



KLİNİK ÇALIŞMA

MERKEZİMİZDE İNCELENEN HASTALARDA TIKAYICI UYKU APNE HİPOPNE SENDROMU VE SİSTEMİK HASTALIK BİRLİKTELİĞİ

Dr. Güleser SAYLAM¹, Dr. Ömer Tarık SELÇUK¹, Dr. Hikmet FIRAT², Dr. Emel ÇADALLI TATAR¹,
Dr. Ali ÖZDEK¹, Dr. Hakan KORKMAZ¹, Dr. Sadık ARDIÇ²

¹Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. KBB Kliniği, Ankara, Türkiye ²Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Polisomnografi ile tıkayıcı uyku apne hipopne sendromu (TUAHS) tanısı konan hastalarda sistemik hastalık varlığını araştırmak ve bununla ilişkili olabilecek parametreleri incelemek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza polisomnografi (PSG) yapılan 328 hasta dahil edildi. Hastaların sistemik hastalıkları sorgulandı. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı, boyun çevreleri ölçüldü. Epworth uykululuk skalası (EUS) uygulandı. Hastalar apne hipopne indeksi (AHI) ve VKİ değerlerine göre 4'er gruba ayrıldı. TUAHS tanısı alan hastalar kendi içlerinde eşlik eden sistemik hastalığı olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldı.

Bulgular: Hastaların 195'i (% 59.4) sistemik hastalığı olmayan grupta idi. Sistemik hastalığı olan hastalarda; sırayla 62 (% 18) hastada hipertansiyon (HT), 24 (% 7.3) hastada koroner arter hastalığı (KAH), anjina, myokard infarktüsü (MI) öyküsü gibi kardiyak patolojiler, 8 (% 2.4) hastada Diabetes Mellitus (DM), 15 (% 4.5) hastada astım veya Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, 7 (% 2.1) hastada depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik patolojiler ve 3 (% 0.9) hastada epilepsi mevcuttu. 10 hastada DM ve HT (% 3), 2 hastada DM ve astım (% 0.6) ve 2 hastada anemi (% 0.6) mevcuttu. Sistemik hastalıklar erkeklerde daha sık izlendi (p<0,0001). Sistemik hastalık grubunda hafif - ağır apnesi olanlarda erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu. AHI, boyun çevresi ve EUS ile sistemik hastalık varlığı arasında ilişki saptanmadı. Sistemik hastalığı olan grupta VKİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: TUAHS, pek çok sistemik hastalığın gelişimine ve ilerlemesine neden olabilmektedir. Tüm TUAHS'li olgular, özellikle erkek ve VKİ yüksek hastalar sistemik hastalık varlığı açısından değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Tıkayıcı uyku apnesi, apne hipopne indeksi, boyun çevresi, Epworth uykululuk skalası, vücut kitle indeksi, kronik hastalıklar

PRESENCE OF SYSTEMIC DISEASES OF THE PATIENTS WHO EVALUATED IN OUR CENTER AND DIAGNOSED AS OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA HYPOPNEA SYNDROME

SUMMARY

Aim: We aimed to estimate the presence of systemic diseases and related parameters of the patients who evaluated with polisomnography (PSG) in our sleep laboratory and diagnosed as obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS).

Material and Method: 328 patients who had evaluated with PSG included in our study. All patients medical history were considered for systemic diseases. Body mass index (BMI) calculated and neck circumference measured. Epworth Sleepiness Scale (ESS) applied. According to apnea hypopnea index (AHI) and BMI of the patients 4 groups constituted. The patients who diagnosed as OSAS divided into two groups as patients with systemic diseases and without systemic diseases.

Results: 195 (59,4%) of the patients had no systemic diseases. 62 (18%) of patients had hypertension, 24 (7,3%) had cardiac pathologies like coronary heart disease(CHD), history of myocardial infarction, angina, 8 (2,4%) had Diabetes Mellitus (DM); 15 (4,5%) had asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD), 7 (2,1%) had psychiatric pathologies like depression, anxiety and 3 (0,9%) had epilepsy. 10 patients with hypertension also had DM (3%) and 2 of them had asthma (0,6%). 2 patients had anemia. Systemic diseases were more frequent in male sex (p<0,0001) Especially in the systemic disease group with mild and severe apnea male dominancy is prominent. There were no statistical relationship between AHI, neck circumference measurements, ESS and having systemic diseases. BMI were significantly higher in systemic disease group.

Conclusion: Systemic diseases should be developed and progresses by OSAHS. All OSAHS patients especially males and with high BMI should be evaluated for systemic diseases.

Keywords: Obstructive sleep apnea, apnea hypopnea index, neck circumference, Epworth sleepiness scale, body mass index, chronic diseases

GİRİŞ

Tıkayıcı uyku apne hipopne sendromu (TUAHS); uyku sırasında üst hava yolunun sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden; kadında %2 ve erkekte %4 oranlarında görülen bir hastalıktır¹.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Ömer Tarık Selçuk, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. KBB Kliniği, Ankara, Türkiye, E-mail: omertarikselcuk@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 12 Şubat 2009, revizyonun gönderildiği tarih: 11 Mayıs 2009, yayın için kabul edilme tarihi: 02 Haziran 2009

Gündüz uykululuğu ve horlama bu hastalarda en sık görülen semptomlardır²⁻⁴. Tanıda polisomnografide altın standarttır. Polisomnografik bulgular içinde hastalığın şiddetinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılan parametrelerden biri Apne-Hipopne İndeksidir (AHI)⁵. Nazal maske ile uygulanan sürekli pozitif hava basıncı (CPAP), hastalığın tedavisi ve komplikasyonlarının önlenmesinde en etkili yöntemdir^{6,7}. Son yıllarda TUAHS'nun etyolojik



nedenleri, komplikasyonları ve tedavisinin belirlenmesi için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Uykuda arousal ve solunum eforundaki artış sonucu gelişen hipoksik asfiksi, özellikle ciddi TUAHS olan hastalarda sempatik sinir sistemini stimüle eder ve bunun sonucu olarak da bu hastalarda hemodinamik parametrelerde değişiklikler gözlenir⁸. Uykuda anormal solunum durumu gündüz uykululuğunun yanı sıra nörokognitif disfonksiyona, kardiyovasküler bozuklukların gelişimine, metabolik bozukluklara ve tüm bunların sonucunda da hayat kalitesinde azalmaya neden olmaktadır^{4,9}. TUAHS'da uzun dönemde bu kardiyovasküler, nörolojik, psikiyatrik, metabolik ve pulmoner komplikasyonlara neden olabileceğine dair yayınlar son dönemde artış göstermektedir¹⁰⁻¹³. Bu çalışmada hastanemize horlama ve tanıklı apne şikayetleri ile başvuran ve polisomnografi ile TUHAS tanısı konan hastalarda sistemik hastalık varlığı ile ilişkili olabilecek polisomnografik ve/veya andropometrik parametreleri incelemeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza hastanemiz Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları Kliniklerine uykuda nefes durması, uyku bozukluğu, gündüz uykululuğu yakınmaları ile başvuran ve 2004 Mayıs ile 2005 Haziran tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları uyku laboratuvarında polisomnografi (PSG) yapılan 328 hasta dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak dosya tarama yöntemi ile değerlendirildi. 252 (% 76,8) ' si erkek, 76 (% 23,2) ' sı kadın olan toplam 328 hasta dosyası incelendi. Hastaların yaşları 18-81 yaş arasında ve ortalama olarak 47.7 yaş idi. Hastalar AHİ ne göre normal grup (AHİ< 5), hafif TUAH'li hastalar (15>AHİ>5), orta TUAH'li hastalar (30>AHİ > 15) ve ağır TUAH'li hastalar (AHİ>30) olarak dört ayrı gruba ayrıldı. TUAHS tanısı alan hastalar kendi içlerinde eşlik eden hastalığı olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldı.

Hastalara Epworth uykululuk skalası (EUS) uygulandı. Hastalarda hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), anjina, myokard infarktüsü(MI) öyküsü gibi kardiyak patolojiler astım veya Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA)H) diabetes mellitus (DM), depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik patolojiler, serebrovasküler hastalıklar, epilepsi gibi nörolojik hastalıklar ve anemi varlığı ve ilaç kullanım öyküleri sorgulandı. Hastaların antropometrik değerlendirmeleri yapıldı. Krikoid kartilajın üst kısmından boyun çevresi, kilo ve boy uzunluğu ölçüldü. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastalar VKİ değerlerine göre normal (20-26), kilolu (27-30), obez (30-39) ve

morbid obez şeklinde gruplandırıldı Verilerin analizi SPSS 11,5 paket programı ile yapıldı.

BULGULAR

Hastaların AHİ 0-131,2/s arasında ortalama 23,9/s ($\pm 28,8$) idi. Hastalar AHİ değerlerine göre normal 114 (%34,7) , hafif OUA 71 (%21,6), orta OUA 55 (%16,8) ve ağır OUA 88 (%26,5) olarak gruplandırıldı. Hastaların VKİ 18,4-62,2 arasında ortalama 30,8 $\pm 6,1$ olarak bulundu. Hastalar VKİ değerlerine göre, normal 57 (%17,4), kilolu 116 (%35,4), obez 118 (%36), ve morbid obez 37 (%11,3) şeklinde gruplandırıldı. Boyun çevreleri 30-54 cm arasında ve ortalama 41,8 $\pm 4,1$ di. EUS ortalama 10,2 $\pm 6,2$ puan olarak hesaplandı. Sistemik hastalığı olanlar ve olmayanlarda belirtilen parametreler Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların 195'i (% 59.4) sistemik hastalığı olmayan grubu oluşturmuştur. Sistemik hastalığı olan grupta, sırayla 62 (% 18) hastada hipertansiyon (HT), 24 (% 7.3) hastada koroner arter hastalığı (KAH), anjina, myokard infarktüsü (MI) öyküsü gibi kardiyak patolojiler, 8 (% 2.4) hastada Diabetes Mellitus (DM), 15 (% 4.5) hastada astım ve/veya Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA)H), 7 (% 2.1) hastada depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik patolojiler ve 3 (% 0.9) hastada epilepsi mevcuttu. 10 hastada DM ve HT (% 3), 2 hastada DM ve astım (% 0.6) ve 2 hastada anemi (% 0.6) mevcuttu. Sistemik hastalığı olan ve olmayan hastaların AHİ' ne göre TUAHS grupları Tablo 2 de belirtilmiştir. Tablo incelendiğinde AHİ'ne göre yapılan gruplandırmada sistemik hastalığı olmayanlar sistemik hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında, sayıca fazla olarak görülmektedir ve sistemik hastalık varlığı ile AHİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmamıştır (ki kare testi, $p > 0,05$).

Sistemik hastalık varlığının cins ve VKİ'e göre dağılımı tablo 1'de özetlenmiştir. Sistemik hastalık varlığının erkek cinsiyette anlamlı olarak fazla olduğu gözlenmiştir. (ki kare testi, $p < 0,0001$) (Tablo 2). Univaryant analiz testi sonuçlarında sistemik hastalık varlığı olanların VKİ değerleri daha yüksek ve anlamlı olduğu gözlenmiştir. Yani sistemik hastalığı olanların VKİ değerleri daha yüksek olarak hesaplanmıştır. VKİ'ne göre kilolu ve obez olan gruplarda sistemik hastalık daha çok görülmektedir (Tablo 2). Cinsiyete göre VKİ değerleri sistemik hastalık varlığını etkilememektedir. EUS ve boyun çevresi ölçümleri ile korelasyon incelendiğinde sistemik hastalık varlığı açısından her ikisi içinde bir ilişki kurulamamıştır ($p > 0,05$).



Tablo 1 Hastaların sistemik hastalık varlığına göre karakteristik özellikleri

	Sistemik hastalığı olanlar (n:133)	Sistemik hastalığı olmayanlar (n:195)	Genel ortalama
Yaş	19-74 (ort: 51,89±11,07)	18-81 (ort: 44,76±11,4)	47,7±11,8
AHI	0-120,2 (ort: 24,46±29,4)	0-131,2 (ort: 23,54±28,4)	23,9±28,8
VKI	20,2-62,2 (ort:32,50±7,2)	18,4-48,5 (ort: 29,60±4,9)	30,8±6,1
Boyun çevresi (cm)	32,5-54 (ort: 41,75±4,5)	30-54 (ort: 41,80±3,9)	41,8±4,1
EUS	0-24 (ort: 10,65±6,3)	0-23 (ort: 9,89±6,1)	10,2±6,2
Cinsiyet			
Kadın	46 % 34.6	30 % 15,4	76 %23,2
Erkek	87 % 65.4	165 % 84.6	252 %76.8

Tablo 2 Sistemik hastalığı olan ve olmayanlarda AHI ve VKİ'ne göre hasta dağılımı

	Sistemik hastalığı olanlar (n:133)	Sistemik hastalığı olmayanlar (n:197)	Genel ortalama
AHI			
Normal	48	66	114
Hafif	26	45	71
Orta	22	33	55
Ağır	37	51	88
Toplam	133	195	328
VKI			
Normal	17	40	57
Hafif Şişman	42	74	116
Şişman	57	61	118
Çok Şişman	17	20	37
Toplam	133	195	328
Kadın	46	30	76
Erkek	87	165	252
Toplam	133	195	328

TARTIŞMA

TUAHS şiddeti ve semptomları değişkenlik gösterebilen; toplumda sık rastlanan bir hastalıktır. Tanı ve tedavisinde her gün yeni gelişmelerin olduğu bu sendrom komplikasyonları nedeni ile ciddi bir halk sağlığı problemidir¹⁴. Tekrarlayan arousallar TUAHS hastalarında sıkır¹. TUAHS'da tekrarlayan arousallar kan basıncının anormal sirkadien ritmi ile ilişkilidir. Uykuda, arousal ve solunum eforundaki artış sonucu gelişen hipoksik asfiksi, özellikle ciddi TUAHS olan hastalarda sempatik sinir sistemini stimüle eder ve bunun sonucu olarak da bu hastalarda hemodinamik parametreler değişebilir⁸. Hipoksik

asfiksi ile arousal birlikteliği nokturnal kan basıncında artış, hatta kalıcı hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisine (SVH) yol açabilir^{15,16}. Hipertansiyon ve SVH kardiovasküler risk ile yakından ilişkilidir ve TUAHS olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi etkiler^{17,18}. Tryfon ve ark.¹⁹ normotansif TUAHS hastalarında, gündüz semptomlarının yokluğunda dahi, egzersiz sırasında diastolik kan basıncında erken dönemde artış gözlemişlerdir. Bu bilgi egzersiz sırasında diastolik hipertansiyonu olanların ileride hipertansiyon gelişiminde bir risk faktörü olduğu bilindiği için değerlidir. Daha önce gösterilmiştir ki, uyaklılık sempatik aktivitesi TUAHS hastalarında sağlıklı



bireylerle karşılaştırıldığında daha fazladır²⁰. Samers ve ark.²¹ artmış gün içi sempatik aktivite ve kan basıncının TUAHS olan hastalarda CPAP tedavisi ile başarıyla tedavi edilebileceğini göstermişlerdir. Aynı zamanda uykuda, kronik ve tekrarlayan nörohormonal stresin vasküler sistem üzerinde yıllar içerisinde patolojik değişikliklere yol açabileceğini belirtmişlerdir. Yaş, VKİ, alkol ve sigara kullanımında bağımsız olarak orta yaşlı erkeklerde uykuda oksijen desatürasyon değeri ile ölçülen uykuda solunum bozukluğu şiddetinin kan basıncı seviyeleri ile ilişkisi ortaya konulmuştur²². Karakoç ve ark.¹ çalışmalarında da basit horlamalı olarak değerlendirilen hastaların % 12'si hipertansiyon için ilaç kullanmasına karşın ağır şiddette TUAHS saptanan hastaların % 48'i anti-hipertansif tedavi almaktaydı.

Çalışmamızda HT (%18) en çok görülen sistemik hastalık olmakla birlikte AHİ, ve boyun çevresi ile herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Toplumlarda değişen genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları gibi özellikler HT oluşumunda önemli olabileceği gibi çalışma grubunda sadece hasta hikayesi ile HT varlığının değerlendirilmiş olması çalışmanın zayıf noktası olabilir. Çünkü bir grup hastada tanı almamış HT'ü olan hastalar olabileceği unutulmamalıdır.

Son zamanlarda sistemik hipertansiyonun yanı sıra, aritmi, iskemik kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve MI ile TUAHS ilişkisi ile ilgili birçok yayın mevcuttur^{6,13,23-26}. TUAHS noktürnal üst hava yolu tıkanmaları ile ilişkilidir. Her epizod arteriyel oksijen satürasyonunda düşüş gösterir ve bu ventilasyon ile normal seviyelere geri döner. Bu tekrarlayan oksijen değişiklikleri rekürren iskemi – perfüzyon injurileri ile ilişkilidir. Bu da hipoksik doku hasarına yol açar. Böyle bir hasar ile etkilenen dokuda oksijen radikalleri oluşur ve bu radikaller de, nükleik asitler, lipidler ve proteinler ile etkileşirler. Bu etkileşim kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir rol oynar²⁴. Moe ve ark.²⁵ koroner arter hastalığı bulunanlarda TUAHS insidansının (Oksijen satürasyon indeksi – ODİ > 5 veya Apne hipopne indeksi – AHİ > 10) artmış olduğunu bildirmişlerdir. Uyku apnesinde artış noktürnal anjinası olan hastalarda da gösterilmiştir ve CPAP tedavisiyle anjinada azalma kompüterize vektör-kardiografi ile gösterilmiştir⁶. Reaktif oksijen radikalleri ve intermittant hipoksi ateroskleroz gelişiminde risk faktörleridir.

TUAHS ile obesite, insülin rezistansı ve gündüz uykululuğu arasında tam olarak anlaşılammış kompleks bir ilişki mevcuttur. Obesitenin yanı sıra uyku bölünmeleri, artmış

sempatik aktivite ve hipoksinin insülin rezistansı ve metabolik bozukluk üzerinde olumsuz etkileri vardır²⁷. Çalışmamızda sistemik hastalık varlığı ile sadece VKİ arasında ilişki saptanmıştır ve AHİ ile ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. TUAHS olan hastalarda en sık bildirilen duyu durum bozukluğu depresyondur¹¹. TUAHS da görülen depresyonun primer bir durum mu yoksa TUAHS ilişkili gündüz uykululuğu, uyku problemleri, huzursuzluk, sosyal geriçekilme gibi semptomlar sonucunda ikincil olarak ortaya çıktığı tartışmalıdır. Epilepsili hastalarda TUAHS varlığı % 5-63 arasında bildirilmiştir¹⁰. Patogenez ve tedavi konusunda TUAHS ile epilepsi arasındaki ilişki tam olarak tanımlanamamıştır.

Genel olarak toplumu yansıtan bir grup olmasa da çalışmaya katılan ve rastgele seçilen 328 hastada sistemik hastalık varlığını etkileyen veya öngören parametrelerin erkek cinsiyet ve VKİ olduğu tespit edilmiştir. VKİ, yaş, genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivitenin durumu belirleyici faktörlerdir. Çalışma grubunun hastalıklar açısından ayrıntılı olarak incelenmemesi sonuçları etkilemiş olabilir. TUAHS'nun uzun dönemde kardiyovasküler, nörolojik, psikiyatrik ve pulmoner komplikasyonlara neden olabileceği ve bu komplikasyonlar TUAHS'nun morbidite ve mortalitesini artırabileceği unutulmamalıdır. TUAHS da erken tanı ve tedavi ile komplikasyonların önüne geçilebilir bu yüzden hastalar TUAHS yönünden ayrıntılı olarak incelenmelidirler. Prospektif planlanan çalışmalar ile bu ilişki daha doğru olarak ortaya çıkarılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Obstrüktif uyku apnesi ve kronik hastalıklar. Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M, Birkent H. KBB-Forum, 2008,7(1):15-20
2. Horlama ve obstüriktif uyku apneli hastalarda epworth uykululuk skalasının güvenilirliği. Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M, Birkent H. KBB-Forum, 2007,6(3):86-89
3. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. Mediano O, Barceló A, de la Peña M, Gozal D, Agustí A, Barbé F. Eur Respir J. 2007 Jul;30(1):110-13. Epub 2007 Mar 14.
4. Sleep apnea: clinical investigations in humans. Banno K, Kryger MH. Sleep Med. 2007 Jun;8(4):400-26. Epub 2007 May 2
5. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda sefalometrik analiz sonuçları Taş E, Bilazer M, Şahin E, Gürsel AO KBB-Forum, 2007,6(2):49-56
6. Sleep apnoea and nocturnal angina. Franklin KA, Nilssen JB, Sahlin C, et al. Lancet 1995 ; 345:1085-1087
7. Uyku apne sendromlu hastalarda CPAP tedavisine uyum ve tedavinin anksiyete ve depresyon üzerine etkisi Fidan F, Ünlü



- M, Sezer M, Geçici Ö, Kara Z. Tüberküloz ve Toraks, 2007;55(3):271-277
8. Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. Scharf SM. In: Sounder NA, Sullivan CE (editors) : Sleep and breathing. New York :Merck Dekker ; 1984:221-229
9. Metabolic effects of the obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk. Bonsignore MR, Zito A. Arch Physiol Biochem. 2008 Oct;114(4):255-60.
10. Epilepsy and obstructive sleep apnea. Hollinger P, Khatami R, Gugger M, Hess CW, Bassetti CL. Eur Neurol. 2006;55(2):74-9. Epub 2006 Mar 24.
11. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. Saunamäki T, Jehkonen M. Acta Neurol Scand. 2007 Nov;116(5):277-88. Epub 2007 Sep 14. Review.
12. Association between atrial fibrillation and central sleep apnea. Leung RS, Huber MA, Rogge T, Maimon N, Chiu KL, Bradley TD. Sleep. 2005 Dec 1;28(12):1543-6.
13. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST ACTION B26. Eur Respir J. 2007 Jan;29(1):156-78. Review. Erratum in: Eur Respir J. 2007 Mar;29(3):614. Bonsignore, M R [corrected to Bonsignore, M R].
14. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, Gourgoulianis K. Lung. 2008 Jul-Aug;186(4):209-17. Epub 2008 Mar 26.
15. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. Noda A, Okada T, Yasuma F, Hayashi H, Yokota M. Chest 1995;107:1538-1544
16. Influence of movement arousal on circadian rhythm of blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Journal of Hypertension 2000;18:539-544.
17. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Thorax. 2002 Jul;57(7):602-7.
18. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension. A case control study. Goncalves SC, Martinez D, Gus M et al. Chest 2007;132:1858-1862.
19. Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. Tryfon S, Stanopoulos I, Dascalopoulou E, Argyropoulou P, Bouros D, Mavrofridis E. Respiration. 2004 Sep-Oct;71(5):499-504.
20. Hemodynamic consequence of obstructive sleep apnea. Weiss W, Reusburg S, Garpested G, Ringler J, Sparrow D, Parker A. Sleep 1996;19:388-397
21. Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea. Samers VK, Dykan ME, Clary MP, Abboud FM. J Clin Invest 1995;96:1897-1904
22. Relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure levels in community-based samples of Japanese men. Tanigawa T, Tachibana N, Yamagishi K, Muraki I, Kudo M, Ohira T, Kitamura A, Sato S, Shimamoto T, Iso H. Hypertens Res. 2004 Jul;27(7):479-84.
23. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. Schafer H, Koehler U, Ewing S, et al. Cardiology 1999;92:79-84
24. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. Yamauchi M, Hiroshi N, Maekawa J, Okamoto Y. Chest. 2005 May;127(5):1674-9
25. Sleep – disordered breathing in women : occurrence and association with coronary artery disease . Moore T, Rabben T, Wiklund U et al. Am J Med 1996 ; 101:251-256
26. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences and presentations. Jamahiri S, Parker TJ, Liming JD. et al. Circulation 1998 ; 97:2154-9
27. Barcelo A, Barbe F, De La Pena M, Martinez P, Soriano JB, Pierola J, Agusti AGN. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnea. Thorax 2008;63:946-950.