

Sindrome dell'apnea ostruttiva notturna e malattie cardiovascolari

Maurizio Bentivoglio¹, Eva Bergamini¹, Marta Fabbri¹, Chiara Andreoli¹, Claudia Bartolini¹, Deborah Cosmi¹, Vincenzo Capasso¹, Paolo Bottini², Giuseppe Ambrosio¹

¹Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare, Università e Azienda Ospedaliera di Perugia,

²Ambulatorio Diagnosi e Cura dei Disturbi Respiratori nel Sonno, ASL Umbria, Ospedale di Umbertide (PG)

Key words:
Cardiovascular risk;
Continuous positive
airway pressure;
Obstructive sleep
apnea syndrome;
Sleep apnea.

Obstructive sleep apnea (OSA) syndrome is one of the most common respiratory disorders in humans. There is emerging evidence linking OSA to vascular disease, particularly hypertension. The underlying pathophysiological mechanisms that link OSA to cardiovascular diseases such as hypertension, congestive heart failure and atrial fibrillation are not entirely understood, although they certainly include mechanical events, increased sympathetic activity and oxidative stress. This review will examine the evidence and mechanisms linking OSA syndrome to cardiovascular disease.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (7): 472-481)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 5 dicembre
2007; accettato il 15
gennaio 2008.

Per la corrispondenza:

Prof. Giuseppe Ambrosio

Cardiologia
e Fisiopatologia
Cardiovascolare
Ospedale Silvestrini
Via S. Andrea delle Fratte
06156 Perugia
E-mail:
giuseppe.ambrosio@
ospedale.perugia.it

Da quando Gastaut et al.¹ in Francia e Jung e Kuhlo² in Germania nel 1965 studiarono le apnee ostruttive associandole per la prima volta a rilievi polisonnografici, molte nuove indagini hanno permesso di ampliare le conoscenze sull'argomento. Nel 1972 Lugaresi e Sadoul organizzarono in Italia il primo simposio internazionale sull'ipersonnia e respiro periodico durante il quale il gruppo di Lugaresi³ descrisse alcune alterazioni emodinamiche associate ai disturbi del respiro durante il sonno. A coniare i termini di "sindrome dell'apnea notturna" e "sindrome dell'apnea ostruttiva notturna" (OSAS) furono Guilleminault et al.⁴ nel 1976, per enfatizzare il fatto che questa sindrome si fosse presentata anche in soggetti normopeso e distinguerla quindi dalla ben nota sindrome di Pickwick.

L'apnea ostruttiva notturna (OSA) è una condizione clinica caratterizzata dal ricorrere, durante il sonno, di episodi ciclici di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree superiori per più di 10 s, con persistenza dei movimenti toraco-addominali. L'assenza o riduzione del flusso oro-nasale determina desaturazioni di ossigeno (almeno del 4 e 3% del valore basale, rispettivamente) (Tabella 1)⁵. Al termine degli eventi si verificano risvegli, definiti "arousal", elettroencefalografici (alterazione della micro- e macrostruttura del sonno) ed autonomici (attivazione del simpatico, temporaneo aumento della pressio-

ne arteriosa, tachicardia)⁶. Quando all'OSA si associa la sonnolenza diurna soggettiva, misurata con vari questionari, questa viene definita OSAS.

Diagnosi

Il sospetto clinico di OSA si impone quando vengono riferiti alcuni sintomi notturni (russamento abituale e persistente, pause respiratorie nel sonno riferite dal "bed-partner", risvegli con sensazione di soffocamento definiti "choking", sonno agitato con numerosi movimenti, poliuria) e diurni (sonnolenza, valutata con questionari *ad hoc*; cefalea; secchezza delle fauci e sensazione di sonno non riposante; astenia; modificazione del tono dell'umore in senso depressivo come disturbi della memoria, difficoltà di concentrazione, irritabilità, perdita di interessi; riduzione della libido; modificazioni delle abitudini di vita con compromissione della vita di relazione). All'esame obiettivo devono essere valutati alcuni segni predittivi di OSA, quali l'indice di massa corporea >29 kg/m², la circonferenza del collo >43 cm nei maschi e >41 cm nelle femmine, ed eventuali dismorfismi cranio-facciali o anomalie oro-faringee che determinano una riduzione di calibro delle prime vie aeree. Va considerata infine la presenza di malattie concomitanti come l'ipertensione

Tabella 1. Termini e definizioni⁵.

Termini	Definizioni
Apnea	Cessazione del flusso di aria per più di 10 s
Ipopnea	Riduzione a meno del 50% del flusso di aria, ma senza completa interruzione, di solito associata a riduzione della saturazione di ossiemoglobina
Indice apnea-ipopnea	Numero delle apnee e delle ipopnee per ora di sonno
Desaturazione di O ₂	Riduzione della saturazione di ossiemoglobina, come conseguenza di apnea o ipopnea
OSA	Almeno più di 5 apnee e/o ipopnee per ora di sonno

OSA = apnea ostruttiva notturna.

arteriosa, le malattie cardio- e cerebrovascolari, le aritmie cardiache e la broncopneumopatia cronica ostruttiva.

La diagnosi di OSA può tuttavia essere formulata solo dopo esame polisonnografico, che può essere effettuato in laboratorio, registrando i diversi parametri del sonno: l'elettroencefalogramma, i movimenti oculari, l'elettromiografia dei muscoli del mento, l'attività cardiaca (ECG in monoderivazione), i movimenti delle gambe e l'attività respiratoria, attraverso l'analisi del flusso aereo nasale e buccale, della meccanica toraco-addominale, del russamento e della saturazione di ossigeno. Il pattern respiratorio viene quindi valutato sulla base di criteri standard⁷ per valutare tipologia, frequenza e durata delle apnee e delle ipopnee. Possono essere utilizzate anche strumentazioni per registrazioni domiciliari, secondo le raccomandazioni delle società scientifiche nazionali ed internazionali⁷. L'OSA è classificata in base all'indice di apnea-ipopnea (AHI), che si ottiene sommando il numero delle apnee-ipopnee durante il sonno e dividendolo per le ore di sonno: un AHI <5 per ora è considerato normale, tra 5 e 15 indica OSA lieve, tra 15 e 30 OSA moderata, >30 OSA severa⁷ (Tabella 1).

Epidemiologia

Gli studi clinici che si sono occupati dell'epidemiologia dell'OSAS hanno portato a risultati variabili in rapporto a differenze nelle caratteristiche delle popolazioni esaminate, nelle metodologie di analisi, nelle strumentazioni e negli standard diagnostici utilizzati. Quando si utilizzano i criteri diagnostici già esposti per l'OSAS, emerge come tale disturbo sia più frequente nei soggetti di età compresa fra 40 e 65 anni, con una prevalenza del 4% nei maschi e del 2% nelle femmine, come rilevato tra gli altri da uno studio epi-

demilogico condotto nel Wisconsin nel 1993 su una popolazione di 602 soggetti, russatori, apparentemente sani^{8,9}. Con l'avanzare dell'età tende a ridursi la differenza fra i due sessi. Nelle donne dopo i 50 anni le percentuali subiscono un brusco incremento sino a raggiungere quelle maschili¹⁰. Tale condizione è anche dovuta al fatto che con la menopausa viene perduta l'azione di stimolo ad opera del progesterone sui centri del respiro, in associazione all'incremento relativo del testosterone che facilita la collassabilità del faringe¹¹. La presenza di OSAS nella popolazione anziana è ugualmente elevata, ma con un significato clinico probabilmente diverso rispetto a quello dell'adulto, poiché molti studi sembrerebbero indicare uno scarso impatto prognostico su morbilità e mortalità negli anziani. Inoltre la fisiologica perdita di elasticità del faringe, per un declino delle fibre muscolari, ne riduce la collassabilità e pertanto le desaturazioni di ossiemoglobina sono meno severe¹². L'OSA è stata riscontrata anche in età pediatrica, sebbene con dati di prevalenza molto incerti. Nella gran parte dei casi l'OSA in età pediatrica è comunque secondaria ad ipertrofia del tessuto linfatico delle vie aeree superiori (tonsille e adenoidi).

Cenni di fisiopatologia

L'OSA dipende dalla concomitanza di due fattori patologici, l'uno anatomico, caratterizzato da una riduzione del calibro delle vie aeree superiori, e l'altro funzionale, derivato da una ridotta attività dei muscoli dilatatori del faringe, in particolare del genioglossa. In un recente lavoro, soggetti diabetici obesi affetti da neuropatia autonoma, studiati come modello contemporaneo di alterazione anatomica e funzionale, presentavano tutti OSA, a differenza dei diabetici obesi senza neuropatia e dei controlli obesi non diabetici¹³.

In pratica, durante il sonno, quando vengono meno i meccanismi neuromuscolari riflessi che preservano la pervietà delle vie aeree superiori in veglia, l'area del lume faringeo, unico tratto "collassabile" delle vie aeree superiori, diviene sempre più piccola al decrescere della pressione trasmurale, ossia della differenza tra la pressione del lume faringeo e quella dei tessuti perifaringei. La pressione critica (pressione di chiusura) è quel valore di pressione trasmurale alla quale l'area della sezione faringea è uguale a zero¹⁴. L'ipossiemia e l'ipercapnia, che conseguono agli eventi ostruttivi, determinano un incremento dello sforzo respiratorio ed un risveglio, di pochi secondi, che ristabilisce la pervietà delle vie aeree superiori. Alla ripresa del sonno il ciclo si ripete, conducendo pertanto il soggetto ad alterazione dell'architettura del sonno e a ripetute sollecitazioni emodinamiche e neuroendocrine normalmente quiescenti durante il riposo notturno¹⁴.

tessuti ischemici si accompagna alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) con possibile induzione di danni cellulari^{29,30}. Si è ipotizzato che la sequenza ipossia/riossigenazione, in analogia all'ischemia/riperfusionazione, possa indurre produzione di radicali liberi dell'ossigeno. I ROS, a loro volta, ossidano una grande varietà di molecole, tra cui i lipidi, le proteine e il DNA, alterando le loro normali funzioni biologiche^{30,31}. L'ipossia intermittente inibisce, inoltre, il complesso attivo del trasporto mitocondriale di elettroni, suggerendo che la produzione di radicali liberi dell'ossigeno in corso di OSA possa derivare anche dai mitocondri²⁹.

Altra conseguenza dell'ipossia cronica intermittente è rappresentata dall'alterazione del metabolismo energetico: durante l'ipossia la produzione aerobica di ATP è ridotta, mentre sono aumentati i suoi prodotti di degradazione (ADP, AMP, ipoxantina e acido urico); in risposta a tale "crisi energetica", si ha una "upregulation" della glicolisi e l'attivazione della xantina-ossidasi^{32,33}. Durante il periodo di riossigenazione, la xantina-ossidasi utilizza l'ipoxantina e le molecole di ossigeno per produrre radicali liberi e ossidanti quali $l'O_2\cdot$, H_2O_2 . Inoltre, dopo un ciclo di ipossia/riossigenazione, vengono rilasciati dai tessuti danneggiati alcuni metalli di transizione, come ferro e rame, che reagiscono con i ROS già prodotti a formare $\cdot OH$ ³⁴⁻³⁷ (Figura 2). Conseguenza di questi eventi è l'ulteriore amplificazione della produzione di radicali liberi dell'ossigeno, che può giocare un ruolo determinante nello sviluppo della disfunzione endoteliale.

Un altro fronte di indagini che potrebbe contribuire a spiegare la patogenesi del danno vascolare e della disfunzione endoteliale in corso di OSA è lo studio del livello di ossido nitrico (NO) circolante, potente vasodilatatore di origine endoteliale. I possibili meccanismi di diminuzione dell'NO OSA-indotti possono essere:

- riduzione dell'ossigeno molecolare, che serve da substrato per la sintesi dell'NO;
- aumento degli inibitori dell'NO-sintasi;
- soppressione dell'espressione dell'NO-sintasi endoteliale³⁸.

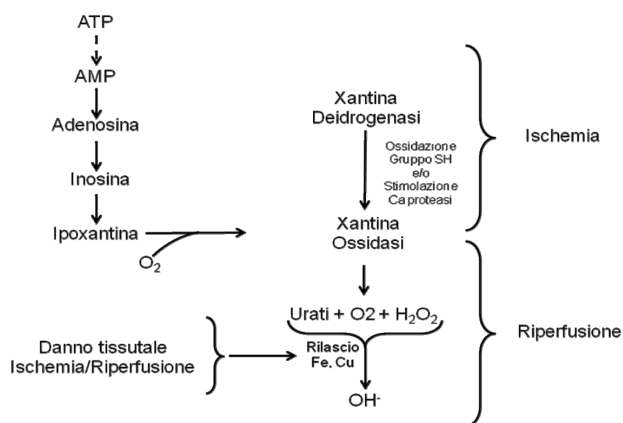


Figura 2. Meccanismo di danno tissutale su tessuto ipossico riossigenato.

Diversi studi, infatti, evidenziano come in corso di OSA il livello di NO sia diminuito; Schulz et al.³⁹, ad esempio, hanno osservato che nei pazienti con OSA i livelli ematici di NO, misurati con la chemoluminescenza, sono sensibilmente più bassi rispetto a quelli dei casi-controllo; inoltre due notti di terapia con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) aumentavano la concentrazione di NO.

Pertanto le complicanze cardiovascolari a lungo termine correlate all'OSA potrebbero essere influenzate anche dalla mancata regolazione di NO⁴⁰.

Apnea ostruttiva notturna e patologie specifiche

Iperensione

L'OSA è un fattore di rischio indipendente per l'ipertensione arteriosa sistemica e, a sua volta, l'ipertensione è una condizione di comorbidità frequente nell'apnea notturna^{27,40}. Circa il 30% dei pazienti con ipertensione arteriosa sistemica presenta apnea notturna, mentre il 50% dei pazienti con apnea notturna è affetto da ipertensione arteriosa sistemica⁴¹⁻⁴³. In uno studio prospettico di popolazione sull'associazione tra disordini respiratori durante il sonno ed ipertensione, Peppard et al.²⁷ hanno analizzato dati inerenti ai disturbi del respiro durante il sonno, la pressione arteriosa e l'indice di massa corporea in 709 partecipanti al Wisconsin Sleep Cohort Study. I soggetti sono stati sottoposti a polisonnografia a 18 canali e il rischio di sviluppare ipertensione in 4 anni di follow-up, corretto per altri fattori di rischio cardiovascolare, è stato di 1.42 per AHI da 0 a 4.9 (assenza di OSAS), 2.03 per AHI da 5 a 14.9 (OSAS lieve) e 2.89 per AHI >15 (OSAS moderata-severa).

Brooks et al.⁴⁴ hanno dimostrato sperimentalmente che l'esposizione di cani ad apnea ostruttiva durante il sonno per 1-3 mesi provoca un aumento cronico della pressione arteriosa sia durante la notte che durante il giorno, mentre l'esposizione a stimoli acustici durante il sonno, tali da provocare il risveglio, causava solo un incremento acuto della pressione, ma non ipertensione diurna. Questo risultato indica che il risveglio, da solo, non è sufficiente a determinare ipertensione arteriosa, mentre lo sono tutto l'insieme di fenomeni che si verificano in corso di OSA, con un ruolo chiave dell'ipossia intermittente e dell'attivazione del sistema nervoso simpatico. In diversi studi è stato osservato che nei pazienti OSA non si verifica la fisiologica riduzione della pressione arteriosa durante la notte (nota come pattern "dipping")^{45,46}. Lored et al.⁴⁷ hanno condotto uno studio in 44 pazienti con OSAS severa non trattata sottoposti a polisonnografia e monitoraggio pressorio nelle 24 h; la percentuale dei pazienti "non-dippers" è risultata dell'84.1%. Inoltre, Portaluppi et al.⁴⁸, in uno studio su 100 nuovi casi di soggetti ipertesi, hanno riscontrato la presenza di OSAS non diagnosticata nella mag-

gior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa a pattern "non-dipping", mentre nessuno dei pazienti ipertesi con pattern "dipping" risultava affetto da OSAS. Questo risultato implica che la condizione "non-dipping" potrebbe essere correlata con l'apnea notturna in molti casi di ipertensione essenziale. Questo è un dato di particolare interesse, stante il riconosciuto ruolo prognostico negativo conferito dalla condizione "non-dipper"^{48,49}.

Ipertrofia ventricolare sinistra

L'OSAS sembra associarsi all'ipertrofia ventricolare sinistra⁵⁰, le cui possibili cause includono l'aumentato postcarico nel ventricolo sinistro, l'ipossia intermittente e i ripetuti risvegli.

Noda et al.⁵¹ hanno condotto uno studio su 51 pazienti maschi adulti con OSAS dividendoli in due gruppi; nel gruppo 1 i soggetti con AHI <20 e nel gruppo 2 quelli con AHI ≥20. L'ipertrofia ventricolare sinistra, valutata con ecocardiografia bidimensionale, era presente nel 30,5% dei pazienti del gruppo 1 e nel 50% dei pazienti del gruppo 2. L'indice di massa ventricolare sinistra era di 141 g/m² nei pazienti con OSAS severa, mentre in quelli con OSAS moderata era di 118 g/m². L'indice di massa ventricolare sinistra è risultato significativamente correlato con l'AHI e con la durata e il numero delle desaturazioni di ossigeno, suggerendo quindi che la severità dell'OSAS è un importante determinante dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Recentemente uno studio di Dursunoglu et al.⁵² ha mostrato una correlazione positiva tra compromissione della performance miocardica e gravità dell'OSAS, oltre ad un aumento dell'indice di massa ventricolare sinistra proporzionale alla gravità dell'OSAS.

Hedner et al.^{50,53} hanno riscontrato come i cambiamenti strutturali del ventricolo sinistro non siano unicamente correlati all'ipertensione, dal momento che l'indice di massa ventricolare sinistra era comunque del 15% più alto nei pazienti OSAS normotesi rispetto ai casi-controllo senza OSAS.

Questo dato non deve sorprendere, in quanto l'ipertrofia ventricolare sinistra è in realtà un indicatore del grado di esposizione e di suscettibilità individuale a vari fattori, dei quali l'ipertensione è tra i più importanti, ma non l'unico⁵⁴. Pertanto, anche se l'esatto significato fisiopatologico della correlazione tra apnea notturna ed ipertrofia ventricolare sinistra non è a tutt'oggi completamente chiarito, può essere considerato comunque il risultato dell'interazione di più fattori che si verificano in corso di OSAS^{55,56}.

Aritmie

In una rassegna Guillemineault e Abad⁵⁷ hanno riportato la presenza di aritmie cardiache durante il sonno nel 39% di 400 soggetti OSA. Circa la metà di queste aritmie era costituita da arresti sinusali variabili da 2,5 a 3 s e da blocchi atrioventricolari di secondo grado. Mehra et al.⁵⁸ hanno rilevato che la presenza di aritmie com-

plesse è da 2 a 4 volte più frequente in soggetti affetti da disturbi respiratori nel sonno, anche dopo analisi multivariata per eliminare altri fattori di rischio. Gami et al.⁵⁹ hanno rilevato che il rischio di morte improvvisa durante il sonno (tra mezzanotte e le sei del mattino) per cause cardiache nei soggetti OSA (n = 78) è significativamente più alto rispetto ai soggetti non affetti da OSA (n = 34). Tra i meccanismi fisiopatologici responsabili di tale evidenza gli autori riportano anomalie elettrofisiologiche e dell'innervazione autonoma cardiaca (variabilità della frequenza cardiaca⁶⁰, intervallo QT⁶¹, ridotta attività del baroriflesso⁶² e alterazione della chemiosensibilità⁶³) tali da condurre ad aritmie, anche fatali.

Scompenso cardiaco

Nello Sleep Heart Health Study¹⁵ la presenza di OSAS conferiva un aumento del rischio relativo di sviluppare scompenso cardiaco di 2,38, indipendentemente da altri fattori di rischio noti. Secondo due studi condotti su 450⁶⁴ ed 81⁶⁵ pazienti con scompenso cardiaco sottoposti a polisinnografia, la presenza di OSAS è stata riscontrata nel 37% e nell'11% dei soggetti rispettivamente, con una prevalenza maggiore negli uomini (38%) che nelle donne (31%). Questa prevalenza superava di circa il 5-10% la prevalenza di OSAS nella popolazione adulta sana.

La presenza di OSAS espone il ventricolo sinistro a numerosi fattori che possono comprometterne la funzione con possibile effetto avverso cumulativo sulla struttura e sulla funzione diastolica e sistolica del ventricolo stesso (Figure 3 e 4)^{45,66,67}.

Il meccanismo più ovvio attraverso il quale l'OSAS può portare allo sviluppo o alla progressione dello scompenso cardiaco non è la sola ipertensione arteriosa sistemica, ma anche l'aumentata incidenza di eventi ischemici, la ridotta contrattilità dovuta all'ipossia, il

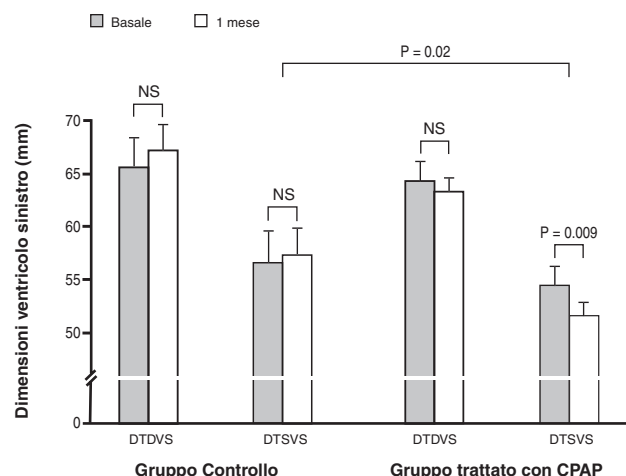


Figura 3. Media delle modificazioni delle dimensioni del ventricolo sinistro nello studio di Kaneko et al.⁶⁶. CPAP = pressione positiva continua delle vie aeree; DTDVS = dimensioni del ventricolo sinistro in tele-diastole; DTSVS = dimensioni del ventricolo sinistro in telesistole.

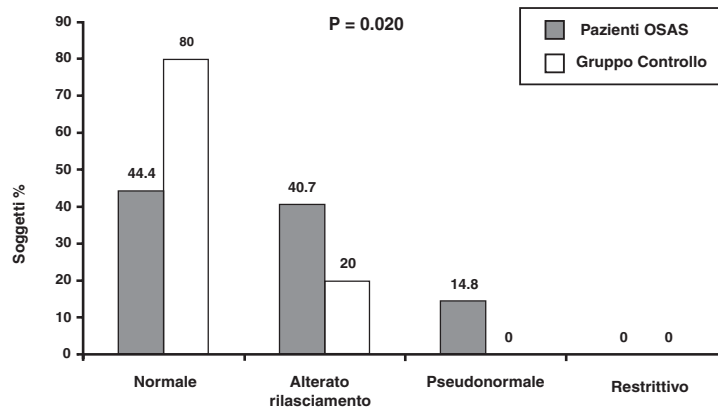


Figura 4. Pattern di riempimento ventricolare in pazienti con sindrome dell'apnea ostruttiva notturna (OSAS) e nel gruppo controllo nello studio di Arias et al.⁶⁷.

danno dei miociti dovuto all'aumento della stimolazione catecolaminergica, le variazioni emodinamiche, con ripercussione sul lavoro cardiaco, indotte dalla ricorrente negativizzazione della pressione intratoracica per l'eccessivo sforzo respiratorio.

Fibrillazione atriale

L'OSAS è associata a molteplici meccanismi fisiopatologici che possono essere implicati direttamente o indirettamente nella patogenesi della fibrillazione atriale. Moos et al.⁶⁸ hanno riscontrato una correlazione diretta tra incidenza di fibrillazione atriale e indice di desaturazione di ossigeno; Kanagala et al.⁶⁹ hanno dimostrato un'alta percentuale di ricorrenza di fibrillazione atriale dopo cardioversione elettrica in pazienti con OSA non trattata, direttamente correlata con l'intensità e la durata della desaturazione notturna di ossigeno. Tuttavia solo molto recentemente è stato evidenziato il ruolo dell'OSA quale possibile fattore di rischio per lo sviluppo di fibrillazione atriale, in uno studio retrospettivo condotto da Gami et al.⁷⁰ nel 2007, che ha mostrato una stretta correlazione tra OSA e fibrillazione atriale. In questo studio sono stati osservati pazienti con OSA diagnosticata mediante polisonnografia, senza fibrillazione atriale in atto o pregressa, e seguiti in un follow-up di circa 5 anni. Lo studio ha evidenziato che negli individui con meno di 65 anni la presenza di OSA è predittiva nei confronti dell'incidenza di fibrillazione atriale.

Molti studi hanno descritto l'associazione tra OSA e disfunzione diastolica (Figura 4) e proprio questa può essere legata all'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro, aspetto fortemente predittivo di fibrillazione atriale^{71,72}. Le dimensioni dell'atrio sinistro possono aumentare nei pazienti affetti da OSA anche per il ripetuto stiramento della parete atriale che si genera per le inspirazioni contro le vie aeree ostruite, caratteristico dell'apnea ostruttiva. Queste inspirazioni forzate generano infatti ampie fluttuazioni della pressione intratoracica, con conseguente aumento della pressione cardiaca trasmurale, da cui deriva un incremento dello stress di parete (Figura 5)⁷³⁻⁷⁵. Quindi i meccanismi attraverso

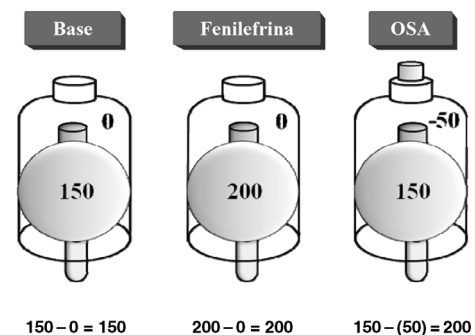


Figura 5. Effetto della sindrome dell'apnea ostruttiva notturna (OSA) sulla pressione trasmurale del ventricolo sinistro⁷⁵. Una sfera elastica in un contenitore di vetro fornisce un esempio pratico per spiegare l'impatto della sindrome dell'OSA sulla pressione sistolica trasmurale del ventricolo sinistro (pressione sistolica del ventricolo sinistro meno pressione intratoracica). Se in condizioni basali la pressione sistolica del ventricolo sinistro è pari a 150 mmHg e la pressione intratoracica a 0 mmHg, allora la pressione trasmurale del ventricolo sinistro in sistole è 150 mmHg. Dopo infusione di un vasocostrittore periferico come la fenilefrina la pressione sistolica del ventricolo sinistro aumenta di 50 mmHg e la pressione sistolica trasmurale a 200 mmHg. Nei pazienti affetti da OSA si genera una pressione intratoracica negativa nel tentativo di mantenere la ventilazione durante il collasso del faringe in inspirazione. Per esempio, se la pressione intratoracica è pari a 50 mmHg la pressione trasmurale in sistole sarà pari a quella ottenuta dopo infusione di fenilefrina (200 mmHg).

so cui l'OSA incrementa il rischio di fibrillazione atriale possono includere la disfunzione diastolica e l'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro, ma certamente non sono le uniche alterazioni che possono rendersi responsabili di tale associazione. In effetti, le oscillazioni di pressione cardiaca trasmurale, attraverso lo stiramento della parete atriale, possono attivare i canali ionici soprattutto nelle zone anatomicamente più sensibili, come l'ostio delle vene polmonari, implicato notoriamente nell'insorgenza della fibrillazione atriale.

Un altro potenziale meccanismo è l'alterata regolazione del sistema autonomo che ricorre nell'OSAS⁷⁶. Il brusco aumento dell'attività simpatica durante le apnee può portare all'attivazione dei canali ionici atriali catecolamine-sensibili, determinando così scariche focali che possono iniziare una fibrillazione atriale. L'OSA è, inoltre, associata ad aumento dell'infiammazione siste-

mica⁷⁷, che può contribuire ad incrementare il rischio di fibrillazione atriale. Va infine considerato che l'OSA è strettamente correlata all'obesità, fattore di rischio accertato per fibrillazione atriale, anche se dallo studio di Gami et al.⁷⁰ è emerso chiaramente come l'associazione tra fibrillazione atriale e OSA sia indipendente da ipertensione, insufficienza cardiaca e indice di massa corporea.

Trattamento dell'apnea ostruttiva notturna

Viste le correlazioni tra OSA e malattie cardiovascolari, appare chiaro come il trattamento di tale sindrome possa essere importante. Le indicazioni riguardo al tipo di terapia dipendono in modo particolare dalla severità del disturbo respiratorio, valutata sull'AHI e sulla gravità dei sintomi.

Nei pazienti con OSA lieve e moderata, in assenza di sonnolenza diurna soggettiva, il trattamento che potrebbe essere impiegato per primo è quello conservativo, costituito da una serie di misure comportamentali quali il mantenimento del decubito laterale durante il sonno, l'abolizione dell'uso di alcool e farmaci sedativi e, soprattutto, la perdita di peso⁷⁸. Alcuni studi hanno infatti mostrato che la frequenza di apnee e ipopnee è maggiore in posizione supina mentre l'assunzione di alcolici e di benzodiazepine a lunga emivita prolungano la durata degli eventi⁷⁹; infine uno studio osservazionale ha dimostrato che una perdita di peso di 10 kg comporta una riduzione dell'AHI da 55 a 29⁸⁰.

Il trattamento di prima scelta in corso di OSA è, comunque, rappresentato dall'applicazione durante il sonno di ventilazione non invasiva a CPAP^{81,82}. La CPAP, attraverso una maschera nasale od oro-nasale, invia aria ambiente a pressione costante nelle vie aeree superiori, impedendone il collasso ed inducendone la pervietà durante l'espiazione e l'inspirazione⁸³. Poiché la pressione del ventilatore necessaria a determinare la normalizzazione della saturazione di ossigeno, la scomparsa del russamento, degli eventi e dello sforzo respiratorio in ogni posizione di decubito e in tutti gli stadi del sonno varia individualmente, questa deve essere valutata attraverso uno studio di titolazione, ossia di una polisonnografia con contemporanea applicazione della CPAP^{84,85}.

Circa gli effetti della terapia con CPAP sulle varie patologie cardiache associate a OSA, uno studio condotto da Becker et al.⁸⁶ ha mostrato un decremento della pressione arteriosa media di 9.9 mmHg dopo 65 giorni di trattamento con CPAP in soggetti ipertesi affetti da OSA; i valori di pressione sistolica e diastolica sono diminuiti di 8.1-11.4 mmHg sia durante il giorno che durante la notte; l'incremento dell'attività simpatica, causato dal ripetersi delle apnee e dei risvegli durante il sonno è ritenuto il meccanismo chiave nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa nei pazienti con OSAS⁸⁶. Il trattamento con CPAP attenua questo incremento dell'attività simpatica²². Numerosi altri studi hanno confer-

mato il beneficio della CPAP nell'ipertensione, anche se i risultati assoluti di riduzione pressoria sono modesti⁸⁷. Un recente lavoro ha evidenziato come il beneficio sui valori pressori sia maggiore in soggetti con OSA severo quando l'utilizzo giornaliero sia almeno di 5.3 h⁸⁸.

Negli ultimi anni molti autori hanno studiato gli effetti del trattamento dell'OSAS con CPAP in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Arias et al.⁶⁷ hanno pubblicato nel 2005 uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco su 27 pazienti con OSAS appena diagnosticata senza fattori che potevano compromettere la funzione diastolica ventricolare sinistra, confrontati con un gruppo di 15 soggetti sani. Scopo dello studio era determinare il ruolo dell'OSAS come fattore di rischio indipendente nello sviluppo di disfunzione diastolica. I risultati di questo studio hanno dimostrato che l'OSAS risulta avere un effetto indipendente sulla disfunzione diastolica ventricolare e che la terapia cronica con CPAP potrebbe evitare la progressione di tale disfunzione⁶⁷. In pazienti con scompenso cardiaco in terapia medica, il trattamento aggiuntivo con CPAP riduceva la pressione arteriosa sistolica diurna e migliorava la funzione sistolica ventricolare sinistra (Figura 3)⁶⁶. In 8 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica ed OSAS il trattamento con CPAP per 1 mese portava ad un notevole miglioramento della frazione di eiezione (dal 37 al 49%)⁸⁹. In uno studio prospettico su 164 soggetti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione <45%, l'OSA non trattata è risultata associata ad un significativo aumento della mortalità indipendentemente da altri fattori. Nello stesso studio nessuno dei 14 soggetti trattati con CPAP è deceduto nel periodo di follow-up (2.9 ± 2.2 anni)⁹⁰.

Il trattamento con CPAP riduce anche la frequenza cardiaca, probabilmente aumentando il tono vagale e riducendo l'attivazione delle terminazioni nervose simpatiche⁹¹. A questo riguardo, in pazienti OSAS senza insufficienza cardiaca, Somers et al.⁹² hanno documentato un decremento della scarica simpatica ai muscoli quando durante il sonno viene applicata la CPAP; questa osservazione suggerisce che il trattamento con CPAP possa aumentare l'attività parasimpatica, probabilmente incrementando il volume polmonare e stimolando così i recettori polmonari che, di riflesso, aumentano il tono vagale⁹³. Il principale beneficio clinico di questa riduzione della frequenza cardiaca è rappresentato da un rapporto apporto/consumo di ossigeno vantaggioso per il miocardio durante l'applicazione di CPAP.

Si è già visto come i pazienti affetti da OSAS non trattata abbiano un rischio più alto di fibrillazione atriale ricorrente dopo cardioversione elettrica rispetto ai soggetti senza apnea notturna; un appropriato trattamento con CPAP è associato ad una significativa riduzione della ricorrenza di tale aritmia. La percentuale di fibrillazione atriale a 12 mesi dalla cardioversione in 27 pazienti con OSAS non trattati o non appropriatamente trattati era dell'82%, contro il 42% dei pazienti trattati e il 53% nel gruppo controllo⁶⁹. In assenza di malattia

cardiaca, la terapia dell'OSA si accompagna a scomparsa di tutte le aritmie ad essa secondarie.

Infine il trattamento con CPAP riduce l'arteriosclerosi, non modificando i livelli sierici di lipidi, ma riducendo i marker infiammatori di patologia vascolare e l'attivazione simpatica⁹⁴.

I vantaggi che si possono ottenere dalla terapia con CPAP sono, quindi, piuttosto evidenti anche se in alcuni pazienti c'è difficoltà ad accettarla come trattamento a lungo termine, dal momento che l'applicazione della maschera durante il sonno può risultare fastidiosa. Inoltre, per evidenti motivi etici, è pressoché impossibile effettuare studi clinici randomizzati con CPAP vs placebo.

Anche se rappresenta la terapia elettiva, la CPAP non è comunque l'unico trattamento possibile in corso di OSAS; in effetti, soprattutto nelle forme posturali con ostruzione oro-faringea, può essere molto utile l'applicazione di protesi orali che riposizionano la mandibola e la lingua, modificando così lo spazio aereo retropalatinale e retrolinguale⁹⁵. La loro efficacia è sicuramente ridotta rispetto alla CPAP e pertanto l'applicazione di protesi orali è indicata nelle forme lievi di OSA o in caso di totale diniego all'utilizzo della CPAP. Ancora, nei pazienti OSA che non trovano beneficio o non tollerano il trattamento con CPAP, si può eseguire la terapia chirurgica che comprende interventi che vanno dall'utilizzo di radiofrequenze per ridurre i tessuti ipertrofici delle prime vie aeree, all'uvulopalatofaringoplastica, alla sospensione ioidea, fino all'osteotomia bimascellare e bimaxillare con avanzamento dello scheletro facciale⁹⁵. Tali interventi chirurgici, alcuni di particolare complessità, effettuabili anche in più tempi, trovano la loro indicazione esclusivamente in soggetti selezionati.

Conclusioni

Appare ormai chiaro che l'OSA è una vera e propria condizione patologica e non più una "curiosità" fisiologica o un fastidioso disturbo del sonno. L'impatto immediato di questa condizione può sembrare modesto da un punto di vista emodinamico ma, come recentemente sottolineato da Floras e Bradley⁷⁵, c'è molto di più nell'OSAS che un aumento di pressione di qualche millimetro di mercurio, giacché le sue conseguenze negative persistono a lungo, anche dopo il risveglio, e tendono a cronicizzare. Il suo riconoscimento va perseguito attentamente specialmente in quelle condizioni (ipertensione, scompenso) in cui si ritenga che vi sia una insoddisfacente risposta ad interventi terapeutici per altro verso efficaci.

Riassunto

La sindrome dell'apnea ostruttiva notturna (OSA) è uno dei disturbi respiratori più frequenti nella popolazione e risulta sempre più chiara la relazione tra essa e malattie cardiovascolari, prima tra tutte l'ipertensione. I meccanismi fisiopatologici che legano l'OSA alle malattie cardiovascolari quali ipertensione, scom-

penso cardiaco congestizio e fibrillazione atriale non sono stati ancora completamente chiariti ma includono certamente fattori meccanici, iperattività neurale simpatica e stress ossidativo. Questa rassegna prende in esame i meccanismi e le evidenze che mettono in relazione l'OSA con le malattie cardiovascolari.

Parole chiave: Apnea notturna; Pressione positiva continua delle vie aeree; Rischio cardiovascolare; Sindrome dell'apnea ostruttiva notturna.

Bibliografia

1. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodic manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 1965; 112: 568-79.
2. Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* 1965; 18: 140-59.
3. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Cirignotta F, Ambrosetto G, Baturic P. Hypersomnia with periodic breathing: periodic apneas and alveolar hypoventilation during sleep. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1972; 8: 1103-13.
4. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465-84.
5. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1671-8.
6. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-8.
7. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
8. Partinen M, Hublin CH. Epidemiology of sleep disorders. In: Klinger MH, Roth TH, Dement W, eds. Principles and practice of sleep medicine. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000: 558-79.
9. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
10. Redline S. Epidemiology of sleep-disordered breathing. *Semin Respir Crit Care Med* 1998; 19: 113-22.
11. Dexter DD, Dobre EJ. Obstructive sleep apnea due to endogenous testosterone production in a woman. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 246-8.
12. Kripke DF, Ancoli-Israel S. Epidemiology of sleep apnoea among the aged: is sleep apnoea a fatal disorder? In: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. Sleep/wake disorder: natural, history, epidemiology and long-term evolution. New York, NY: Raven Press, 1983: 137-42.
13. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration*, in press.
14. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 159-63.
15. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
16. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-82.
17. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-4.

18. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-7.
19. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res* 2001; 2: 315-9.
20. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2095-100.
21. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypocapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2101-6.
22. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-904.
23. Guilleminault C, Motta J, Mihm F, Melvin K. Obstructive sleep apnea and cardiac index. *Chest* 1986; 89: 331-4.
24. Katzenberg C, Olajos M, Morkin E, Goldman S. Effects of changes in airway pressure on the left ventricle and left atrium of dogs. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 853-62.
25. Buda AJ, Pinsky MR, Ingles NB Jr, Daughters GT 2nd, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301: 453-9.
26. Chaudhary BA, Ferguson DS, Speir WA Jr. Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome. *Chest* 1982; 82: 122-4.
27. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
28. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 1683-92.
29. Ambrosio G, Zweier JL, Duilio C, et al. Evidence that mitochondrial respiration is a source of potentially toxic oxygen free radicals in intact rabbit hearts subjected to ischemia and reflow. *J Biol Chem* 1993; 268: 18532-41.
30. Ambrosio G, Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 1999; 138 (2 Pt 2): S69-S75.
31. Ambrosio G, Flaherty JT, Duilio C, et al. Oxygen radicals generated at reflow induce peroxidation of membrane lipids in reperfused hearts. *J Clin Invest* 1991; 87: 2056-66.
32. Terada LS, Guidot DM, Leff JA, et al. Hypoxia injures endothelial cells by increasing endogenous xanthine oxidase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3362-6.
33. Ambrosio G, Zweier JL, Flaherty JT. The relationship between oxygen radical generation and impairment of myocardial energy metabolism following post-ischemic reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23: 1359-74.
34. Ambrosio G, Zweier JL, Jacobus WE, Weisfeldt ML, Flaherty JT. Improvement of postischemic myocardial function and metabolism induced by administration of deferoxamine at the time of reflow: the role of iron in the pathogenesis of reperfusion injury. *Circulation* 1987; 76: 906-15.
35. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16 (8 Suppl): S15-S22.
36. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
37. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312: 159-63.
38. Schulz R, Seeger W, Grimminger F. Serum nitrite/nitrate levels in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10 Pt 1): 1997-8.
39. 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.
40. Haight JS, Djupesland PG. Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Breath* 2003; 7: 53-62.
41. Dart RA, Gregoire JR, Gutterman DD, Woolf SH. The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing. *Chest* 2003; 123: 244-60.
42. Baldwin DR, Kolbe J, Troy K, et al. Comparative clinical and physiological features of Maori, Pacific Islanders and Europeans with sleep related breathing disorders. *Respirology* 1998; 3: 253-60.
43. Somers V, Fletcher E. Mechanisms of hypertension in obstructive sleep apnea. In: Pack A, ed. *Sleep apnea: pathogenesis, diagnosis and treatment*. New York, NY: Marcel Dekker, 2002: 353-76.
44. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106-9.
45. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-65.
46. Hoffstein V, Mateika J. Evening-to-morning blood pressure variations in snoring patients with and without obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 379-84.
47. Lored JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2001; 14 (9 Pt 1): 887-92.
48. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1227-33.
49. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-36.
50. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1990; 8: 941-6.
51. Noda A, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1538-44.
52. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrenkul H, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005; 26: 283-8.
53. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl* 1988; 6: S529-S531.
54. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as a predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001; 104: 2039-44.
55. Morgan HE, Baker KM. Cardiac hypertrophy: mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation* 1991; 83: 13-25.
56. Frohlich ED. The heart in hypertension: a 1991 overview. *Hypertension* 1991; 18 (5 Suppl): III62-III68.
57. Guilleminault C, Abad VC. Obstructive sleep apnea syndromes. *Med Clin North Am* 2004; 88: 611-30.
58. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al, for the Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-6.
59. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-14.
60. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071-7.

61. Gillis AM, Stoohs R, Guilleminault C. Changes in the QT interval during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991; 14: 346-50.
62. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1490-6.
63. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183-9.
64. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-6.
65. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-9.
66. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-41.
67. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112: 375-83.
68. Moos T, Gullsbj S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475-8.
69. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-94.
70. 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.
71. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218-23.
72. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed non-valvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1636-44.
73. Hall MJ, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Magnitude and time course of hemodynamic responses to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1476-84.
74. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2269-75.
75. Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension* 2007; 50: 289-91.
76. Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 669-77.
77. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
78. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest* 1997; 112: 629-39.
79. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 1981; 71: 240-5.
80. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103 (6 Pt 1): 850-5.
81. Farre R, Hernandez L, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnoea. *Lancet* 1999; 353: 1154.
82. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 1999; 353: 2100-5.
83. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2007; 356: 1751-8.
84. Meurice JC, Marc I, Series F. Efficacy of auto-CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 794-8.
85. D'Ortho MP, Grillier-Lanoir V, Levy P, et al. Constant vs automatic continuous positive airway pressure therapy: home evaluation. *Chest* 2000; 118: 1010-7.
86. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68-73.
87. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-23.
88. Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, Grilo-Reina A, Lima-Alvarez J, Benitez MA, Almeida-Gonzalez C. Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 1847-52.
89. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991; 338: 1480-4.
90. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-31.
91. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 1725-31.
92. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-7.
93. Butler GC, Naughton MT, Rahman MA, Bradley TD, Floras JS. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 672-9.
94. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. 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.
95. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002; 347: 498-504.