

Άρθρο Σύνταξης

Αποφρακτική Άπνοια στον Ύπνο: Μια Αναδυόμενη Κλινική Πρόκληση

ΚΩΣΤΑΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ, ΚΩΣΤΑΣ ΘΩΜΟΠΟΥΛΟΣ, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:
**Υπνική άπνοια,
 υπέρταση.**

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Κώστας Τσιούφης

Αγίας Μαρίνας 43
 151 27 Μελίσσια,
 Ελλάδα
 e-mail:
tsioufis@hippocratio.gr

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (ΑΑΥ) έχει τη σημαντικότερη θέση μεταξύ των αιτίων της δευτερογενούς υπέρτασης¹ και συναντάται σε αρκετές περιπτώσεις ανθεκτικής υπέρτασης.² Παρά το υψηλό ποσοστό της ΑΑΥ στους υπέρτασιους, το ιστορικό των συνηθειών ύπνου παραλείπεται στη συνήθη τακτική αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ). Η διάγνωση της ΑΑΥ στους υπέρτασιους δεν οδηγεί μόνο στην κατάλληλη θεραπευτική επιλογή για τον έλεγχο των επιθυμητών επιπέδων αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) αλλά επιπρόσθετα καθορίζει μια ομάδα ατόμων υψηλού κινδύνου πέραν των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου.^{3,4} Πράγματι σύμφωνα με παρατηρήσεις και πειραματικά δεδομένα φαίνεται ότι η ΑΑΥ επεκτείνει τα όρια του καρδιο-μεταβολικού κινδύνου βάσει των ανεξάρτητων σχέσεών της με την ΑΥ, τη στεφανιαία νόσο, το εγκεφαλικό επεισόδιο, και την καρδιακή ανεπάρκεια ενώ η παχυσαρκία και οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης αντιπροσωπεύουν ένα διπλό ανεπιθύμητο δίπτυχο που συνοδεύει πολύ συχνά την ΑΑΥ.⁵

Παράγοντες κινδύνου υπέρτασης και αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου: Ένα ενιαίο ανεπιθύμητο υπόστρωμα;

Η παχυσαρκία αναγνωρίζεται ως κοινός παράγοντας μεταξύ ΑΑΥ και ΑΥ. Η υπέρταση είναι μια σύνθετη νόσος με ένα μωσαϊκό

αιτιολογικών αλληλεπιδράσεων όπως η ηλικία, το φύλο, η διατροφή, το περιβάλλον, το άγχος, η παχυσαρκία και οι γενετικοί παράγοντες. Αντίστοιχα η επίπτωση της ΑΑΥ αυξάνεται με την ηλικία και την αύξηση του κοιλιακού λίπους ενώ το ανδρικό φύλο, η οικογενής και η γενετική προδιάθεση είναι συχνές στην εκδήλωση ΑΑΥ. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για ΑΑΥ και ΑΥ είναι το κάπνισμα, η κατανάλωση οινοπνεύματος, ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ενώ η εγκυμοσύνη μπορεί να συνοδεύεται είτε με ΑΑΥ ή με ΑΥ.⁶

Η ΑΥ εμφανίζεται στο ένα τρίτο των ατόμων μέσης ηλικίας και η ΑΑΥ στο 25% των μεσήλικων ανδρών και στο 10% των μεσήλικων γυναικών. Άλλα κοινά χαρακτηριστικά της ΑΑΥ και της ΑΥ πέραν της παχυσαρκίας και του ανδρικού φύλου είναι ότι και οι δύο οντότητες συχνά υποδιαγιγνώσκονται και συνοδεύονται από αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Αν και η ΑΥ και η ΑΑΥ είναι συχνές στον γενικό πληθυσμό, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα ποσοστά θνησιμότητας υπερέχουν όταν αυτές οι δύο καταστάσεις συνυπάρχουν από τις περιπτώσεις που συναντώνται μεμονωμένα. Αυτές οι παρατηρήσεις βασίζόμενες σε δεδομένα μελετών διαστρωμάτωσης έχουν μεγαλύτερη αξία από τα δεδομένα προοπτικών μελετών καταδεικνύοντας τη σημασία της ΑΑΥ ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΑΥ σε χρονικό διάστη-

μα 4 ετών.⁷ Άλλες μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η επιτυχής θεραπεία της ΑΑΥ σε υπερτασικούς συνοδεύτηκε με σημαντική μείωση όχι μόνο της νυκτερινής αλλά και της πρωινής ΑΠ.

Επίδραση του ύπνου στην αρτηριακή πίεση: Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις του διακοπόμενου ύπνου

Η ΑΠ είναι μάλλον χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του ύπνου με εξαίρεση την αφύπνιση, ενώ το φαινόμενο της πτώσης της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου (dipping status) (η μείωση της συστολικής και της διαστολικής συνιστώσας τουλάχιστον κατά 10%) καθορίζεται κυρίως από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.⁸ Η αυξημένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού σε συνδυασμό με την αυξημένη απόσυρση του συμπαθητικού κατά τη διάρκεια του ύπνου εκτός της φάσης REM (Rapid Eye Movement), έχει σαν αποτέλεσμα την πτώση των επιπέδων της ΑΠ, της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής παροχής και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Αντίθετα κατά τη διάρκεια του ύπνου REM σημειώνεται μια παροδική αύξηση της δράσης του συμπαθητικού και οι αιμοδυναμικές παράμετροι μεταβάλλονται.⁹ Η διάρκεια του ύπνου REM περιορίζεται στην ΑΑΥ και παρά τη μυϊκή ατονία, η άπνοια είναι πιο έκδηλη με επακόλουθο οι ανώτεροι αεραγωγοί να είναι επιρρεπείς σε σύγκλειση σ' αυτή τη διάρκεια του ύπνου σε σχέση με την περίοδο του μη-REM ύπνου. Κατά τη διάρκεια του ύπνου χαμηλού βάθους η αρχιτεκτονική του ύπνου διαταράσσεται λόγω των επαναλαμβανόμενων αφυπνίσεων, καθώς η ΑΑΥ μιμείται μια ιδιαίτερη κατάσταση «ημιεγρήγορσης» μαρτυρώντας τόσο την υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και την κακή ποιότητα ζωής. Σύμφωνα με τα παραπάνω το γεγονός της μη πτώσης της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου στην ΑΑΥ δεν εκπλήσσει,¹⁰ ενώ παράλληλα συνυπάρχει απώλεια ύπνου.

Παρά το ότι οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις των ασθενών που δεν μειώνουν την ΑΠ τη νύχτα (non-dippers)¹¹ έχουν μελετηθεί εκτενώς καταδεικνύοντας τον αυξημένο κίνδυνο του εγκεφαλικού επεισοδίου, της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης και της καρδιακής ανεπάρκειας, οι επιπτώσεις στους ασθενείς με ΑΑΥ λόγω της διαταραχής του ύπνου δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς. Εν τούτοις, η National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I)¹² έδειξε ότι σε παρακολούθηση 10 ετών τα άτομα μέσης ηλικίας που ανέφεραν ότι κοιμόντουσαν λιγότερο από 7 ώρες καθημερινά παρουσίαζαν υψηλότερο δείκτη μάζας - σώματος και αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας συγκρινό-

μενα σε με αντίστοιχα άτομα που κοιμόντουσαν πάνω από 7 ώρες την ημέρα. Ενώ είναι ευρέως γνωστό ότι η παχυσαρκία ευθύνεται σημαντικά για την πρόκληση ΑΥ, υπάρχουν πειραματικά δεδομένα και παρατηρήσεις που δείχνουν ότι το βάθος του ύπνου είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΑΥ, μια υπόθεση που έχει ισχυρό βιολογικό υπόβαθρο. Το αυξανόμενο φορτίο ΑΠ και η επίδραση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος γίνεται εντονότερη καθώς επιμηκύνεται η αφύπνιση, ενώ διακόπτεται τόσο η προστατευτική μείωση της ΑΠ όσο και η απόρριψη του συμπαθητικού συστήματος.¹³ Τα δεδομένα της NHANES έδειξαν ότι η επίπτωση της ΑΥ ήταν αυξημένη στα δέκα χρόνια παρακολούθησης στα άτομα που κοιμόντουσαν καθημερινά λιγότερο από 5 ώρες ενώ η μελέτη Sleep Heart Health Study (SHHS) ενίσχυε αυτά τα δεδομένα υποστηρίζοντας ότι η υπέρταση σχετιζόταν με τα άτομα που κοιμόντουσαν λιγότερο από 6 ώρες την ημέρα.¹⁵

Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις των ευάλωτων αεραγωγών

Οι επαναλαμβανόμενες αποφοράξεις των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου και η επακόλουθη παροξυσμική νυκτερινή υποξυγοναιμία και υπερκαπνία προκαλούν μια ποικιλία νευρικών, ορμονικών και μοριακών αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα οι άπνοιες συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της αρτηριακής ενδοθωρακικής πίεσης και τελικά οδηγούν στην αφύπνιση.

Η υποξία που σχετίζεται με την υπερδιέγερση του συμπαθητικού μπορεί να συμβάλλει στην αλληλουχία της χρόνιας ΑΑΥ καθώς η αυξημένη νευρομυϊκή δραστηριότητα (ΝΜΔ) και τα επίπεδα των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών έχουν διαπιστωθεί όχι μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου αλλά και κατά την αφύπνιση ενώ η αιτιολογική θεραπεία της ΑΑΥ με συνεχή θετική πίεση στους αεραγωγούς (CPAP) βρέθηκε να εξασθενεί την υπερδιέγερση του συμπαθητικού.¹⁶ Η ευαισθησία των περιφερικών αντανακλαστικών οδών αυξάνεται εκλεκτικά στα άτομα με ΑΑΥ σε σχέση με τους υγιείς ενώ η μείωση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων επεκτείνεται και πέραν του ύπνου.¹⁷ Όπως έχει φανεί σε πειραματικά μοντέλα ζώων η υπερδιέγερση του συμπαθητικού κατά την αφύπνιση ίσως είναι η αιτία της επιταχυνόμενης υπερτασικής απάντησης στην ΑΑΥ. Πάντως δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί εάν οι αφυπνίσεις της ΑΑΥ συμβάλλουν στην επίμονη υπέρταση της ΑΑΥ.¹⁸

Η συστηματική υποκλινική φλεγμονή ενισχύεται στα άτομα με ΑΑΥ και αυτό μπορεί να οφείλεται τόσο στην σχετιζόμενη με τις άπνοιες υποξία όσο και

στην επαναλαμβανόμενη τοπική μηχανική βλάβη των ανώτερων αεραγωγών. Ποικίλοι αγγειοδραστικοί μεσολαβητές φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της CRP, των κυτοκινών και των προσκολλητικών μορίων βρέθηκαν αυξημένοι στα άτομα με AAY σε σχέση με τους υγιείς και πρόσφατα μια αντίστοιχη αναλογία σημειώθηκε σε υπερτασικούς με AAY σε σχέση με υπερτασικούς χωρίς AAY.¹⁹ Καθώς η φλεγμονή παίζει έναν καθοριστικό ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης και ο βαθμός της υποκλινικής φλεγμονής σχετίζεται με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με τη σοβαρότητα της AAY, η τελευταία ίσως συμβάλει, τουλάχιστον μερικά, στην αγγειακή βλάβη πέραν της βλάβης που προκαλεί αυτή καθ' αυτή η AY. Επιπρόσθετα τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα συναντώνται σε καλλιέργειες ατόμων με AAY ενώ η φλεγμονώδης αγγειακή βλάβη διευκολύνεται περισσότερο καθώς τα παραπάνω κύτταρα είναι τοπικοί παραγωγοί προφλεγμονωδών κυτοκινών και μπορούν να προσκολληθούν στο αγγειακό τοίχωμα. Ενώ υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης απελευθέρωσης ελευθέρων ριζών οξυγόνου σε ασθενείς με AAY σαν αποτέλεσμα της διαλείπουσας επαναοξυγόνωσης που σχετίζεται με την περιοδική άπνοια, η αλληλεπίδραση με άλλους μοριακούς μηχανισμούς όπως η φλεγμονώδης διεργασία δεν έχει πλήρως διερευνηθεί. Πιθανά η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου να είναι υπεύθυνη- ίσως μερικά - για την ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου που παρατηρείται στους ασθενείς με AAY.²⁰

Καθώς η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συναντάται συχνά στα άτομα με AY, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της ασύμμετρης Διμέθυλ- Αργινίνης, ενός ενδογενούς αναστολέα της συνθετάσης του NO, αυξάνεται σε ασθενείς με AAY ανεξάρτητα από την οδηγό πίεση σφυγμού¹⁹ ενώ οι σύγχρονες μετρήσεις της ενδοθηλίνης είναι διαφορούμενες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αγγειοδιασταλτική απάντηση των μικρών αγγείων στις αγγειοδραστικές ουσίες όπως η ακετυλοχολίνη αμβλύνεται στην AAY,²¹ αλλά παραμένει αδιευκρίνιστο εάν επηρεάζεται επίσης και η ενδοθηλιακή λειτουργία των αγωγών αγγείων.

Έχει διαπιστωθεί διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη στα άτομα με AAY, που είναι ανεξάρτητες από το σωματικό βάρος ενώ η διαλείπουσα υποξία συμπεριλαμβανομένης και της αντίστασης στην ινσουλίνη φαίνεται να συσχετίζονται με τη διαταραχή του μεταβολισμού της λεπτίνης. Η λεπτίνη παρουσιάζει πλειοτροπικές λειτουργίες στην AAY όχι μόνο από τη δράση της στο μεταβολισμό και την παχυσαρκία

αλλά και για την επίδρασή της στην αναπνευστική λειτουργία καθώς η υποξία ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης στον άνθρωπο.^{22,23}

Τέλος μια ανεπιθύμητη αιμοδυναμική επίπτωση της συνεχιζόμενης AAY ίσως είναι η δράση της στην ενδοκοιλιακή πίεση της αριστερής κοιλίας δεδομένου ότι η καρδιά σε αυτούς τους ασθενείς υπόκειται σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια άμεσης αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης πολλές φορές κάθε νύχτα για πολλά χρόνια. Αυτές οι αυξήσεις της αρνητικής ενδοθωρακικής πίεσης που οφείλονται στις αποφρακτικές άπνοιες έχουν την ικανότητα να πυροδοτούν άμεσα μυοκαρδιακή ισχαιμία, αρρυθμίες και με το πέρασμα του χρόνου να επηρεάζουν τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος προκαλώντας υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και δυσμενή επίδραση στις ελαστικές ιδιότητες της αορτής.²⁴

Υποκλινικός καρδιαγγειακός φαινότυπος υπερτασικών ασθενών με AAY

Από κλινική άποψη ο συνδυασμός AAY και AY υποδηλώνει την επιταχυνόμενη διαταραχή των καρδιαγγειακών προσαρμογών δεδομένου ότι αυτές οι δύο κλινικές οντότητες με το πέρασμα των χρόνων προκαλούν μια συνέργια στην εκδήλωση βλάβης και επομένως οι υπερτασικοί ασθενείς που εκδηλώνουν AAY ίσως βρίσκονται σε υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πράγματι πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η AAY έχει μια δυσμενέστατη επίδραση στις αγγειακές ιδιότητες καθώς αυξάνει τη σκληρότητα της αορτής όπως φαίνεται από την καταγραφή της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην αορτή και τη μηριαία αρτηρία.²⁵ Σε έναν αμιγώς υπερτασικό πληθυσμό η παρουσία AAY προβλέπει αυξημένα επίπεδα του λόγου Αλβουμίνης / Κρεατινίνης ανεξάρτητα από τα επίπεδα του 24ωρου σφυγμικού φορτίου.²⁶ Η επιταχυνόμενη αορτική σκληρία και το αυξημένο πάχος μέσου-έσω χιτώνα που παρατηρούνται στην AAY κάτω από το πρίσμα της τεκμηριωμένης συσχέτισης μεταξύ φαινοτυπικής μικροαλβουμινουρίας και διάχυτης αθηροσκλήρωσης οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η οφειλόμενη στην πρωτεϊνουρία αθηροσκλήρωση ίσως είναι αποτέλεσμα της δομικής και λειτουργικής αναδιαμόρφωσης των αρτηριών τόσο λόγω AAY όσο και AY. Επιπρόσθετα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η προοδευτική καρδιακή αναδιαμόρφωση όπως η συστολική και η διαστολική δυσλειτουργία είναι πιθανόν να αποτελεί μέρος της φυσικής ιστορίας τόσο της AAY όσο και της AY, προδιαθέτοντας στην ανά-

πτύξη καρδιακής ανεπάρκειας η οποία ακολούθως θα επιβαρύνει την ΑΑΥ. Συμπερασματικά στις περιπτώσεις ΑΑΥ και ΑΥ εγκαθίσταται ένας φαύλος κύκλος με δυσμενείς επιδράσεις στις καρδιαγγειακές ιδιότητες και την αρχιτεκτονική του ύπνου. Έτσι η πρόωμη και ίσως επιθετική αντιμετώπιση της ΑΑΥ και της ΑΥ πρέπει να είναι πρωταρχικός στόχος μας.

Συμπεράσματα

Στις μέρες μας υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις πως η ΑΑΥ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΑΥ σχετιζόμενος με δυσμενή καρδιαγγειακή έκβαση. Επιπρόσθετα η ΑΑΥ και η ΑΥ μοιράζονται ένα πλήθος κοινών παραγόντων κινδύνου με την παχυσαρκία να έχει τον πρωταγωνιστικό ρόλο σ' αυτούς. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια των επεισοδίων αποφρακτικής άπνοιας σηματοδοτούν μια ποικιλία καταστροφικών επιδράσεων τόσο στην ανάπτυξη πρόωμης αθηροσκλήρυνσης στο καρδιαγγειακό δένδρο όσο και στη διαδικασία της καρδιακής αναδιαμόρφωσης πέραν της συμμετοχής αμιγώς της ΑΥ. Η πρόωμη διάγνωση και η αιτιολογική θεραπεία της ΑΑΥ στους υπερτασικούς ασθενείς σε συνδυασμό με τον καθορισμό και τη διακοπή των υποκείμενων παραγόντων κινδύνου ίσως είναι ευεργετικές τόσο για τον έλεγχο της ΑΠ όσο και για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής έκβασης.

Βιβλιογραφία

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-1762.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008; 117: e510-526.
- Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596-602.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
- Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1998-2007.
- Punjami NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-143.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
- Staessen J, Bulpitt CJ, O'Brien E, et al. The diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens*. 1992; 5: 386-392.
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993; 328: 303-307.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-2277.
- O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers vs. non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
- Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, et al. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep* 2005; 28: 1289-1296.
- Egan BM. Sleep and hypertension: burning the candle at both ends really is hazardous to your health. *Hypertension*. 2006; 47: 816-817.
- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short-sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006; 29: 833-839.
- Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: The Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2006; 29: 1009-1014.
- Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999; 100: 2232-2235.
- 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: 1183-1189.
- Norman D, Loreda JS, Nelesen RA, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-h ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006; 47: 840-845.
- Thomopoulos C, Tsioufis C, Dimitriadis K, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with enhanced sub-clinical inflammation and asymmetric dimethyl-arginine levels in hypertensives. *J Hum Hypertens* 2008; doi:10.1038/jhh.2008.101.
- Dyogovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 934-939.
- Kato M, Roberts-Thompson P, Phillips B. Impairment of endothelium dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000; 102: 2607-2610.
- Strohl KP, Novak RD, Singer W, et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep*. 1994; 17: 614-618.
- Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. *J Biol Chem*. 2002; 277: 34601-34609.
- Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? *Hypertension*. 2007; 50: 289-291.
- Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2007; 25: 141-144.
- Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, et al. Association of obstructive sleep apnea with urinary albumin excretion in essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52: 285-293.