

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e Doença Cardiovascular – Estudo retrospectivo

Obstructive Sleep Apnoea and Cardiovascular Disease – A retrospective study

MARTA DRUMMOND, JC WINCK, S PEREIRA*, J ALMEIDA, JA MARQUES

RESUMO

Introdução – A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) está associada a efeitos deletérios sobre a fisiologia cardiovascular. Alguns estudos têm demonstrado a existência de associação significativa entre esta patologia e a Doença Cardiovascular (DCV).

Objetivo – Determinar a prevalência de DCV em indivíduos com diferentes graus de gravidade de SAOS e verificar a existência de associação

ABSTRACT

Introduction – Obstructive Sleep Apnea (OSA) is associated with adverse effects in cardiovascular physiology. Some studies have connected this pathology with Cardiovascular Disease (CVD).

Aim – Determine the prevalence of CVD in patients with OSA of different severity and verify the association between CVD and OSA.

Material and Methods – Retrospective study based on data from 155 consecutive patients with

Serviço de Pneumologia do Hospital de São João,
Departamento de Medicina do Hospital de São João

* Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Recebido para publicação/Received for publication: 03.01.14

Aceite para publicação/Accepted for publication: 03.07.21

significativa entre as duas entidades nosológicas.

Material e Métodos – Estudo retrospectivo baseado em dados informatizados de 155 doentes consecutivos com SAOS, enviados à consulta de Patologia Respiratória do Sono do Hospital de São João durante o ano de 2001.

Resultados – A maioria dos doentes estudados (83,2%) era do sexo masculino, a média de idades foi de $53,6 \pm 11,9$ anos. Apresentavam SAOS grave 52,9% dos doentes, 20% moderada e 27,1% ligeira (Índice de Apneia Hipopneia-IAH médio de $35,2 \pm 23,8$ /hora).

Dos indivíduos em análise 52,3% apresentavam DCV, sendo a patologia mais prevalente (45,8%) a Hipertensão Arterial (HTA), seguida do Enfarte Agudo do Miocárdio (6,5%) e da Angina de Peito (3,9%). Obesidade (Índice de Massa Corporal-IMC > 30) estava presente em 67,1% dos indivíduos, sendo a média de IMC = $33,1 \pm 6,34$. Um grupo significativo (31%) de doentes apresentava Dislipidemia e 11% *Diabetes mellitus*. A maioria dos doentes (51,3%) apresentava hábitos tabágicos.

A gravidade da SAOS (avaliada pelo IAH) era significativamente superior nas mulheres com HTA e significativamente menor nos doentes com Acidente Vascular Cerebral (AVC) ($p = 0,033$ e $p = 0,036$, respectivamente).

Conclusão – A população estudada de doentes com SAOS apresenta elevada prevalência de DCV, sendo a gravidade da SAOS significativamente superior nas mulheres com HTA. O aumento da prevalência de DCV em doentes com SAOS tem sido também documentada em estudos epidemiológicos recentes. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes merecerão estudos mais detalhados no futuro.

REV PORT PNEUMOL 2003; IX (4): 327-335

Palavras-Chave: Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono, Doença Cardiovascular, factor de risco.

OSA referred to a Sleep Disordered Breathing Clinic in an University Hospital during the year of 2001.

Results – The majority of patients were male (83,2%), the mean age was $53,6 \pm 11,9$ years. Severe OSA was observed in 52,9% patients, moderate in 20% and mild in 27,1% patients (mean Apnea Hypopnea Index of $35,2 \pm 23,8$ /hour).

Among the studied individuals 52,3% showed CVD, being Arterial Hypertension (AH) the most common disease (45,8%). Acute Myocardial Infarction appeared in 6,5% and Angina in 3,9% cases. The majority of the patients (67,1%) were obese (Body Mass Index- BMI > 30). The mean BMI was $33,1 \pm 6,34$.

A significant (31%) number of patients reported Lipid Disorders and 11% reported *Diabetes mellitus*. The majority (51,3%) of patients referred smoking habits.

Severity of OSA (evaluated by AHI) was significantly higher in women with AH ($p = 0,033$) and significantly lower in patients who developed Cerebrovascular Disease (CeVD) ($p = 0,036$).

Conclusions – The studied population presented a high prevalence of CVD, being the severity of OSA significantly higher in women with AH. The increased prevalence of CVD in patients with OSA has been documented in recent epidemiologic studies. The physiopathologic mechanisms underlying this association, certainly, deserve further investigation.

REV PORT PNEUMOL 2003; IX (4): 327-335

Key-words: Obstructive Sleep Apnoea, Cardiovascular Disease, risk factor.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma patologia frequente na população geral^{1,2,3}, afectando 2 e 4% da população adulta do sexo feminino e do sexo masculino, respectivamente, segundo revelou o estudo *Wisconsin Sleep Cohort Study*⁴. Esta entidade nosológica prejudica a actividade quotidiana dos indivíduos, condicionando-lhes graves consequências na sua vida profissional, social e afectiva^{1,5,6} e trazendo-lhes, igualmente, um acréscimo na mortalidade⁷.

Têm sido apontados efeitos deletérios desta síndrome sobre a fisiologia cardiovascular (CV)^{1,8}, sendo avançada a hipótese de os episódios recorrentes de hipóxia durante o sono poderem estar implicados no desenvolvimento de morbilidade CV^{9,10,11}. A hipóxia constitui-se como um dos maiores estímulos para a libertação de mediadores angiogénicos, inflamatórios, hormonais e neuro-hormonais, os quais poderão contribuir para o surgimento de disfunção endotelial e aceleração da aterogénese^{9,10,11}, conhecidos precursores da Doença Cardiovascular (DCV). A libertação dos referidos mediadores poderá, igualmente, conduzir à estimulação simpática crónica^{12,13}, elevação da tensão arterial, hipertrofia das cavidades cardíacas direitas¹⁴, insuficiência cardíaca¹⁵ e activação plaquetária conducente à formação e aumento de placas ateromatosas.

Enquanto vários estudos recentes demonstraram inequivocamente a associação entre a SAOS e a Hipertensão Arterial (HTA)^{16,17,18,19,20}, a associação entre SAOS e DCV permanece ainda controversa^{21,22,23,24,25,26}. A frequente presença de múltiplos factores de risco CV em indivíduos portadores de SAOS pode explicar a dificuldade em identificar a SAOS como um potencial factor de risco independente de DCV^{19,21,27,28,29}. O *Sleep Heart Health Study*^{8,27} tem fornecido importantes dados no sentido do reconhecimento da SAOS como mais um factor de risco, actuando indepen-

dentemente, concorrendo para a génese e/ou agravamento da patologia CV.

O objectivo do nosso estudo foi determinar a prevalência de DCV em indivíduos com diferentes graus de gravidade de SAOS e investigar a existência de associação entre a DCV e a gravidade da SAOS.

MATERIAL E MÉTODOS

Para dar resposta aos objectivos traçados para este estudo, foi elaborado um estudo retrospectivo baseado em dados informatizados (armazenados em base de dados Access Microsoft®) de 155 doentes consecutivos enviados à consulta de Patologia Respiratória do Sono do Hospital de São João durante o ano de 2001. O diagnóstico foi obtido através de estudo cardiorrespiratório do sono e/ou estudo polissonográfico realizados de acordo com as características dos doentes em análise e de acordo com as disponibilidades do serviço.

Para definir a gravidade da SAOS foram considerados 3 estádios definidos por consenso de especialistas³⁰, a saber: SAOS ligeira- IAH entre 5 e 15; SAOS moderada- IAH entre 15 e 30; SAOS grave- IAH > 30.

Os dados informatizados dos doentes reportam antecedentes pessoais e familiares, história da doença actual, exame físico e exames complementares de diagnóstico considerados relevantes para a patologia em análise (radiografia do tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, hemograma, bioquímica, estudo da função tiroidea, provas funcionais respiratórias e avaliação gasimétrica).

No presente estudo analisaram-se dados relativos ao sexo, idade, medidas antropométricas (peso, altura), hábitos tabágicos, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial (HTA), angina de peito, enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e outras DCV. Os

dados referentes a diabetes e dislipidemia foram obtidos através de exames laboratoriais e/ou dados fornecidos pelo doente. Os dados de HTA foram adquiridos através do exame objectivo e dados fornecidos pelos doentes. Dados referentes a antecedentes patológicos (EAM, AVC, ICC, etc.) foram obtidos através da história clínica.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir das medidas antropométricas.

De acordo com os valores do IMC, assim classificámos os indivíduos relativamente à obesidade: IMC < 25 corresponde a peso normal; IMC entre 25 e 30 corresponde a excesso de peso; IMC entre 30 e 40 corresponde a obesidade e IMC > 40 indica presença de obesidade mórbida.

Estudo polissonográfico

Foi realizado em 36 dos doentes em análise, em laboratório de sono no Serviço de Pneumologia do Hospital de São João, com supervisão de um técnico de cardiopneumologia e usando 15 canais: o fluxo nasal foi medido por cânulas nasais e por termistor; a saturação de O₂ era registada usando um oxímetro de pulso. Foram, igualmente, usados canais de electromiografia submentoniana, electro-oculografia, electroencefalografia (C4/A2, O1/A2, C3/A1, O2/A1), sensor de roncopatia, de esforço torácico e abdominal e posição corporal, este último associado ao sensor de esforço toracoabdominal. Episódios de apneia obstrutiva eram contabilizados sempre que se verificasse diminuição de fluxo aéreo até ou inferior a 20% do fluxo anteriormente registado, com duração igual ou superior a 10 segundos. Hipopneias obstrutivas eram classificadas sempre que se verificava diminuição de fluxo aéreo entre 50 e 20% do fluxo anterior, com duração igual ou superior a 10 segundos e acompanhados de dessaturação superior ou igual a 4% e/ou microdespertar.

O estadiamento do sono era feito à luz dos

critérios estabelecidos por Rechtschaffen e Kales³⁰.

Estudo cardiorrespiratório do sono

Cento e dezanove doentes (analisados nesta série) realizaram estudo cardiorrespiratório do sono, em ambulatório com os aparelhos *Alpha Screen Pro Sensormedics Yorbalinda, USA* e *Stardust Respironics Murrysville, USA*, de seis e quatro canais, respectivamente. Estes equipamentos portáteis permitem o registo e a avaliação de parâmetros cardiorrespiratórios. O equipamento *Alpha Screen Pro* permite obter dados relativos a: fluxo aéreo por meio de termistor ou cânulas nasais; saturação de O₂ através de oximetria de pulso; frequência cardíaca; movimentos dos membros superiores; posição corporal e registo de roncopatia por meio de um microfone; o equipamento *Stardust* permite avaliar fluxo aéreo por meio de termistor ou cânulas nasais, saturação de O₂ através de oximetria de pulso, frequência cardíaca e esforço respiratório com sensor de posição incorporado. Os eventos respiratórios foram classificados seguindo os critérios usados na classificação de eventos durante a realização de polissonografia, acima referenciados, apenas não se dispendo, desta feita, de informação sobre microdespertares.

Análise estatística

Na análise dos dados, as médias foram comparadas com o teste t de *Student* ou o teste de *Mann-Whitney*, de acordo com o tipo de distribuição da amostra. Um valor de p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados usando o programa estatístico Epi Info³¹.

RESULTADOS

A maioria dos doentes estudados eram homens (83,2%), a média de idades encontrada foi de $53,6 \pm 11,9$ anos, variando entre 23 e 79 anos. A maioria dos doentes estudados (52,9%) apresentou SAOS grave (IAH>30/h), sendo que 20% e 27,1% dos indivíduos apresentaram SAOS moderada e ligeira, respectivamente. Foi encontrado um Índice Apneia-Hipopneia médio de $35,2 \pm 23,78$, o que comprova a gravidade dos doentes em análise.

Foi encontrada doença cardiovascular em 52,3% dos doentes em estudo, sendo que a Hipertensão Arterial (HTA) foi a patologia mais prevalente, estando presente em 45,8% dos casos, seguida do Enfarte Agudo do Miocárdio (reportado por 6,5% dos doentes) e da Insuficiência Cardíaca Congestiva (encontrada em 5,8% dos casos); Angina de Peito foi referida em 3,9% e Acidente Vascular Cerebral em 3,2% dos doentes, Aneurisma da aorta e Doença de Buerger foram referidos por um doente cada (Fig. 1).

Na amostra estudada, a maioria dos doentes eram obesos, sendo que apenas 5,5% apresen-

tavam Índice de Massa Corporal normal ($IMC < 25$). Com excesso de peso ($25 < IMC < 30$) encontramos 27,4% dos indivíduos, obesidade ($30 < IMC < 40$) e obesidade mórbida ($IMC > 40$) foram diagnosticadas em 54,8% e 12,3% dos casos, respectivamente.

Mais de metade dos doentes (51,3%) tinham hábitos tabágicos. Diabetes e dislipidemia foram encontradas em 11% e 31% dos casos, respectivamente.

Na avaliação da gravidade da SAOS, o sexo masculino, comparando (Quadro I), e os indivíduos com obesidade (Quadro II), apresentaram um IAH significativamente mais elevado. O IAH não variou com a idade, nem com os hábitos tabágicos.

Verificou-se uma tendência de aumento da prevalência da DCV com a gravidade da SAOS; sendo a proporção de DCV de 42,9% em doentes com SAOS ligeiro, 48,4% em doentes com SAOS moderada e 58,5% em doentes com SAOS grave (Fig. 2). As diferenças encontradas entre os vários grupos não foram estatisticamente significativas ($p = 0,227$).

Na avaliação da gravidade da SAOS por

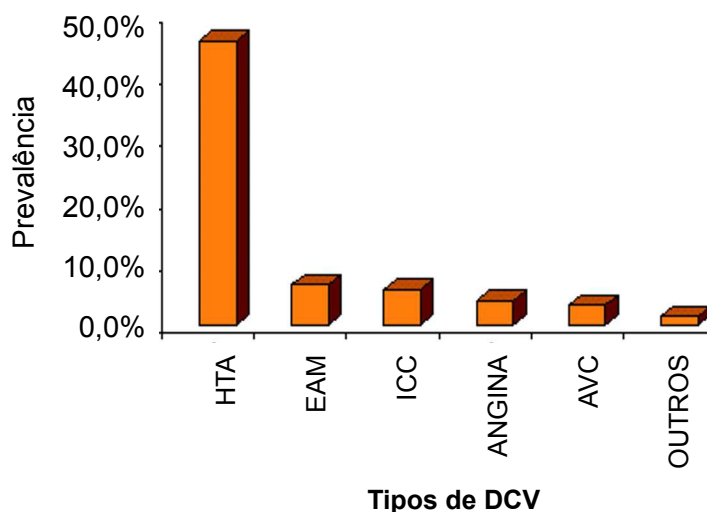


Fig. 1 — Distribuição da DCV na população estudada.

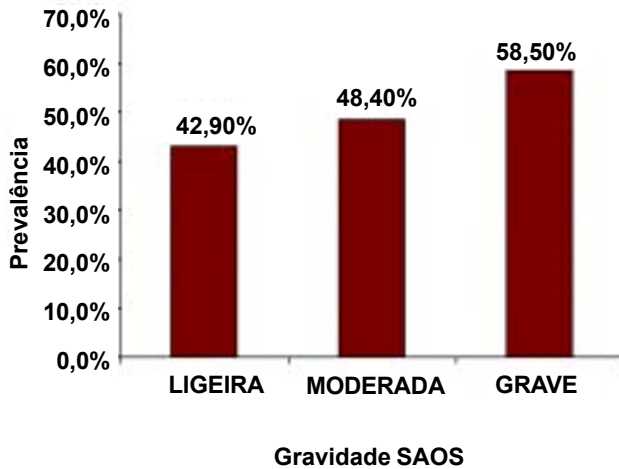


Fig. 2 — Prevalência de DCV segundo gravidade SAOS.

QUADROS I, II e III
Avaliação da gravidade da SAOS

IAH médio		
Sexo	Feminino	26,2 ± 23,322
	Masculino	37,04 ± 23,539

p= 0,013

IMC médio	IAH médio
<25	24,875 ± 24,156
25-30	26,410 ± 19,413
30-40	39,413 ± 24,184
>40	43,656 ± 25,778

p= 0,0066

HTA	SIM n = 71	38,424 ± 22,8
	NÃO n = 84	32,515 ± 24,36

p = 0,04

patologias específicas, verificou-se que os doentes com HTA tinham maior gravidade da síndrome, com um IAH significativamente mais elevado ($38,424 \pm 22,8$ vs $32,515 \pm 24,36$; $p=0,04$) (Quadro III). Por outro lado, os doentes com antecedentes de AVC tinham uma gravidade menor da SAOS, com um IAH significativamente menor do que os doentes que não referiram antecedentes de AVC ($14,6 \pm 6,914$ Vs $35,909 \pm 23,8$; $p= 0,036$). A gravidade da SAOS, medida pelo IAH, não variou de acordo com a existência ou não de outras patologias, nomeadamente angina de peito, EAM, ICC.

Devido ao potencial efeito confundidor do sexo e da obesidade na associação entre a SAOS e as patologias CV, particularmente HTA e AVC, procedeu-se à estratificação das variáveis.

Verificou-se que a HTA apenas se mantém associada significativamente à gravidade da SAOS no sexo feminino, com valores de IAH mais elevados nas mulheres com HTA ($33,2$ vs $16,7$; $p=0,033$), sendo que nos homens, apesar do IAH ser mais elevado nos hipertensos ($39,8 \pm 21,5$ vs $34,9 \pm 24,9$; $p=109$), a diferença não é estatisticamente significativa. Relativamente à obesidade, no grupo de doentes normoponderais ou com excesso de peso os hipertensos têm um IAH mais elevado ($34,2 \pm 20,6$ vs $23,7 \pm 23,7$; $0,071$), sendo que as diferenças não são significativas. Relativamente ao AVC, ao se ajustar para o sexo verifica-se que, quer nas mulheres ($10,0 \pm 5,7$ vs $27,5 \pm 23,8$; $p=0,193$), quer nos homens ($17,7 \pm 6,7$ vs $37,5 \pm 23,6$; $p=0,153$), o IAH é mais baixo nos doentes com história de AVC, embora de forma não significativa. Não foi feita estratificação para obesidade, dado que todos os doentes com AVC eram obesos.

DISCUSSÃO

Apesar de um já vasto número de estudos epidemiológicos terem sido levados a cabo no

sentido de determinar a associação entre SAOS e várias doenças CV^{8,16,17,18,19,22,23,28}, a tarefa de definir se a SAOS aumenta de forma independente o risco de DCV permanece por cumprir, tendo mesmo suscitado dados contraditórios^{32,21,24}. O nosso estudo foi desenhado no sentido de averiguar da existência de associação entre a gravidade da síndrome e a prevalência da DCV. Na nossa população, o IAH médio de 35,2/h comprova a gravidade dos doentes estudados.

Embora não tenha sido demonstrada uma associação significativa entre a DCV e a SAOS, os nossos dados revelaram uma tendência para o aumento da prevalência da DCV nos indivíduos com maior gravidade do SAOS.

Verificámos que as mulheres com HTA apresentavam maior gravidade da SAOS, independentemente de outros factores de risco. Há a realçar que na nossa amostra a HTA foi a DCV mais prevalente (45,8%), podendo a parca representatividade dos números de outras patologias explicar a ausência de associação entre estas e a gravidade da SAOS.

Neste estudo, curiosamente, verificou-se que doentes com história de AVC apresentavam menor grau de gravidade da patologia respiratória do sono. Dois factos poderão estar na base de tão intrigante e inesperado resultado; um, apenas existem nesta casuística 5 doentes com história de AVC, tornando provável que não constituam uma amostra representativa da população geral. O outro, poderá especular-se se os doentes com antecedentes de AVC com sequelas importantes, cognitivas, motoras ou sensitivas, teriam condições, e até se teria sido considerado por algum clínico, haver indicação para realização de estudo do sono. Provavelmente, e fazendo do bom senso um lugar comum, só os doentes com AVC sem ou com sequelas *minor* serão indicados para despiste de SAOS.

A prevalência das outras patologias específicas não variou de acordo com os diferentes graus de gravidade da SAOS, o que pode ser explicado

pelo tamanho limitado da amostra.

Os doentes analisados realizaram estudo do sono em ambulatório, com equipamentos portáteis para avaliação cardiorrespiratória ou em laboratório com avaliação polissonográfica de 15 canais. Dada a assunção, em vários trabalhos anteriores^{33,34,35}, da validade dos estudos domiciliários do sono quando comparados com os estudos polissonográficos realizados em laboratório, a heterogeneidade dos estudos realizados nos nossos doentes não nos parece um problema. Emsellem e col³⁴ demonstraram que a detecção de eventos respiratórios através de estudos domiciliários era idêntica à encontrada nos estudos realizados em laboratório, verificando-se uma sensibilidade e especificidade dos primeiros de 95 e 96%, respectivamente. Redline e col³³ mostraram que a classificação de eventos respiratórios durante o sono é similar entre uns e outros estudos, apesar da ausência de dados neurofisiológicos necessários para estadiar o sono e caracterizar microdespertares, nos primeiros.

O estabelecimento inequívoco do papel da SAOS na génese e agravamento da DCV carece de mais estudos, randomizados, alargados, controlados e prospectivos que nos possam trazer novos dados, precisos e irrefutáveis.

Dada a miríade de factores de risco CV conhecidos e identificados (obesidade, diabetes, dislipidemia, hábitos tabágicos, hábitos alcoólicos, sexo, idade, etc.) e a sua coexistência na maioria dos doentes com SAOS, a tarefa de identificar novos factores de risco independentes de DCV torna-se num desafio de difícil resolução.

Neste estudo encontrámos como únicos factores confundidores a obesidade e o sexo, pelo que apenas tomámos estas duas variáveis em consideração na análise da correlação entre a gravidade da SAOS e a prevalência de DCV.

CONCLUSÃO

A população estudada apresenta elevada prevalência de DCV (52,3%). Verifica-se uma tendência de aumento da prevalência de DCV com a gravidade da SAOS. As mulheres com HTA apresentam maior gravidade da SAOS, independentemente de outros factores de risco. São desejáveis estudos prospectivos e alargados, com poder estatístico, que permitam esclarecer se existe ou não correlação entre SAOS e DCV, sendo igualmente bem-vindos estudos que possam clarificar a fisiopatologia subjacente a esta associação.

BIBLIOGRAFIA

1. YOUNG T, PEPPARD PE, GOTTLIEB DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea- A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217-239.
2. LINDBERG E, GISLASON T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev* 2000;4: 411- 433.
3. DAVIES RGO, STRADLING JR. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 1996;51: s65- s70.
4. 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: 1230-1235.
5. LACASSE Y, GODBOUT C, SÉRIÈS F. Independent validation of the sleep apnoea quality of life index. *Thorax* 2002; 57: 483-488.
6. AKASHIBA T, KAWAHARA S, AKAHOSHI T, OMORI C, SAITO O, MAJIMA T, HORIE T. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe Obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122 (3): 861- 865.
7. MARTI S, SAMPOL G, MUÑOZ X, TORRES F, ROCA A, LLOBERES P, SAGALÉS T, QUESADA P, MORELL F. Mortality in severe apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20: 1511-1518.
8. SHAHAR E, WHITNEY CW, RDLINE S, LEE ET, NEWMAN AB, NIETO FJ, O'CONNOR GT, BOLAND LL, SCHWARTZ JE, SAMET JM. 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.
9. EL SOLH AA, MADOR J, SIKKA P, DHILLON RS, AMSTERDAM D, GRANT B. Adhesion molecules in patients with Coronary Artery Disease and moderate-to-severe Obstructive Sleep Apnoea. *Chest* 2002; 121 (5): 1541-1547.
10. NANDURI PRABHAKAR. Sleep Apnoeas- an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 859-860.
11. GAINER JL. Hypoxia and atherosclerosis: re-evaluation of an old hypothesis *Atherosclerosis* 1987; 68: 263- 266.
12. CARLSON JT, HEDNER J, ELAM M, EJNELL H, SELLGREN J, WALLIN BG. Augmented resting in sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep Apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-1768.
13. NARKIEWICZ K, VAN DE BORNE PJ, COOLEY RL, DYKEN ME, SOMERS VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772- 776.
14. GUIDRY UC, MENDES LA, EVANS JC, LEVY D, O'CONNOR GT, LARSON MG, GOTTLIEB DG, BENJAMIN EJ. Echocardiographic features of the right heart in sleep-Disordered Breathing: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:933- 938.
15. BRADLEY TD, Right and left ventricular function impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 459-479.
16. JAN HEDNER, LUDGER GROTE. The link between Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 5-6.
17. GROTE L, HEDNER J, PETER JH. Sleep-related Breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *Journal of Hypertension* 2000; 18 (6): 679--685.
18. NIETO JF, YOUNG TB, LIND BK, SHAHAR E, SAMET JM, REDLINE S, D'ÁGOSTINO RB, NEWMAN AB, LEBOWITZ MD, PICKERING TG. Association of Sleep-Disordered Breathing, Sleep Apnea and Hypertension in a large community-based study. *Jama* 2000; 283: 1829-1836.
19. 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.
20. HEDNER J, DARPÖ B, EJNELL H, CARLSON J, CAIDAHL K. Reduction in sympathetic activity after long term CPAP treatment in sleep-apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222-229.
21. KIELY JL, MCNICHOLAS WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16(1): 128-133.
22. MOOE T, FRANKLIN KA, HOLMSTRÖM K, RABBEN T, WIKLUND U. Sleep-disordered Breathing and Coronary Artery Disease- Long term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-1913.
23. PEKER Y, KRAICZI H, HEDNER J, LÖTH S, JOHANSSON A, BENDE M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 179-184.
24. MOOE T, FRANKLIN KA, WIKLUND U, RABBEN T, HOLMSTRÖM K. Sleep-disordered Breathing and Myo-

- cardial Ischemia in patients with Coronary Artery Disease. *Chest* 2000; 117(6): 1597-1602.
25. MOOE T, RABBEN T, WIKLUND U, FRANKLIN KA, ERIKSSON P. Sleep-disordered Breathing in men with Coronary Artery Disease. *Chest* 1996; 109(3): 659-663.
 26. 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: 1101-1106.
 27. NEWMAN AB, NIETO FJ, GUIDRY U, LIND BK, REDLINE S, PICKERING TG, QUAN SF. Relation of Sleep-disordered Breathing to Cardiovascular Disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(1): 50-59.
 28. YÜKSEL PEKER, HEDNER J, NORUM J, KRAICZI H, CARLSON J. Increased incidence of Cardiovascular Disease in middle-aged men with Obstructive Sleep Apnea-a 7 year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-165.
 29. MARY S P IP, BING LAM, MATHEW M T NG, WAH KIT LAM, KENNETH W T TSANG, KAREN S L LAM. Obstructive Sleep Apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676.
 30. YOUNG T, PEPPARD PE, GOTTLIEB DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea- A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217- 1239.
 31. RECHTSCHAFFEN A, KALES A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain information Service/ Brain Research Institute, University of California Los Angeles; 1968
 32. DEAN AG, DEAN JA, COULOMBIER D. Epi Info Version 6: a word processing, database and statistics program for epidemiology in microcomputers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, 1994.
 33. RICHARD ST LEUNG, DOUGLAS BRADLEY. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease- State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 2147-2165.
 34. REDLINE S, TOSTESON T, BOUCHER MA, MILLMAN RP. Measurement of sleep-related breathing disturbances in epidemiologic studies- assessment of the validity and reproducibility of a portable monitoring device. *Chest* 1991; 100 (5) 1281-1286.
 35. EMSELLEM HA, CORSON WA, RAPPAPORT BA, HACKETT S, SMITH LG, HAUSFELD JN. Verification of sleep apnea using a portable sleep apnea screening device. *South Med J* 1990; 83: 748-752.
 36. LORD S, SAWYER B, O'CONNELL D, POND D, EYLAND A, MANT A. Night-to-night variability of disturbed breathing during sleep in an elderly community sample. *Sleep* 1991; 14: 252-258.