

СИСТЕМНЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНАКаллистов Д. Ю.¹, Романов А. И.¹, Новичкова Н. И.², Романова Е. А.³

Связанные со сном нарушения дыхания являются распространенными видами расстройств сна и оказывают существенное негативное влияние на формирование и течение ряда соматических заболеваний, в первую очередь — сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств. Результаты проведенных с позиций доказательной медицины исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязи апноэ сна и артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, аритмий, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета. Включение методик диагностики и лечения расстройств сна в стандарты лечения и реабилитации пациентов с данными нозологическими формами является теоретически обоснованным и клинически значимым.

Российский кардиологический журнал 2016, 9 (137): 90–94<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-90-94>**Ключевые слова:** расстройства сна, апноэ, артериальная гипертензия, ИБС, аритмии, цереброваскулярные заболевания, диабет, стандарты.

¹ФГБУ Центр реабилитации Управления делами Президента РФ, пос. санатория им. Герцена, МО; ²ФГУН Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана Роспотребнадзора, МО, Мытищи; ³ФГБУ Больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Москва, Россия.

Каллистов Д. Ю.* — д.м.н., зав. отделением, Романов А. И. — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный врач, Новичкова Н. И. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, Романова Е. А. — д.м.н., врач ОФД.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
sleeperc@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ЦНС — центральная нервная система, Х(СН) — (хроническая) сердечная недостаточность, СРАР — постоянное положительное давление (воздуха) в дыхательных путях (CPAP — (англ.) Continuous Positive Airway Pressure).

Рукопись получена 27.04.2015

Рецензия получена 29.05.2015

Принята к публикации 05.06.2015

SYSTEMIC CARDIOVASCULAR OUTCOMES OF SLEEP RELATED BREATHING DISORDERSKallistov D. Yu.¹, Romanov A. I.¹, Novichkova N. I.², Romanova E. A.³

Related to sleep breathing disorders are prevalent kind of disordered sleep and influence significantly and negatively on development of a range of somatic diseases, primarily — cardiovascular and metabolic. Results of evidence research witness on the relation of the sleep apnea and arterial hypertension, ischemic heart disease, heart failure, arrhythmias, cerebrovascular diseases, diabetes. Inclusion of the methods of diagnostics and treatment of sleep related disorders to the standards of management and rehabilitation of patients with these nosological units is theoretically based and clinically significant.

Russ J Cardiol 2016, 9 (137): 90–94<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-90-94>**Key words:** sleep disorders, apnea, arterial hypertension, CHD, arrhythmias, cerebrovascular diseases, diabetes, standards.

¹Center for Rehabilitation of the President Services, settlement of Hertsen sanatorium, Moscow Region; ²Erisman FF Federal Scientific Center for Hygiene of Rospotrebnadzor, Moscow Region, Mytishchi; ³Hospital with Outpatient care of the President Services, Moscow, Russia.

Многочисленные исследования, проведенные за последние несколько десятилетий, свидетельствуют о высокой распространенности расстройств сна среди населения, существенном влиянии последних на состояние здоровья, качество и продолжительность жизни людей [1]. Среди более 80 включенных в Международную классификацию расстройств сна нозологических форм [2], наибольшее практическое значение имеют связанные со сном нарушения дыхания. Помимо непосредственных клинических проявлений этих расстройств сна — таких, как громкий храп, избыточная дневная сонливость, особую актуальность представляет их влияние на формирование и течение ряда сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и метаболических расстройств. Накопленные к настоящему времени данные позволяют с высокой степенью достоверности рассматривать синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) в качестве одного из факторов риска

артериальной гипертензии (АГ), церебрального инсульта, метаболического синдрома и пр. [3].

Вместе с тем, до настоящего времени методы диагностики и лечения расстройств сна не включены в обязательные для применения стандарты медицинской помощи пациентам с наиболее значимыми соматическими заболеваниями [4]. Поэтому продолжение исследований по данной проблематике, совершенствование методологии медицины сна, информирование специалистов смежных специальностей, организаторов здравоохранения, представителей страховой медицины о влиянии расстройств сна на эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий, остаются значимыми практическими задачами.

Это обуславливает своевременность настоящей публикации, целью которой является научное обоснование применения методов коррекции расстройств сна в практике клинической медицины

с учетом анализа современных литературных данных. В обзоре рассматриваются вопросы взаимосвязи нарушений дыхания, обусловленных обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, с наиболее распространенными и клинически значимыми заболеваниями — гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца (ИБС), нарушениями сердечного ритма и проводимости, застойной сердечной недостаточностью (СН), сахарным диабетом 2 типа, цереброваскулярными заболеваниями, и представляется обоснование необходимости включения методов диагностики и лечения расстройств сна в стандарты оказания медицинской помощи.

Артериальная гипертензия. Еще в начале 70-х годов прошлого века были опубликованы результаты клинических наблюдений (Guilleminault C, et al.) [5], свидетельствующие о том, что пациенты с тяжелыми клиническими формами СОАС имеют повышенные значения артериального давления (АД), а устранение апноэ сна (методом трахеостомии) приводит к нормализации величин АД.

В проведенных в последующие годы эпидемиологических исследованиях была показана высокая распространенность (свыше 50%) нарушений дыхания во время сна среди пациентов с АГ с одной стороны, и большая распространенность АГ среди больных с СОАС. Однако большое число сопутствующих факторов риска (таких, как ожирение, возраст, малоподвижный образ жизни, стресс и пр.) не позволяли с достаточной уверенностью говорить о наличии причинно-следственных взаимосвязей АГ и СОАС. Данные проведенных за последние 10-15 лет на принципах “доказательной медицины” протоколов позволили на современном методологическом уровне подтвердить информацию о взаимосвязи этих заболеваний. Недавно завершившиеся масштабные исследования [6, 7], результаты которых были опубликованы в 2011 и 2012 гг, несмотря на некоторую противоречивость полученных данных, подтверждают статистическую взаимосвязь апноэ сна и гипертензии при проспективном изучении. Так, в работе Magin JM, et al. проведено наблюдение за 1889 участниками в течение 12,2 лет и установлено наличие положительной статистической связи между выраженностью апноэ сна при исходном исследовании и риском формирования артериальной гипертензии вне зависимости от таких общих факторов риска, как возраст и ожирение [7].

В целом, большинство экспертов сходятся на том, что наиболее значима роль апноэ сна в формировании резистентной АГ с измененным суточным профилем АД у лиц молодого и среднего возраста [8, 9].

Ряд физиологических факторов, связанных с СОАС, могут рассматриваться в качестве причин длительного повышения АД в дневное время: изменения эндотелия и ремоделирование сосудов в ответ

на повторяющиеся эпизоды гипоксии, повышенная симпатическая активность, системное воспаление, изменение чувствительности барорефлекса, изменение жидкостно-электролитного баланса; генерализованный стресс вследствие частых реакций активации ЦНС и нарушения структуры сна [10, 11].

Снижение артериального давления и восстановление механизмов регуляции сосудистого тонуса у пациентов с СОАС на фоне специфической коррекции нарушений дыхания во время сна также может рассматриваться в качестве доказательства существования причинной связи между АГ и апноэ сна [12]. Терапия положительным давлением воздуха в дыхательных путях (CPAP-терапия от Continuous Positive Airway Pressure) является в настоящее время основным методом лечения связанных со сном нарушений дыхания, поэтому большая часть работ посвящена оценке гемодинамических эффектов этого метода. В литературе имеются сообщения о нормализации повышенного уровня АД у пациентов с СОАС на фоне терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях; часть исследований была выполнена с использованием рандомизированных, плацебо-контролируемых протоколов [13].

Совместные рекомендации Европейского общества гипертензии и Европейского респираторного общества предусматривают проведение целенаправленных диагностических и лечебных мероприятий у больных с АГ и апноэ сна [14, 15].

Ишемическая болезнь сердца. Проблема влияния обструкции верхних дыхательных путей во время сна на формирование и течение ИБС также активно изучалась, начиная с 80-х годов XX века. Накопленные данные позволяют рассматривать СОАС в качестве независимого фактора риска коронарного атеросклероза [16], хронических форм ИБС и острого коронарного синдрома [17].

В исследовании Gottlieb DJ, et al. проводилось проспективное наблюдение в течение 8,7 лет за подгруппой из 1927 мужчин и 2495 женщин в возрасте старше 40 лет, не страдавших от ИБС и СН на момент осмотра. После учета многочисленных факторов риска, индекс обструктивных апноэ оказался значимым предиктором возникновения ИБС (инфаркта миокарда, процедуры реваскуляризации или смерти от коронарного события) для мужчин в возрасте моложе 70 лет [18].

По данным Kent BD, et al., тяжесть апноэ сна позволяет прогнозировать выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий. В данном исследовании 29 здоровым мужчинам было проведено инструментальное исследование сна и КТ-ангиография; сравнивался объем бляшек в коронарных артериях у лиц с высокими и низкими величинами индекса апноэ-гипопноэ. Объем бляшки оказался существенно выше в группе с СОАС ($p=0,017$) и коррелировал

с величиной индекса апноэ-гипопноэ ($r=0,433$; $p=0,019$). Экспериментальные данные японских авторов также свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия коронарных артерий у больных с СОАС, при этом выявлялась положительная корреляционная связь между величиной индекса апноэ-гипопноэ и выраженностью вазоконстрикции [20].

Системное воспаление и ускоренный атерогенез, обусловленные циклическими эпизодами гипоксии-реоксигенации, изменения системы гемостаза и др. могут быть отнесены к ведущим механизмам формирования коронарной патологии на фоне апноэ сна. Современные представления о генезе атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с СОАС предусматривают активацию ряда патофизиологических факторов. Центральное место в механизмах связанного с гипоксией воспаления играет активация транскрипционного нуклеарного фактора (NF)- κ B, который регулирует выработку ряда провоспалительных факторов — таких, как TNF- α , IL-8 или ICAM-1 и др. [21–23].

В исследовании группы авторов под руководством Y. Peker (Thunstrom E, et al., 2013) было показано, что обструктивное апноэ сна ассоциировано с повышенными уровнями хронического системного воспаления у не тучных пациентов с ИБС [24]. По данным авторов, у перенесших процедуры реваскуляризации пациентов с СОАС выявлялись более высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка (Hs-CRP) — 3,52 и 2,41 mg/ml; $p=0,011$, интерлейкинов IL-6 (11,66 и 6,27 pg/ml; $p<0,001$) и IL-8 (1,81 и 1,52 pg/ml; $p=0,075$) и фактора некроза опухоли TNF- α (6,06 и 5,41 pg/mL; $p=0,019$, соответственно) по сравнению с сопоставимыми по основным характеристикам пациентами без ОАС. Регрессионный анализ также показал наличие значимых статистических связей между тяжестью апноэ и величинами провоспалительных маркеров.

Кроме того, нарушения в системе гемостаза у пациентов с апноэ сна могут рассматриваться в качестве самостоятельного фактора риска коронарной болезни [25].

Аритмии. Хроническая симпатическая активация, гемодинамическая перегрузка камер сердца в ходе цикла “апноэ-возобновление дыхания” могут явиться причиной нарушений сердечного ритма, в частности фибрилляции предсердий, предсердной и желудочковой экстрасистолии, что подтверждается результатами проведенных исследований [26–27].

В работе Neilan T, et al. в группе из 720 пациентов с фибрилляцией предсердий в анамнезе перед проведением процедуры изоляции устья легочных вен было проведено МРТ-исследование сердца. У пациентов с СОАС (142 пациента) чаще выявлялось повышенное давление в легочной артерии, увеличение объема правого желудочка, размеров предсердий и массы левого

желудочка. Кумулятивная частота возникновения повторного пароксизма ФП составила 51% у пациентов с апноэ сна и 30% — у пациентов без апноэ сна. У пациентов, которым проводилась CPAP-терапия, частота составила 35%; у больных с СОАС, которым CPAP-терапия не проводилась — 68%. Относительный риск возникновения пароксизма ФП при наличии СОАС составил 2,79 (ДИ от 1,97 до 3,94, $p<0,001$) [28].

Экспериментальные исследования также подтверждают роль нарушений вегетативной регуляции в формировании связанных с циклической гипоксией нарушений сердечного ритма [29].

Недостаточность кровообращения. Застойная СН также имеет значимые эпидемиологические и патофизиологические связи с нарушениями дыхания во сне. Повышение пред- и постнагрузки, изменения водно-электролитного баланса, симпатический гипертонус и ряд других факторов, связанных с апноэ сна, способствуют формированию ХСН [30].

Риск возникновения СН (Gottlieb DJ) у мужчин с ИАГ более 30 событий в час был на 58% выше, по сравнению с пациентами с ИАГ менее 5 событий [18]. Выраженность апноэ сна коррелирует с тяжестью СН [31], при этом ряд исследований свидетельствует о приоритетной роли гипоксии в формировании гемодинамических нарушений у больных с ХСН [32]. Апноэ сна способствует формированию как систолической, так и диастолической дисфункции левого желудочка [33].

У пациентов с СН с большей частотой выявляются и так называемые комплексные апноэ — респираторные нарушения, возникающие во время подбора терапии положительным давлением. При этом коррекция нарушений дыхания во время сна у пациентов с ХСН ассоциирована с более благоприятным прогнозом течения заболевания [34].

Сахарный диабет 2 типа. За последние годы в печати появилось значительное число публикаций, посвященных взаимосвязи метаболических нарушений и, в первую очередь, инсулинорезистентности и сахарного диабета с нарушениями дыхания по типу обструкции верхних дыхательных путей во время сна [35].

Анализ экспериментальных данных позволяет прийти к выводу о том, что эпизоды гипоксии и гиперкапнии, фрагментация сна и нарушения вегетативной регуляции могут приводить к развитию инсулинорезистентности и повышению уровня глюкозы. По мнению ряда авторов, существует сильная и независимая от других факторов взаимосвязь между апноэ сна, висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью [36, 37], а также повышенным уровнем лептина и гиперцитокинемией, что может способствовать патологическим проявлениям и соматическим последствиям этого расстройства. Кроме того, связанные с апноэ фрагментация и депривация сна

также являются факторами, способствующими формированию инсулинорезистентности [38].

Результаты опубликованных исследований также свидетельствуют о том, что применение терапии положительным давлением в дыхательных путях у пациентов с СОАС является патогенетически обоснованным дополнительным методом лечения сахарного диабета 2 типа. Так, в исследовании JC Lam (2010) в подгруппе 31 пациента с СОАС чувствительность к инсулину существенно повысилась на фоне терапевтических уровней СРАР-терапии (с $6,6 \pm 2,9$ до $7,6 \pm 3,2\%$ \times мин⁻¹; $p=0,017$); при этом у пациентов контрольной группы (псевдо-СРАР) существенных изменений чувствительности к инсулину отмечено не было [39]. Позитивное влияние СРАР-терапии на течение диабета 2 типа у пациентов с СОАС было показано и в ряде других исследований [40].

Цереброваскулярные заболевания. Анализ литературы, посвященной изучению взаимосвязи ОНМК и связанных со сном нарушений дыхания, свидетельствует о высокой распространенности синдрома обструктивного апноэ сна в различных контингентах постинсультных больных. По данным Bassetti C, et al. [41] индекс апноэ-гипопноэ более 10 респираторных событий в час встречается у 44-72% постинсультных больных. В одном из фрагментов проспективного многоцентрового исследования, посвященного влиянию расстройств сна на формирование сердечно-сосудистой патологии (The Sleep Heart Health Study), были изучены данные 5422 лиц, у которых на момент исходного обследования, проведенного в 1995-1998 гг, отсутствовали анамнестические данные о наличии перенесенного инсульта. Результаты наблюдения в течение 8,7 лет показали наличие существенной позитивной статистической взаимосвязи между риском возникновения ишемического инсульта и индексом апноэ-гипопноэ ($p=0,016$). У мужчин с ИАГ >19 событий в час относительный риск возникновения нового случая ОНМК составил 2,86 (Redline S, 2010) [42]. Кроме того, высокая частота выявления апноэ сна среди пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт по типу малого (до 62%) позволяет рассматривать выявление и коррекцию нарушений дыхания у этой категории больных в качестве способа профилактики повторного инсульта [43].

Патофизиологические механизмы, обуславливающие негативное влияние СОАС на цереброваскулярную патологию, помимо общих системных эффектов связанных со сном нарушений дыхания, включают и негативное воздействие эпизодов апноэ сна на регуляцию церебрального кровотока [44].

Применение терапии положительным давлением в дыхательных путях в настоящее время может рассматриваться в качестве инструмента профилактики ОНМК или его осложнений. Результаты исследова-

ния Martinez-Garsia MA, в котором изучалось влияние длительной (около 5 лет) СРАР-терапии на исходы в подгруппе из 166 пациентов, перенесших ОНМК, показали, что кумулятивная летальность среди больных с ИАГ, которые не применяли СРАР-терапию, была >20, т.е. в 1,58 раза выше по сравнению с сопоставимыми по антропометрическим и клинико-инструментальным данным пациентами, которым данное лечение проводилось [45].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об обоснованности раннего начала СРАР-терапии в ранние сроки после перенесенного ОНМК в блоке интенсивной неврологии [46], о позитивном влиянии СРАР-терапии на функциональные исходы неврологической реабилитации [47].

Влияние СОАС на стоимость оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Внедрение принципов страховой медицины обуславливает актуальность анализа экономических аспектов оказания медицинской помощи пациентам с наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями, оценки роли факторов, влияющих на продолжительность, стоимость и исходы лечения.

Результаты медико-экономических исследований, проведенных в различных странах за последние годы, свидетельствуют о том, что пациенты, страдающие от нарушений дыхания во время сна, чаще обращались за медицинской помощью, больше времени проводили в лечебно-профилактических учреждениях и оказание медицинской помощи им было более затратным по сравнению с сопоставимыми по основным антропометрическим характеристикам лицами без нарушений дыхания во сне [48, 49].

Таким образом, с учетом накопленных данных, можно прийти к выводу, что нарушения дыхания, связанные с обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, могут рассматриваться в качестве значимого фактора риска АГ, СН и нарушений сердечного ритма, цереброваскулярных и метаболических расстройств. Комплекс патофизиологических механизмов, связанных с СОАС, способен выступить в качестве пускового механизма формирования хронически повышенного АД, атеросклеротического поражения сосудов и аритмий у предрасположенных субъектов. Выявление пациентов, подверженных риску развития сердечно-сосудистых последствий СОАС, является важной научно-практической задачей. Все вышеизложенное обуславливает не только необходимость совершенствования методологии диагностики и лечения связанных со сном нарушений, но и включение методик с доказанной эффективностью (полисомнография, терапия положительным давлением в дыхательных путях) в стандарты медицинской помощи пациентам с АГ, ИБС, церебральным инсультом и сахарным диабетом 2 типа.

Литература

1. Rich J, Raviv A, Raviv N, et al. All-Cause Mortality and Obstructive Sleep Apnea Severity Revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 3: 583-7.
2. American Sleep Disorders Association. International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and coding manuals. Rochester, MN. American Sleep Disorders Association 2005.
3. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, et al. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev* 2013; 129: 333-52.
4. Federal Law of Russian Federation dated November 21, 2011 N 323-FZ "On the Fundamentals of of public health protection in the Russian Federation". Russian (Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации").
5. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, et al. Sleep apnea syndrome: can it induce hemodynamic changes? *West J Med* 1975; 123: 7-16.
6. Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1299-304.
7. Marin JM, Agustí A, Villar I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307: 2169-76.
8. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811-7.
9. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: An Update. *Hypertension* 2014; 63: 203-9.
10. Freet CS, Stoner JF, Tang X. Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittent hypoxia. *Auton Neurosci* 2013; 174: 8-14.
11. Capone C, Faraco G, Coleman C, et al. Endothelin 1-dependent neurovascular dysfunction in chronic intermittent hypoxia. *Hypertension* 2012; 60: 106-13.
12. Reichmuth KJ, Dopp JM, Barcsi SR, et al. Impaired vascular regulation in patients with obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1143-50.
13. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 587-96.
14. Lévy P, McNicholas WT. Sleep apnoea and hypertension: time for recommendations. *ERJ* 2013; 3: 505-6.
15. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological Research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012; 30: 633-46.
16. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: An Emerging Risk Factor for Atherosclerosis. *Chest* 2011; 140: 534-42.
17. Nakashima H, Henmi T, Minami K, et al. Obstructive sleep apnoea increases the incidence of morning peak of onset in acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2013; 2: 153-8.
18. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure. The Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010; 122: 352-60.
19. Kent BD, Garvey JF, Ryan S. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary computed tomographic angiography study. *ERJ* 2013; 5: 1263-70.
20. Kadohira T, Kobayashi Y, Iwata Y. Coronary Artery Endothelial Dysfunction Associated With Sleep Apnea. *Angiology* 2011; 5: 397-400.
21. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, et al. Evidence for activation of nuclear factor kB in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2006; 10: 189-93.
22. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270-8.
23. Testelmans D, Tamisier R, Barone-Rochette G, et al. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine* 2013; 62: 210-6.
24. Thunstrom E, Glantz H, Fu M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased inflammatory activity in non-obese patients with coronary artery disease; a cross sectional study. *Eur Heart J* 2013; 34: 5521.
25. von Känel R, Natarajan L, Ancoli-Israel S, et al. Day/night rhythm of hemostatic factors in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010; 33: 371-7.
26. Kasai T, Floras LS, Bradley TD. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Bidirectional Relationship. *Circulation* 2012; 126: 1495-510.
27. Konecny T, Brady PA, Orban M, et al. Interactions between sleep disordered breathing and atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1597-602.
28. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, et al. Effect of Sleep Apnea and Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Structure and Recurrence of Atrial Fibrillation. *JAHA* 2013; 2: e000421.
29. Lu Z, Nie L, He B, et al. Increase in vulnerability of atrial fibrillation in an acute intermittent hypoxia model: importance of autonomic imbalance. *Auton Neurosci* 2013; 177: 148-53.
30. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 251-7.
31. Simon R, Chirakalwasan N, Teerapraipruk B. Severity of Obstructive Sleep Apnea in Patients With and Without Cardiovascular-Related Diseases. *Respir Care* 2012; 57: 1476-82.
32. Gottlieb JD, Schwartz AR, Marshall J, et al. Hypoxia, Not the Frequency of Sleep Apnea, Induces Acute Hemodynamic Stress in Patients With Chronic Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009; 54: 1706-12.
33. Kim SH, Cho GY, Shin C, et al. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1663-8.
34. Jilek C, Krenn M, Sebah D, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 68-75.
35. Bonsignore MR, Bore AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 353-64.
36. Botros N, Concato J, Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009; 122: 1122-7.
37. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: Impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012; 35: 2384-9.
38. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, et al. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2010; 59: 2126-33.
39. Lam JC, Lam B, Yao TJ, et al. A randomized controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *ERJ* 2010; 1: 138-45.
40. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, et al. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 355-61.
41. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke: Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution, and Long-Term Clinical Outcome. *Stroke* 2006; 37: 967-72.
42. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea and Incident Stroke: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269-77.
43. Chan W, Coutts SB, Hanly P. Sleep Apnea in Patients with Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. Opportunity for Risk Reduction of Recurrent Stroke? *Stroke* 2010; 41: 2973-5.
44. Morgan BJ, Reichmuth KJ, Peppard PE, et al. Effects of Sleep-disordered Breathing on Cerebrovascular Regulation. A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 182: 1445-52.
45. Martinez-Garsia MA, Soler-Cataluna JJ, et al. Continuous Positive Airway Pressure Reduces Mortality in Patients with Ischemic Stroke and Obstructive Sleep Apnea. A 5-year Follow Up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36-41.
46. Tsigoulis G. Safety and Tolerability of Early Noninvasive Ventilatory Correction Using Bilevel Positive Airway Pressure in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2011; 42: 1030-4.
47. Ryan CM, Bayley M, Green R, et al. Influence of Continuous Positive Airway Pressure on Outcomes of Rehabilitation in Stroke Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Stroke* 2011; 42: 1062-7.
48. Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Tsai WH. Comorbidity and healthcare costs in patients with obstructive sleep apnoea. *Breathe* 2011; 8: 95-104.
49. Jennum P, Ibsen R, Kjellberg J. Social consequences of sleep disordered breathing on patients and their partners: a controlled national study. *ERJ* 2014; 1: 134-44.