés oxidativo.^{43,44} Esos hallazgos sugieren que los cambios funcionales de la vía refleja mediada por quimiorreceptores son debidos, al menos de manera parcial, a un incremento en la ge-

neración de ERO.⁴⁵ Yamauchi *et al.*⁴⁶ encontraron que el índice de desaturaciones, un marcador de HI, se asoció a estrés oxidativo en pacientes con SAOS. Los pacientes con SAOS, además, cursan con disminución de la capacidad antioxidante.⁴⁷ El tratamiento con CPAP disminuye la producción de ERO.^{48,49}

La HI induce la transcripción del factor inducible por hipoxia tipo 1 (HIF-1) mediante una vía de señalización dependiente de calcio-cámodulina.⁵⁰ Este fenómeno participa, junto con las ERO, en la mal regulación autonómica mediada por HI.⁵¹ La interacción del HIF-1 y de las ERO en el incremento de la sensibilidad de los quimiorreceptores no se conoce con precisión.^{40,51}

Otras sustancias con efecto modulador también contribuyen en la mal regulación de los quimiorreceptores.⁵² Dentro de ellas se incluyen a la angiotensina II, endotelina y al óxido nítrico (NO).⁵³ Estas sustancias, además de modificar la función de los quimiorreceptores, ejercen también un efecto neuromodulador sobre el control central de la actividad del SNS.⁵³

El incremento en la actividad del SNS se asocia con regulación positiva de angiotensina II al estimular la síntesis renal de renina.⁵⁴ La angiotensina II es un potente vasoconstructor que interviene en la regulación de la presión arterial, función que también se lleva a cabo mediante la estimulación de la secreción adrenal de aldosterona.⁵⁵ Moller *et al.*⁵⁶ informaron que los pacientes con SAOS cursan con niveles elevados de angiotensina II y aldosterona y ambas, tuvieron una asociación positiva con la presión arterial diurna. El tratamiento con CPAP revirtió esos hallazgos.

Otro mecanismo involucrado con el incremento de la presión arterial en SAOS y que está muy relacionado con el incremento de la actividad del SNS, es la inhibición de la actividad refleja de barorreceptores. Los barorreceptores, localizados en la pared de las arterias carótidas y aorta, registran y regulan la presión arterial sistémica. En sujetos normales, la actividad de los barorreceptores amortigua incrementos de presión arterial por mecanismos de realimentación que influyen sobre la frecuencia cardiaca, contractilidad cardiaca y resistencia vascular. Cuando se inhibe la sensibilidad barorrefleja se disminuye la capacidad de regular incrementos transitorios de presión arterial.⁵⁷ Estudios realizados en animales demuestran que la HI inhibe la sensibilidad de los barorreceptores lo que contribuye al incremento de la presión arterial.^{58,59} Un estudio reciente por Ryan, *et al.*⁶⁰ realizado en humanos, demostró que los pacientes con SAOS graves tienen inhibida la

sensibilidad barorrefleja que fue reversible con seis semanas de tratamiento con CPAP. De manera muy interesante el análisis de la asociación se ajustó para posibles factores confusores como la obesidad, la cual se conoce que modifica la sensibilidad barorrefleja,⁶¹ y el único “*predictor*” de inhibición barorrefleja fue el índice de desaturaciones.⁶⁰ Otros estudios han mostrado resultados semejantes.⁶²

En relación con la actividad simpática podemos concluir que:

- La HI induce mal regulación de quimiorreceptores incrementando su sensibilidad.
 - La mal regulación de quimiorreceptores promueve la sobreactivación del SNS (efecto simpatoexcitatorio).
 - El incremento de la actividad del SNS participa en el desarrollo de hipertensión arterial sistémica.
 - Los efectos neuromoduladores de algunas sustancias como angiotensina II, endotelina y NO, sobre el control central de la actividad del SNS, también contribuyen con la sobreactivación de dicho sistema.

- Las ERO principalmente, pero también el HIF-1, angiotensina II, endotelina y NO contribuyen con la mal regulación de los quimiorreceptores.
 - La disminución en la sensibilidad de barorreceptores participa en el incremento de la presión arterial.
 - Tanto el incremento en la sensibilidad de quimiorreceptores como la disminución en la sensibilidad de barorreceptores son procesos reversibles con el uso de CPAP.

La figura 1 muestra de manera esquemática los mecanismos involucrados en el daño cardiovascular.

ÓXIDO NÍTRICO

El NO es producido por las células endoteliales y su función principal es vasodilatación. Se reconoce al NO como una molécula que participa de manera notable en la homeostasis vascular. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con SAOS tienen disminución en los niveles circulantes de NO de una manera dosis dependiente con la gravedad de la enfermedad.⁶³⁻⁶⁵ No se conocen en su totalidad los

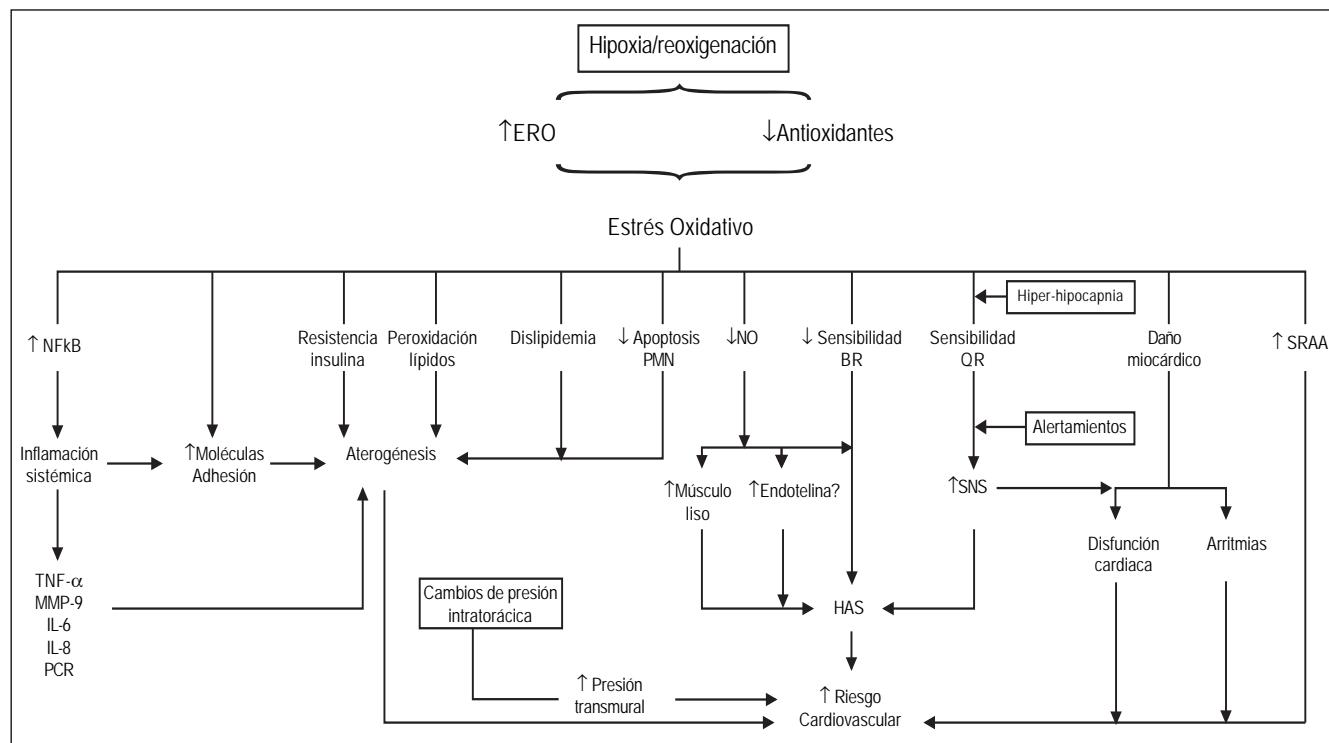


Figura 1. Esquema de los principales mecanismos de daño cardiovascular en el síndrome de apnea obstructiva del sueño. (ERO: Especies Reactivas de Oxígeno. NF- κ B: Factor de transcripción nuclear κ B. PMN: Polimorfonucleares. NO: Óxido nítrico. BR: Barorreceptores. QR: Quimiorreceptores. SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona. SNS: Sistema nervioso simpático. TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa. MMP-9: Metaloproteínaasa de la matriz extracelular tipo 9. IL-6: Interleucina 6. IL-8: Interleucina 8. PCR: Proteína C reactiva. HAS: Hipertensión arterial sistémica).

mecanismos que inducen la disminución de NO; sin embargo, se sabe que las ERO reaccionan con él disminuyendo su disponibilidad y, por ende, atenuando la vasodilatación dependiente de NO.⁶⁶ La disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio es un fenómeno que se presenta aun en ausencia de elevación de presión arterial.⁶⁷ Otra función relevante descrita para el NO es que suprime la proliferación de células de músculo liso induciendo su apoptosis.^{68,69} Algunos estudios han demostrado que las ERO, al disminuir la disponibilidad de NO, promueven la proliferación de las células del músculo liso vascular lo que podría participar en el desarrollo de hipertensión arterial sistémica.^{70,71}

El Solh *et al.*⁷² en un estudio reciente sugirieron que los pacientes con SAOS cursan con mayor apoptosis de células endoteliales que los pacientes control. No se conocen los mecanismos que generan la apoptosis de células endoteliales; sin embargo, se postula que la hipoxemia participa como mecanismo causal.⁷² La apoptosis de células endoteliales podrían generar disfunción del endotelio, afectando secundariamente la producción de NO, o bien, la disfunción endotelial es la que induce la apoptosis de las células endoteliales. No se conoce la dirección de esta asociación.

El tratamiento con CPAP previene la apoptosis de células endoteliales⁷² y se asocia a incremento en los niveles de NO y de L-arginina; esta última es un precursor conocido de NO.^{63-65,73} La administración de allopurinol,⁷⁴ un potente antioxidante, mejora la función endotelial en humanos con SAOS al igual que el tratamiento con vitamina C.⁷⁵

INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y ATEROESCLEROSIS

Uno de los primeros pasos en la aterogénesis es la activación del endotelio, proceso en el cual se induce un incremento en la expresión de moléculas de adhesión. Dichas moléculas favorecen el reclutamiento de monocitos y de linfocitos de la sangre periférica. El infiltrado de macrófagos y linfocitos T en la pared vascular representa una etapa temprana de la arterioesclerosis a lo cual le sigue la migración de células de músculo liso desde la media hacia la íntima con subsecuente proliferación y depósito de matriz extracelular, lo que en su conjunto forma la placa de ateroma.⁷⁶

Aun cuando no es clara la razón, las células endoteliales de los pacientes con SAOS sobreexpresan moléculas de adhesión.⁷⁷⁻⁷⁹ La angiotensina II, molécula regulada positivamente en modelos de HI,⁵⁴ parece tener un papel en el desarrollo de la arterioesclerosis, ya que incrementa la expresión de la

molécula de adhesión de células vasculares tipo I (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular tipo I (ICAM-1) y E-selectina en la célula endotelial. Este efecto parece ser secundario a la activación del factor de transcripción nuclear κB (NF-κB).⁸⁰ Las ERO activan al NF-κB, por lo que la sobreexpresión de moléculas de adhesión podría ser consecuencia del estrés oxidativo observado en pacientes y en modelos experimentales de SAOS.^{45,47,81}

Un importante estudio publicado por Dyugovskaya *et al.*⁸² demostró que los monocitos de pacientes con SAOS tienen mayor producción de ERO, mayor expresión de moléculas de adhesión como CD15 y CD11c y tienen incrementada su adherencia a las células endoteliales comparado con los sujetos control. Es conocido que la activación de monocitos y de células endoteliales desencadena el proceso de migración subendotelial de monolitos, los cuales liberan enzimas con actividad lítica y ERO que lesionan al endotelio e interfieren con su función normal incluyendo la síntesis de sustancias vasodilatadoras.⁷⁶ La expresión de las moléculas de adhesión en la superficie de los monocitos estuvo asociada a mayor producción de ERO, lo que sugiere que el estrés oxidativo pudiera regular positivamente la expresión de las moléculas de adhesión. Estos hallazgos, que fueron asociados a HI, fueron reversibles con el uso de CPAP.⁸² Otros investigadores han encontrado resultados semejantes.⁸³

Los polimorfonucleares (PMN) juegan un papel relevante en el proceso aterogénico.⁸⁴ Su activación se asocia con daño vascular⁸⁴ y hay evidencia de que los pacientes con SAOS cursan con activación de PMN secundaria a la producción de ERO y a la activación del NF-κB.⁸⁵ El fenómeno de apoptosis de los PMN es un proceso regulador que limita sus efectos deletéreos sobre el endotelio al disminuir la adhesión, migración, fagocitosis, degranulación y formación de ERO.⁸⁶ La hipoxemia usualmente induce apoptosis en otros grupos celulares;^{72,87} sin embargo, en los PMN, la hipoxia inhibe dicho fenómeno.⁸⁸ Dyugovskaya *et al.*⁸⁸ demostraron que la apoptosis de PMN se encuentra retrasada en pacientes con SAOS de una manera dosis dependiente con la gravedad de la enfermedad, lo que favorece el desarrollo de arterioesclerosis. Este fenómeno también fue reversible con el uso de CPAP.

Algunos estudios demuestran que los pacientes con SAOS cursan con signos tempranos de arterioesclerosis, siendo la hipoxemia un factor que, de manera independiente, se asocia a mayor diámetro carotídeo y a grosor de la íntima-media.^{89,90} De manera semejante, Minoguchi *et al.*¹⁴ informaron que la hipoxemia

FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NUCLEAR κB (NF-κB)

fue la variable más fuertemente asociada con arteriosclerosis y que el grosor carotídeo estuvo asociado a niveles incrementados de marcadores de inflamación sistémica como proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) e IL-18. Los niveles de PCR e IL-6, factores de riesgo para arteriosclerosis y enfermedad coronaria, son más altos en pacientes con SAOS que en controles obesos.⁹¹ Además de los hallazgos en arterias carótidas, los pacientes con SAOS tienen también mayor reducción del lumen coronario que los sujetos control.⁶⁶ El tratamiento con CPAP mejora los signos tempranos de arteriosclerosis,⁹² lo que pudiera estar relacionado con lo descrito por Chin *et al.*,⁷⁷ quienes informaron que el incremento en la expresión de moléculas de adhesión en pacientes con SAOS es reversible con CPAP.

La HI induce también el desarrollo de hipercolesterolemia mediada por la regulación positiva de enzimas hepáticas, hallazgo que no parece ser dependiente de la adiposidad.^{93,94} El tratamiento con CPAP disminuye el colesterol total y el colesterol LDL lo cual es independiente de cambios de peso.⁹⁵ Los pacientes con SAOS cursan con mayor peroxidación de lípidos⁹⁶ y con marcadores de inflamación sistémica como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-6, así como de otras citocinas y moléculas de adhesión que tienen propiedades proaterogénicas. Un interesante estudio por Savransky *et al.*¹⁵ demostró que, en un modelo murino utilizando una cepa naturalmente resistente a arteriosclerosis (C57BL/6J), la HI se asoció al desarrollo de arteriosclerosis siempre y cuando existiera dislipidemia inducida por dieta.

Otro mecanismo involucrado con el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis es la actividad de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP).⁹⁷ La MMP-9 degrada la membrana basal endotelial y genera inestabilidad y ruptura de la placa de ateroma y su expresión es, incluso, un factor pronóstico en pacientes con enfermedad arterial coronaria.^{98,99} Tazaki *et al.*¹⁰⁰ demostraron que los pacientes con SAOS cursan con niveles elevados y con mayor actividad de MMP-9 que los sujetos control y dichos niveles guardan una relación dosis dependiente con la gravedad de la hipoxemia; estos hallazgos son reversibles con un mes de tratamiento con CPAP. En dicho estudio, los niveles de MMP-9 correlacionaron con los niveles de otras citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α . Los monocitos activados y los neutrófilos parecer ser la fuente de los niveles elevados de MMP-9.¹⁰⁰ La expresión de MMP-9 es secundaria a la activación del NF-κB.⁸¹

A nivel molecular la hipoxemia activa dos principales vías de señalización; una inflamatoria y otra adaptativa.^{101,102} La vía inflamatoria es secundaria a la activación del NF-κB¹⁰³ y a la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 e IL-8 y de la molécula de adhesión intercelular tipo 1.¹⁰¹ Las citocinas inflamatorias, producidas principalmente en los linfocitos T y en los monocitos,¹⁰⁴ se han implicado en la patogénesis de la disfunción endotelial, así como con el desarrollo de arteriosclerosis con el subsecuente desarrollo de enfermedades cardiovasculares.^{81,105-107} Se sabe que la vía inflamatoria es activada por ERO.^{108,109} La vía adaptativa, dependiente de la activación del HIF-1, es la responsable del incremento en la expresión de genes que codifican para eritropoyetina, factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) y para la sintasa inducible de NO.¹¹⁰ Tales factores median la respuesta adaptativa a la hipoxemia incrementando la perfusión y oxigenación.^{101,110}

El balance entre estas dos vía (inflamatoria vs. adaptativa) está presente en condiciones de hipoxemia sostenida; sin embargo, en modelos celulares de HI y en pacientes con SAOS se ha demostrado el predominio de la vía inflamatoria.¹⁰¹ El factor inicial que activa al NF-κB en pacientes con SAOS parece ser el estrés oxidativo.¹¹¹ El tratamiento con CPAP durante 6 semanas revirtió el perfil proinflamatorio desencadenado por la activación del NF-κB en pacientes con SAOS.¹⁰¹ De manera semejante, Htoo, *et al.*⁸⁵ observaron que la activación del NF-κB tuvo correlación positiva con la gravedad del SAOS, principalmente con parámetros de oxigenación, y este hallazgo fue reversible después de 1 mes de tratamiento con CPAP. Se ha demostrado que la vía inflamatoria es activada en monocitos de sangre periférica de pacientes con SAOS, efecto que revierte con una noche de uso de CPAP.¹¹² En el cuadro 1 se muestran los principales efectos del tratamiento con CPAP sobre los mecanismos de daño cardiovascular en pacientes con SAOS.

A pesar del predominio de la vía inflamatoria,¹⁰¹ otros estudios han demostrado activación de la vía adaptativa dependiente de HIF-1 con niveles elevados de VEGF^{113,114} y eritropoyetina.¹¹⁵ Esta aparente discrepancia entre activación vs. no activación de la vía adaptativa en pacientes con SAOS podría ser debida a que en el trabajo de Ryan, *et al.*¹⁰¹ se estudiaron pacientes con SAOS quienes recuperaban su SpO₂ a niveles normales durante los períodos inte-

Cuadro 1. Principales efectos del tratamiento con CPAP sobre los mecanismos de daño cardiovascular en pacientes con SAOS. En condiciones ideales, el dispositivo de CPAP debe ser utilizado el 100% del tiempo que el sujeto permanece dormido pero se acepta como "adecuada adherencia al CPAP" cuando el paciente lo usa al menos 4 horas por noche y el 70% de las noches.

Mecanismo	Efecto de la CPAP	Referencia
Sensibilidad de quimiorreceptores	↓	38,174
Actividad del Sistema nervioso simpático	↓	38,174,175
Producción de ERO	↓	48,49,83
Actividad del sistema renina angiotensina	↓	56
Sensibilidad de barorreceptores	↑	60,62
Disponibilidad de óxido nítrico y L-arginina	↑	63-65,73
Expresión de moléculas de adhesión	↓	77,82,88
Apoptosis de PMN	↑	88
Signos tempranos de arterioesclerosis	↓	92
Niveles y actividad de MMP-9	↓	100
Inflamación sistémica dependiente del NF-κB	↓	85,91,101,103,112

ERO: Especies reactivas de oxígeno. MMP-9: Metaloproteína de la matriz extracelular tipo 9. PMN: Polimorfonucleares. NF-κB: Factor de transcripción nuclear κB.

rapneicos, mientras que los estudios donde se demostró activación de la vía adaptativa fueron pacientes más graves y con mayor obesidad y probablemente con niveles aun bajos de oxigenación durante los períodos interapneicos semejando condiciones de hipoxemia sostenida. En otras palabras, parece ser que la vía inflamatoria es más sensible a HI, mientras que la vía adaptativa lo es a hipoxemia sostenida.¹⁰¹ Otro estudio en humanos¹¹⁶ mostró resultados semejantes; en él, la HI medida como índice de desaturaciones, fue la variable más fuertemente asociada a niveles de TNF-α y, de manera interesante, los niveles de esa citocina estuvieron asociados a somnolencia. La asociación entre TNF-α y somnolencia se ha descrito también en otros estudios.¹¹⁷ Para mayores detalles de las interacciones moleculares entre la activación del NF-κB y el desarrollo de arterioesclerosis se recomienda el manuscrito publicado por Monaco y Paleolog.⁸¹

OTROS MECANISMOS DE DAÑO CARDIOVASCULAR

Existe evidencia, en modelos animales, de que la HI genera daño directo al músculo cardiaco que es independiente del incremento de la presión arterial.¹¹⁸⁻¹²⁰ El estrés oxidativo inducido por HI¹²¹ se asocia de manera directa a hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo así como la disminución del gasto cardiaco, lo que podrían contribuir al mayor riesgo de cardiopatía isquémica⁵ e insuficiencia cardiaca¹² descrita en los estudios epidemiológicos. Chen *et al.*¹²¹ demostraron una relación inversa entre los marcadores de estrés oxidativo y la función

cardiaca en ratas sometidas a HI. Las ERO dañan a componentes celulares como lípidos, DNA y proteínas e incluso, parecen ser inductores de apoptosis.^{72,121} El daño directo al músculo cardiaco, así como la sobreactivación del SNS, pudieran explicar el incremento en el riesgo de arritmias observadas en pacientes con SAOS.¹⁰ Romero-Corral *et al.*¹²² en un estudio transversal que incluyó a 58 pacientes con SAOS y 27 sujetos control, demostraron que la gravedad del SAOS se asoció a disminución de la función ventricular derecha e izquierda, así como a incremento de volumen de la aurícula izquierda. De manera interesante, esa asociación se mantuvo aún ajustando para potenciales confusores y apoya el concepto de que el SAOS favorece daño directo al músculo cardiaco. La dilatación de la aurícula izquierda podría contribuir en el desarrollo de fibrilación auricular; hallazgo reconocido en pacientes con SAOS.¹²²⁻¹²⁴ La magnitud de la hipoxemia observada en pacientes con SAOS se reconoce como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fibrilación auricular en sujetos menores de 65 años.¹²⁴ La asociación entre la magnitud de la hipoxemia con el desarrollo de fibrilación auricular y de otras consecuencias cardiovasculares,^{89,90} hace pensar que factores promotores de hipoxemia, como la altitud sobre el nivel del mar, podrían amplificar los mecanismos de daño cardiovascular en SAOS.

Otro mecanismo implicado de daño cardiovascular es el incremento de la presión negativa intratorácica. La presión negativa que se genera durante la fase inspiratoria del ciclo respiratorio en condiciones normales es de unos cuantos milímetros de mercurio inferior a la presión atmosférica; sin embargo,

durante la obstrucción de la vía aérea superior la presión intratorácica se hace más negativa, llegando frecuentemente a los -40 o -50 mmHg. Una vez que se restituye abruptamente el paso del aire al final del periodo apneico, la presión intratorácica vuelve, por unos cuantos ciclos respiratorios, a ser cercana a la presión atmosférica. El incremento en la presión negativa aumenta a su vez la presión transmural del corazón y los grandes vasos (presión dentro del ventrículo - presión pleural) lo que incrementa la tensión de la pared y el consumo de oxígeno miocárdico. Los grandes cambios de presión negativa intratorácica se asocian a daño cardiovascular en pacientes con SAOS.¹²⁵ La exagerada presión negativa incrementa el retorno venoso y el volumen diastólico del ventrículo derecho lo que disminuye la distensibilidad y el llenado ventricular izquierdo por el fenómeno de interdependencia ventricular. Además de los efectos sobre el ventrículo izquierdo por interdependencia, el aumento intermitente pero crónico del retorno venoso, produce un incremento tanto en la pre como en la postcarga del ventrículo derecho, lo que a la larga contribuye a la disfunción de ese ventrículo, en conjunto con la hipertensión arterial pulmonar y el daño directo sobre el músculo cardiaco antes mencionado.

Los cambios abruptos en la frecuencia del electroencefalograma (frecuencias mayores a 16 Hz) con duración mínima de 3 segundos y precedidos por al menos 10 segundos de sueño estable, que se conocen como "alertamientos",¹²⁶ restituyen el flujo de aire a través de la vía aérea superior al incrementar el tono de los músculos dilatadores de la faringe.¹²⁷ A pesar del teórico efecto benéfico de los alertamientos al favorecer la dilatación de la faringe, ellos contribuyen con el incremento del riesgo cardiovascular²² por un mecanismo que involucra la actividad del SNS¹²⁸ con el subsecuente desarrollo de hipertensión arterial sistémica.^{129,130} Sulit *et al.*¹³¹ informaron que el indicador asociado con mayor fuerza al desarrollo de hipertensión arterial sistémica fue el índice de alertamientos, mientras que la hipoxemia se asoció a intolerancia a la glucosa. La participación de la hipoxemia intermitente en el desarrollo de resistencia a la insulina se ha confirmado también en otros estudios.¹³²⁻¹³⁴ Norman *et al.*¹³⁵ observaron que el tratamiento con oxígeno suplementario en pacientes con SAOS no modificó la presión arterial, mientras que la CPAP se asoció a disminución de la misma; ellos concluyeron que la CPAP disminuye la presión arterial por mecanismos no relacionados con la mejoría en los parámetros de oxigenación y sugiere que la mejoría en la arquitectura del sueño

participa en la disminución de la presión arterial. Además, la fragmentación del sueño parece contribuir con alteraciones en el metabolismo de los lípidos efecto que es independiente de la HI,¹³⁶ lo que podría favorecer el desarrollo de arteriosclerosis. El índice de alertamientos se ha asociado también a incremento en la agregación plaquetaria.¹³⁷ La privación crónica del sueño, de manera independiente a la fragmentación del sueño, tiene también un impacto negativo sobre el riesgo cardiovascular.¹³⁸ Se ha descrito que los niveles de PCR guardan una correlación negativa con la duración del sueño, siendo entre 7 y 8 horas por noche la duración óptima de sueño.^{139,140} Otros autores han descrito que algunos de los indicadores polisomnográficos de insomnio confieren mayor riesgo cardiovascular mediado por el incremento en factores protrombóticos.¹⁴¹

La resistencia a la insulina es un factor independiente de riesgo cardiovascular¹⁴² y es conocido que los pacientes con SAOS, controlando para edad e índice de masa corporal, cursan con resistencia a la insulina.^{94,143} La sobre-activación del SNS observada en pacientes con SAOS,²⁵ podría estar contribuyendo con la resistencia a la insulina;¹⁴⁴ sin embargo, otros mecanismos están involucrados. En un interesante estudio publicado por Polotsky *et al.*¹⁴⁵ se analizaron los efectos a corto y largo plazo de la HI en un modelo murino (C57BL/6J) que incluyó ratones no obesos y ratones obesos deficientes de leptina. En el ratón no obeso, el efecto a corto plazo de la HI (cinco días), se asoció a disminución en los niveles de glucosa y mejoría en la tolerancia a la glucosa sin cambios significativos en los niveles de insulina. Estos hallazgos se asociaron a incremento en los niveles de leptina. En el ratón obeso el efecto a corto plazo de la HI también se asoció a disminución en los niveles de glucosa pero, a diferencia de lo observado en el no obeso, dicho hallazgo correspondió con incremento exagerado de los niveles de insulina, lo que sugiere que la HI induce resistencia a la insulina. Cuando se administró leptina en el ratón obeso, la HI de corta duración no indujo incremento de la insulina. Parecería entonces que en el ratón no obeso, el incremento de la leptina inducido por HI es un mecanismo compensador, ya que ello se asocia con regulación negativa de la síntesis de insulina¹⁴⁶ y a incremento en la utilización de glucosa en los tejidos.¹⁴⁷ El incremento en los niveles de leptina en hipoxemia parece ser mediado por el factor de transcripción HIF-1;¹⁴⁸ vía asociada al proceso adaptativo ante la hipoxemia.¹⁰¹ La regulación positiva de la leptina pudiera ser un mecanismo protector que evita la resistencia a la insulina inducida por HI. A

diferencia del ratón obeso deficiente de leptina, los humanos con obesidad suelen tener niveles elevados de leptina con resistencia a sus efectos biológicos.¹⁴⁹ El efecto a largo plazo (12 semanas) de la HI en el ratón obeso indujo mayor resistencia a la insulina. Los autores concluyeron que la resistencia a la insulina asociada a HI es dependiente de alteraciones en la vía de la leptina.¹⁴⁵ Otros estudios acerca de hipoxemia sostenida, no han demostrado efecto alguno sobre la tolerancia a la glucosa¹⁵⁰ lo que resalta que el carácter intermitente de la hipoxemia observada en SAOS es la que se asocia a la resistencia a la insulina. En el modelo de ratón no obeso, la HI se asocia a resistencia a la insulina por un mecanismo no bien conocido pero que parece ser independiente de la actividad del sistema nervioso autónomo. Las hormonas contrarreguladoras pudieran estar involucradas en ese hallazgo.¹³⁴

La obesidad y el SAOS son trastornos que suelen coexistir y ambos se asocian a daño cardiovascular.¹⁵¹ Resulta difícil, entonces, distinguir hasta qué punto las consecuencias sobre el sistema cardiovascular son debidas a uno u otro factor. La adiposidad *per sé*, incrementa el riesgo cardiovascular; sin embargo, hoy sabemos que su coexistencia con SAOS amplifica los daños a la salud.¹⁵¹ Por ejemplo, los niveles elevados de PCR, un marcador de inflamación sistémica involucrado al desarrollo de ateroesclerosis, parecen estar relacionados no sólo con la adiposidad, sino también con la presencia de SAOS.^{91,139} De igual manera, el incremento de la actividad del SNS en pacientes con obesidad está condicionado a la coexistencia con SAOS.¹⁵² Esos hallazgos podrían explicar, al menos de manera parcial, el por qué algunos pacientes con obesidad son más vulnerables que otros a desarrollar enfermedades cardiovasculares.

La endotelina, molécula vasopresora producida por la célula endotelial ante varios estímulos incluyendo la hipoxemia, se ha postulado como un mecanismo involucrado en el incremento de la presión arterial en condiciones de HI mediante un mecanismo dependiente de la proteíncinasa C dependiente de calcio.^{153,154} Algunos estudios, incluso, demuestran que los inhibidores de endotelina previenen la vasoconstricción asociada a HI.¹⁵⁴ Sin embargo, esto es un aspecto aún controversial ya que en humanos no se han demostrado incremento en los niveles de dicha molécula.^{155,156} También es controversial la participación de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con SAOS. Los estudios disponibles muestran resultados poco concluyentes.⁴¹ Aunque se ha informado que los pa-

cientes con SAOS tienen niveles elevados de homocisteína, no parece que dichos niveles estén relacionados *per sé* a la presencia de SAOS.⁹⁵ Existen estudios que informan disminución de homocisteína con el uso del CPAP¹⁵⁷ y también estudios que no han encontrado efecto alguno.¹⁵⁸

Algunos estudios demuestran el papel deletéreo del fenómeno de hipercapnia-hipocapnia.^{159,160} No es claro si este fenómeno genera daño cardiovascular o es sólo expresión de trastornos respiratorios durante el sueño que se observan en pacientes con insuficiencia cardiaca como lo es la apnea central durante el sueño.¹⁶¹

Existen algunas evidencias de que los pacientes con SAOS cursan con hipercoagulabilidad.¹⁶² Chin *et al.*¹⁶³ informaron, en 11 pacientes con SAOS, niveles matutinos elevados de fibrinógeno que revirtieron con el uso de CPAP. Otros estudios no confirmaron esos hallazgos.⁹⁵ Los niveles incrementados de factor VIIa y XIIa encontrados en pacientes con SAOS no se modifican con el uso de CPAP lo que sugiere que factores no relacionados al SAOS podrían estar contribuyendo en dicho hallazgo.⁹⁵ Los factores comórbidos observados en pacientes con SAOS podrían ser los responsables de las alteraciones en el sistema de la coagulación.¹⁶⁴ En otros estudios se ha informado agregación plaquetaria incrementada.^{137,165}

PERSPECTIVAS Y CONCLUSIONES

Los mecanismos fisiopatológicos responsables del incremento del riesgo cardiovascular en sujetos con SAOS son múltiples, heterogéneos e interdependientes (Figura 1). En el centro de este proceso está el fenómeno de hipoxemia-reoxigenación a partir del cual, y por efecto de las ERO, se desencadenan diversos mecanismos que fueron revisados en este manuscrito. Gran parte del conocimiento actual acerca de los mecanismos de daño cardiovascular se ha originado de modelos experimentales. El entendimiento de dichos mecanismos permite identificar áreas de oportunidad para el desarrollo de potenciales tratamientos que contribuyan a limitar las consecuencias cardiovasculares de esta enfermedad.

Desde un punto de vista clínico, es conveniente mencionar que la participación de la HI como mediador de las consecuencias cardiovasculares observadas en el SAOS ha sido ampliamente demostrada, pero contrasta con el marcador habitualmente utilizado para diagnosticar y clasificar la gravedad del SAOS que es el IAH. Las apneas e hipopneas, cuya frecuencia se expresa mediante el IAH, no siempre se asocian a hipoxemia. Esto depende de la du-

ración de las pausas y del nivel basal de oxigenación que tiene el paciente. Habrá períodos de apnea de corta duración, por ejemplo, 15 segundos, que se contabilizarán como apneas, pero que no se asocian con hipoxemia. Esto señala que el IAH, aunque útil, pudiera no ser suficiente para diagnosticar y clasificar la gravedad de esta enfermedad.^{166,167} La contraparte de este abordaje basado en la presencia de somnolencia excesiva diurna, también es insuficiente. En este sentido, se ha sugerido que sólo aquellos pacientes con SAOS que cursan con somnolencia son los tributarios de tratamiento con CPAP,¹⁶⁸ lo cual, desde nuestro punto de vista, es también una sobre-simplificación de la enorme heterogeneidad de esta enfermedad. Aunque son indiscutibles los beneficios de la eliminación de la somnolencia, particularmente en relación con la disminución del riesgo de accidentes vehiculares,^{169,170} no puede considerarse a éste como el único objetivo terapéutico. Se requiere, por tanto, generar instrumentos de diagnóstico, clasificación y seguimiento que incluyan, sí, aspectos relacionados a la frecuencia de las pausas respiratorias, pero que también incorporen la presencia y gravedad de los síntomas diurnos, la fragmentación del sueño y la medición de la frecuencia y magnitud de la hipoxemia e, incluso, los niveles sanguíneos de algunos marcadores séricos. La conveniencia del abordaje diagnóstico y de seguimiento mediante el uso de escalas multidimensionales ha sido demostrada en otras enfermedades¹⁷¹ y consideramos que una estrategia semejante sería de utilidad en pacientes con SAOS.

La HI, como mecanismo central de daño cardiovascular en SAOS, plantea muchas interrogantes. Una de ellas, particularmente importante en nuestro país, es el potencial efecto de la altitud sobre las consecuencias cardiovasculares del SAOS. Aunque hipotético, es posible que los efectos deletéreos del SAOS sobre el sistema cardiovascular se amplifiquen con la altitud debido a que ésta afecta la posición que se tiene en la curva de disociación de la hemoglobina. En esa situación, las pausas respiratorias podrían inducir una disminución de SaO_2 de mayor magnitud que si se estuviera a nivel del mar, lo que podría incrementar aún más el riesgo cardiovascular. Esa hipótesis necesita ser evaluada.

En relación con el tratamiento, la CPAP tiene un efecto benéfico en la mayoría de las vías generadoras de daño cardiovascular (Cuadro 1) y es posible que esto explique la disminución en la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a su uso.¹⁶ No obstante, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que median el incremento en el riesgo

cardiovascular permitirá identificar nichos de oportunidad para optimizar el tratamiento; especialmente en pacientes con pobre adherencia a la CPAP o como tratamiento "adyuvante" a la CPAP.^{54,72,75,172,173} Los medicamentos con potencial utilidad para minimizar las consecuencias cardiovasculares del SAOS incluyen a los beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de endotelina, antioxidantes (vitamina C, allopurinol) e, incluso, algunos medicamentos con propiedades antiinflamatorias como aspirina y estatinas.^{74,75,151,154,173} La utilidad de dichos medicamentos en pacientes con SAOS, aún antes de la instalación de las enfermedades cardiovasculares, es tema de extensa investigación.

REFERENCIAS

- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- Torre-Bouscoulet L, Chávez E, Meza MS, Vázquez JC, Franco F, et al. Snoring and Sleep-related Symptoms in Three Latin-American Cities. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: A767.
- Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep* 2007; 30: 291-303.
- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
- 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.
- Orea-Tejeda A, Valencia-Flores M, Castillo-Martinez L, et al. Abnormal SPECT myocardial perfusion imaging during periods of obstructive sleep apnea in morbid obese patients without known heart disease. *Rev Invest Clin* 2003; 55:18-25.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034-41.
- Atwood CW Jr., McCrory D, Garcia JG, et al. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 72S-77S.
- Valencia-Flores M, Rebollar V, Santiago V, et al. Prevalence of pulmonary hypertension and its association with respiratory disturbances in obese patients living at moderately high altitude. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1174-80.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-16.
- Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000; 8: 262-9.
- Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1671-8.
- Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-14.
- Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in

- obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 625-30.
15. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1290-7.
 16. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
 17. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 887-95.
 18. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29: 375-80.
 19. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-65.
 20. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-14.
 21. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992; 19: 555-61.
 22. Brooks D, Horner RL, Kimoff RJ, et al. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1609-17.
 23. Farre R, Nacher M, Serrano-Mollar A, et al. Rat model of chronic recurrent airway obstructions to study the sleep apnea syndrome. *Sleep* 2007; 30: 930-3.
 24. Leuenberger UA, Brubaker D, Quraishi S, et al. Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. *Auton Neurosci* 2005; 121: 87-93.
 25. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183-9.
 26. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2101-6.
 27. Smith ML, Pacchia CF. Sleep apnea and hypertension: role of chemoreflexes in humans. *Exp Physiol* 2007; 92: 45-50.
 28. Tamisier R, Nieto L, Anand A, et al. Sustained muscle sympathetic activity after hypercapnic but not hypocapnic hypoxia in normal humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 141: 145-55.
 29. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2095-100.
 30. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97: 943-5.
 31. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003; 26: 15-9.
 32. Cutler MJ, Swift NM, Keller DM, et al. Periods of intermittent hypoxic apnea can alter chemoreflex control of sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2054-H2060.
 33. Garcia-Rio F, Racionero MA, Pino JM, et al. Sleep apnea and hypertension. *Chest* 2000; 117: 1417-25.
 34. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-68.
 35. Fletcher EC, Lesske J, Culman J, et al. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 1992; 20: 612-19.
 36. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, et al. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia—fluence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1997; 15: 1593-603.
 37. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1613-19.
 38. Imadogemu VA, Mawji Z, Kinselman A, et al. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2007; 131: 1406-13.
 39. Peng YJ, Prabhakar NR. Effect of two paradigms of chronic intermittent hypoxia on carotid body sensory activity. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1236-42; discussion 1196.
 40. Prabhakar NR, Dick TE, Nanduri J, et al. Systemic, cellular and molecular analysis of chemoreflex-mediated sympathetic excitation by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol* 2007; 92: 39-44.
 41. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, et al. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 1683-92.
 42. Suzuki YJ, Ford GD. Redox regulation of signal transduction in cardiac and smooth muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 345-53.
 43. Peng YJ, Overholt JL, Kline D, et al. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10073-8.
 44. Kumar GK, Rai V, Sharma SD, et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol* 2006; 575: 229-39.
 45. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, et al. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2003; 7: 105-10.
 46. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 127: 1674-9.
 47. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, et al. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003; 4: 225-8.
 48. Barcelo A, Miralles C, Barbe F, et al. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16: 644-7.
 49. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al. 8-Isoprostanone, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2003; 124: 1386-92.
 50. Yuan G, Nanduri J, Bhasker CR, et al. Ca²⁺/calmodulin kinase-dependent activation of hypoxia inducible factor 1 transcriptional activity in cells subjected to intermittent hypoxia. *J Biol Chem* 2005; 280: 4321-28.
 51. Peng YJ, Yuan G, Ramakrishnan D, et al. Heterozygous HIF-1alpha deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia. *J Physiol* 2006; 577: 705-16.
 52. Chen J, He L, Dinger B, et al. Role of endothelin and endothelin A-type receptor in adaptation of the carotid body to chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L1314-L1323

53. Weiss JW, Liu MD, Huang J. Physiological basis for a causal relationship of obstructive sleep apnoea to hypertension. *Exp Physiol* 2007; 92: 21-6.
54. Fletcher EC, Orolinova N, Bader M. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. *J Appl Physiol* 2002; 92: 627-33.
55. Perazella MA, Setaro JF. Renin-angiotensin-aldosterone system: fundamental aspects and clinical implications in renal and cardiovascular disorders. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 184-96.
56. Moller DS, Lind P, Strunge B, et al. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16: 274-80.
57. Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R815-R826.
58. Lai CJ, Yang CC, Hsu YY, et al. Enhanced sympathetic outflow and decreased baroreflex sensitivity are associated with intermittent hypoxia-induced systemic hypertension in conscious rats. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1974-82.
59. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 227-35.
60. Ryan S, Ward S, Heneghan C, et al. Predictors of decreased spontaneous baroreflex sensitivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007; 131: 1100-07.
61. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97: 2037-42.
62. Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 279-86.
63. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, et al. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci* 2003; 21: 57-63.
64. Schulz R, Schmidt D, Blum A, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046-51.
65. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-71.
66. Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol* 2007; 92: 51-65.
67. Phillips SA, Olson EB, Morgan BJ, et al. Chronic intermittent hypoxia impairs endothelium-dependent dilation in rat cerebral and skeletal muscle resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H388-H393.
68. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free Radic Biol Med* 2004; 36: 707-17.
69. Pilz RB, Casteel DE. Regulation of gene expression by cyclic GMP. *Circ Res* 2003; 93: 1034-46.
70. Suzuki YJ, Ford GD. Superoxide stimulates IP3-induced Ca²⁺ release from vascular smooth muscle sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol* 1992; 262:H114-H116.
71. Rao GN, Berk BC. Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression. *Circ Res* 1992; 70: 593-9.
72. El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, et al. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1186-91.
73. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, et al. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006; 61: 491-5.
74. El Solh AA, Saliba R, Bosinski T, et al. Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study. *Eur Respir J* 2006; 27: 997-1002.
75. Grebe M, Eisele HJ, Weissmann N, et al. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 897-901.
76. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
77. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 562-7.
78. Ursavas A, Karadag M, Rodoplus E, et al. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2007; 74: 525-32.
79. Ohga E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999; 87: 10-14.
80. Costanzo A, Moretti F, Burgio VL, et al. Endothelial activation by angiotensin II through NFkappaB and p38 pathways: Involvement of NFkappaB-inducible kinase (NIK), free oxygen radicals, and selective inhibition by aspirin. *J Cell Physiol* 2003; 195: 402-10.
81. Monaco C, Paleolog E. Nuclear factor kappaB: a potential therapeutic target in atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 671-82.
82. Yugovskaya 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: 934-9.
83. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, 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: 566-70.
84. Cadroy Y, Dupouy D, Boneu B, et al. Polymorphonuclear leukocytes modulate tissue factor production by mononuclear cells: role of reactive oxygen species. *J Immunol* 2000; 164: 3822-8.
85. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 2006; 10: 43-50.
86. Maianski NA, Maianski AN, Kuijpers TW, et al. Apoptosis of neutrophils. *Acta Haematol* 2004; 111: 56-66.
87. Chen L, Zhang J, Gan TX, et al. Left ventricular dysfunction and associated cellular injury in rats exposed to chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2008; 104: 218-23.
88. Yugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, et al. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 544-54.
89. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 613-18.
90. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004; 27: 129-33.
91. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-34.

92. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706-12.
93. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, et al. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2007; 102: 557-63.
94. McArdle N, Hillman D, Beilin L, et al. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 190-5.
95. Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59: 777-82.
96. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27: 123-8.
97. Carrell TW, Burnand KG, Wells GM, et al. Stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2002; 105: 477-82.
98. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II. *Circulation* 2003; 108: 2041-8.
99. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 1579-85.
100. Tazaki T, Minoguchi K, Yokoe T, et al. Increased levels and activity of matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1354-9.
101. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-7.
102. Nanduri J, Nanduri RP. Cellular mechanisms associated with intermittent hypoxia. *Essays Biochem* 2007; 43: 91-104.
103. Greenberg H, Ye X, Wilson D, et al. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 591-6.
104. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 126: 1473-1479.
105. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J* 2002; 23: 376-83.
106. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109: II2-10.
107. Tam CS, Wong M, Tam K, et al. The effect of acute intermittent hypercapnic hypoxia treatment on IL-6, TNF-alpha, and CRP levels in piglets. *Sleep* 2007; 30: 723-7.
108. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 225-60.
109. Schreck R, Albermann K, Baeuerle PA. Nuclear factor kappa B: an oxidative stress-responsive transcription factor of eukaryotic cells (a review). *Free Radic Res Commun* 1992; 17: 221-37.
110. Semenza GL. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1173-7; discussion 1170-2.
111. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
112. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, et al. Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2006; 10: 189-93.
113. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive air pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1624-8.
114. Schulz R, Hummel C, Heinemann S, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67-70.
115. Winnicki M, Shamsuzzaman A, Lanfranchi P, et al. Erythropoietin and obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2004; 17: 783-6.
116. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 824-30.
117. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, et al. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4409-13.
118. Joyeux-Faure M, Stanke-Labesque F, Lefebvre B, et al. Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1691-6.
119. Chen L, Zhang J, Gan TX, et al. Left Ventricular Dysfunction and Associated Cellular Injury in Rats exposed to Chronic Intermittent Hypoxia. *J Appl Physiol* 2008; 104(1): 218-223.
120. Lee SD, Kuo WW, Lin JA, et al. Effects of long-term intermittent hypoxia on mitochondrial and Fas death receptor dependent apoptotic pathways in rat hearts. *Int J Cardiol* 2007; 116: 348-56.
121. Chen L, Einbinder E, Zhang Q, et al. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 915-20.
122. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 1863-70.
123. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364-7.
124. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-71.
125. Stradling JR, Barbour C, Glennon J, et al. Which aspects of breathing during sleep influence the overnight fall of blood pressure in a community population? *Thorax* 2000; 55: 393-8.
126. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Jr., et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st. Ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
127. White DP. Sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 124-8.
128. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, et al. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol* 1995; 79: 151-62.
129. Noda A, Yasuma F, Okada T, et al. Influence of movement arousal on circadian rhythm of blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2000; 18: 539-44.
130. Lofaso F, Coste A, Gilain L, et al. Sleep fragmentation as a risk factor for hypertension in middle-aged nonapneic snorers. *Chest* 1996; 109: 896-900.
131. Sulit L, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al. Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance. *Sleep* 2006; 29: 777-83.

132. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521-30.
133. Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1231-7.
134. Iiyori N, Alonso LC, Li J, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 851-7.
135. Norman D, Loredo JS, Nelesen RA, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 840-5.
136. Perry JC, D'Almeida V, Souza FG, et al. Consequences of subchronic and chronic exposure to intermittent hypoxia and sleep deprivation on cardiovascular risk factors in rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 156: 250-8.
137. Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 125: 1768-75.
138. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2006; 29: 1009-14.
139. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
140. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005; 111: 1978-84.
141. von Kanel R, Loredo JS, Ancoli-Israel S, et al. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007; 131: 733-9.
142. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2112-19.
143. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-6.
144. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156-62.
145. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol* 2003; 552: 253-64.
146. Seufert J, Kieffer TJ, Habener JF. Leptin inhibits insulin gene transcription and reverses hyperinsulinemia in leptin-deficient ob/ob mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 674-9.
147. Barzilai N, Wang J, Massilon D, et al. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 1997; 100: 3105-10.
148. Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, et al. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 2002; 277: 34601-09.
149. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, et al. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002; 16: 1163-76.
150. Larsen JJ, Hansen JM, Olsen NV, et al. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men. *J Physiol* 1997; 504 (Pt. 1): 241-9.
151. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 250-60.
152. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772-6.
153. Allahdadi KJ, Walker BR, Kanagy NL. Augmented endothelin vasoconstriction in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 705-9.
154. Allahdadi KJ, Duling LC, Walker BR, et al. Eucapnic intermittent hypoxia augments endothelin-1 vasoconstriction in rats: role of PKCdelta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H920-H927.
155. Grimpenn F, Kanne P, Schulz E, et al. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 15: 320-5.
156. Jordan W, Reinbacher A, Cohrs S, et al. Obstructive sleep apnea: Plasma endothelin-1 precursor but not endothelin-1 levels are elevated and decline with nasal continuous positive airway pressure. *Peptides* 2005; 26: 1654-60.
157. Jordan W, Berger C, Cohrs S, et al. CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2004; 111: 683-9.
158. Svatikova A, Wolk R, Magera MJ, et al. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2004; 25: 1325-9.
159. Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M, et al. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1997; 80: 545-9.
160. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-54.
161. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1363-70.
162. von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003; 124: 1956-67.
163. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972-6.
164. von Kanel R, Le DT, Nelesen RA, et al. The hypercoagulable state in sleep apnea is related to comorbid hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 1445-51.
165. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002; 69: 229-34.
166. Veasey SC. Obstructive sleep apnea: re-evaluating our index of severity. *Sleep Med* 2006; 7: 5-6.
167. Lopez-Jimenez F, Somers VK. Stress measures linking sleep apnea, hypertension and diabetes—AHI vs arousals vs hypoxemia. *Sleep* 2006; 29: 743-44.
168. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015-23.
169. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56: 508-12.
170. Torre-Bouscoulet L, Castorena-Maldonado A, Meza-Vargas MS. Otras consecuencias de los trastornos del dormir. A propósito de los accidentes vehiculares. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005; 18: 162-9.
171. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.

172. Prabhakar NR, Kumar GK, Nanduri J, et al. ROS signaling in systemic and cellular responses to chronic intermittent hypoxia. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1397-403.
173. Baldwin CM, Bootzin RR, Schwenke DC, et al. Antioxidant nutrient intake and supplements as potential moderators of cognitive decline and cardiovascular disease in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 459-76.
174. Mills PJ, Kennedy BP, Loredo JS, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure and oxygen supplementation on norepinephrine kinetics and cardiovascular responses in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2006; 100: 343-8.
175. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897-904.

Reimpresos:

Dr. Luis Torre-Bouscoulet

Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Tlalpan 4502.
Col. Sección XVI
14080, México, D.F.
Tel. y Fax: (52) (55) 5666-8640
Correo electrónico: luisstorreb2001@yahoo.com.mx

*Recibido el 20 de febrero de 2008.
Aceptado el 28 de agosto de 2008.*