



Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Sol Ventrikül Kitlesi ve Diyastolik Fonksiyonlar

Left Ventricular Mass and Diastolic Functions in Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Yücel Yılmaz¹, İsmet Sarıkaya², Namık Kemal Eryol³

¹Saęlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Klinięi, Kayseri, Türkiye

²Ankara 29 Mayıs Devlet Hastanesi Kardiyoloji Klinięi, Ankara, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Amaç; Bu çalışmanın amacı; Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan hastalarda, 2-boyutlu ve pulse dalga doppler (PDD) ekokardiyografi teknikleri kullanılarak SV fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

Yöntem; Çalışmaya polisomnografi ile OUAS tanısı konulan ve henüz tedavi uygulanmamış 40 hasta ve 28 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alındı. Hastalara M-mod, 2- boyutlu ve PDD ekokardiyografi incelemeleri yapıldı.

Bulgular; Gruplar arasında M-mode ölçümleri ile elde edilen SV sistolik ve diyastolik çapları, ejeksiyon fraksiyonları açısından fark saptanmadı. OUAS' lı grupta SV kitle ve kitle indeksi ve SV diyastolik duvar kalınlıkları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla tespit edildi. Transmitral diyastolik doluş parametrelerinin PDD ekokardiyografi ile yapılan incelemesinde; OUAS grupta erken diyastolik doluma ait E dalga hızında, E/A oranlarında anlamlı azalma izlendi. E dalga deselerasyon zamanı ve izovolümetrik gevşeme zamanının OUAS' lı grupta anlamlı olarak daha uzun saptandı. Apne-hipopne indeksi ile SV diyastolik parametreler arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç; OUAS, altta yatan herhangi bir kalp hastalığı olmasa da SV kitlesini etkileyen ve hastalığın şiddetinden bağımsız olarak SV diyastolik fonksiyonlarını bozan bir durumdur. Bu nedenle OSAS hastaları diyastolik fonksiyonlar da dahil edilerek ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler; Obstrüktif uyku apne sendromu, ekokardiyografi, sol ventrikül kitlesi

Abstract

Objective; The aim of this study is to evaluate SV functions in two-dimensional and pulse wave doppler (PDD) echocardiography functions with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Methods; Forty patients who were diagnosed with OSAS by polysomnography (not yet treated) and 28 healthy individuals were included as control group. The patients underwent M-mode, 2-dimensional and PDD echocardiography examinations.

Results; There was no difference between the two groups in terms of SV systolic and diastolic diameters and ejection fractions obtained by M-mode measurements. SV mass and mass index and SV diastolic interventricular and posterior wall thicknesses were significantly higher in the the OSAS group than the control group. In the examination of the transmitral diastolic flow parameters by PDD echocardiography, there was a significant decrease in E wave velocity and E/A ratios in the OSAS group. E wave deceleration time and isovolumetric relaxation time were significantly prolonged in the OSAS group. No relation was found between apnea-hypopnea index and SV diastolic parameters.

Conclusion; OSAS is a condition that affects the SV mass and impairs SV diastolic functions, regardless of the severity of the disease, even if there is no coexistent heart disease. Therefore, OSAS patients should be evaluated by echocardiography including diastolic functions.

Keywords; Obstructive sleep apnea syndrome, echocardiography, left ventricular mass



GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan kollapsı ile karakterize bir hastalıktır.^[1] OUAS, orta yaşlı kadınların %2' sini ve erkeklerin %4' ünü etkiler.^[2] Yaş ve kilo artışı ile görülme sıklığı artar.^[2-4] OUAS, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir.^[5-8] Ayrıca kalp yetmezliği ile OUAS' ın sık birlikteliği, OUAS' ın sol ventrikül (SV) üzerindeki etkilerini belirlemeyi zorlaştırmaktadır.

Özellikle gece daha belirgin olarak ortaya çıkan ve tekrarlayan solunum yetersizlikleri, hipoksi, hiperkapni, negatif intratorasik basınca neden olur. Sonuçta OUAS' lı hastalarda uyku sırasında sempatik sistem aktive olur ve hemodinamik değişiklikler ortaya çıkar. Ancak bu aktivasyon sadece gece değil, gün boyunca devam eder ve böylece periferik vasküler dirençte artışa neden olur ve sonuçta afterload artar.^[9,10] Ayrıca, tekrarlayan hipoksemi ve reoksijenasyon atakları oksidatif stres mekanizmalarını tetikler ve reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur.^[11] Böylece endotel disfonksiyonunu, iskemi-reperfüzyon hasarı ortaya çıkar ve ventriküler remodelinge neden olur.^[12,13] Ventriküler remodelinge katkıda bulunduğu düşünülen diğer bir mekanizma ise; OUAS' da meydana gelen aralıklı hipoksemi ile tetiklenen renin-anjiyotensin-aldosteron kaskadını ile aldosteron ve anjiyotensin 2 konsantrasyonlarının artmasıdır.^[14,15]

Bu çalışmada amacımız, OUAS' ı bulunan hastaların SV kitlelerinde meydana gelen değişiklikler ve konvansiyonel metotlarla SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, uyku laboratuvarında polisomnografi yapılarak OUAS tanısı konmuş, Apne-Hipopne İndeksi (AHİ)>5 olan ve daha önce tedavi başlanmamış 18 yaşından büyük 40 hasta (34 erkek) ve 28 sağlıklı birey (20 erkek) dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda SV fonksiyon bozukluğuna neden olabilecek diabetes mellitus (DM), kardiyak aritmiler, kapak hastalıkları, bilinen koroner arter hastalığı (KAH) hikayesi, elektrokardiyografisinde (EKG) KAH ile uyumlu bulgular, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon (HT), tedavi altında OUAS, ekokardiyografisinde KAH bulguları olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. KAH şüphesi olanlara efor testi yapıldı ve iskemi tespit edilenler çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya dahil edilenlere ve kontrol grubuna rutin anamnez ve fizik muayene işlemleri yapıldıktan sonra demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy ve kilo ölçümü) kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ); vücut ağırlığı(kg)/boy(m)² formülü ile hesaplandı. Kan basınçları aneroid sfıgmomanometre ile ölçüldü ve kaydedildi. Ardından M-mod, iki boyutlu ekokardiyografi ve pulse dalga doppler ekokardiyografi (PDDE) yapıldı. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alındı ve çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Uyku testi ve OUAS' ın sınıflandırılması

Polisomnografik değerlendirme, uyku laboratuvarında EKG,

elektroensefalogram, elektromiyogram, elektrokülogram, nabızoksümetresi, burun hava akımı, horlama, bacak hareketleri, torasik ve abdominal hareketler ve vücut pozisyonu sürekli izlendi ve analiz edilerek yapıldı. Polisomnografik kayıtlar, uyku bozuklukları ve polisomnografi açısından tecrübeli hekimler tarafından Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi kriterlerine göre bilgisayar destekli manuel puanlama ile değerlendirildi. OUAS, uyku sırasında saatte apneik ve hipopneik olayların sayısı ile tanımlandı. Apne, en az 10 saniye süren hava akışının olmaması olarak tanımlandı. Hipopne, sonraki uyarılma ile en az 10 saniye süren %4 oksijen desatürasyonu ile hava akışının azaltılması olarak tanımlandı. Saatte 5'den az AHİ olayı olan denekler normal, saatte 5-15 AHİ olayı olanlar hafif OUAS'a sahip olarak tanımlandı ve saatte 15-30 arası AHİ olayı orta ve 30 AHİ üzeri olanlar şiddetli OUAS olarak değerlendirildi.^[16,17]

Ekokardiyografi

Tüm ekokardiyografik değerlendirmeler Amerikan Ekokardiyografi Derneği kılavuzlarına uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonunda yapıldı.^[18,19] 2,5 MHz kardiyak transducer ile VİNGMED SYSTEM 5 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) cihazı ile ölçümler yapıldı. Tüm Doppler ekokardiyografik kayıtları 100 mm/s'lik bir tarama hızında yapıldı. Sol ventrikül çapları ve interventriküler septum (İVS) ve posterior duvar kalınlıkları, belirlenen standartlara göre M-modda parasternal uzun eksen açısında ölçüldü. SV ejeksiyon fraksiyonları (SVEF) Teicholz metodu kullanılarak hesaplandı.^[18] Transmitral akım, apikal 4 boşluk görünümünde mitral yaprakçık uçları arasına yerleştirilen pulse dalga doppler ile kaydedildi. Pik erken (E) ve geç (A) diyastolik hızlar, erken-geç pik hızların oranı (E/A), E hızının yavaşlama süresi (EDT) ve izovolümik gevşeme süresi (İVRT) ölçüldü. SV kitlesi (SVK) Devereux ve ark tariflediği formüle uygun olarak hesaplandı.^[20] SV kitle indeksi (SVKI), SV kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde, sürekli değişkenler ortalama±SD olarak ifade edildi. Çalışmada kullanılan verilerin normal dağılıma uygunluklarını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayanlara non-parametrik testler, normal dağılıma uyanlara ise parametrik testler uygulandı. Gruplar arası sürekli değişkenler değerlendirilirken ortalama±standart sapma olarak belirtildi ve Student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Üçlü grup karşılaştırıldığı analizlerde ANOVA testi, gruplar arası niteliksel değişkenler yönünden karşılaştırıldığı hesaplamalarda ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 OUAS hastası (34 E, ortalama yaş 49±9) ve 28 sağlıklı bireyin (20 E, ortalama yaş 51±4) demografik özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 1'** de özetlenmiştir. Sistolik kan basıncı (SKB) (p<0,05), kilo (p<0,001) ve VKİ (p<0,001) OUAS grubunda daha yüksek olması dışındaki özellikler her 2 grup arasında benzerdi.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grupları arasındaki bazal klinik özelliklerin karşılaştırılması

	OUAS (n=40)	Kontrol (n=28)	P
Yaş (yıl)	49±9	51±4	0,85
Cinsiyet (E/K)	34/6	20/8	0,67
SKB (mmHg)	120±12	110±6	<0,05
DKB (mmHg)	80±7	70±8	0,34
Boy (cm)	168±8	168±8	0,1
Kilo (kg)	84±15	70±7	<0,001
VKİ (kg/m ²)	29±6	24±2	<0,001

SKB; sistolik kan basıncı DKB; diyastolik kan basıncı VKİ; vücut kitle indeksi

Sol Ventrikül M-mode ve Konvansiyonel Ekokardiyografi Bulguları;

SV arka duvar ile İVS diyastolik kalınlığı, OUAS' lı hastalarda kontrol grubuna oranla daha fazla bulundu ($p<0,001$). SVK ve SVKİ OUAS' lı grupta daha yüksek olarak tespit edildi (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,05$). SV diyastol ve sistol sonu çapları ile SVEF değerleri açısından istatistiki anlamlı fark bulunamadı. Sol atriyum çapı OUAS' lı hastalarda daha geniş olarak tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının M-mod ve 2-boyutlu Ekokardiyografi sonuçlarının karşılaştırılması

	OUAS (n=40)	Kontrol (n=28)	P
SVEF (%)	66±8	65±7	0,89
SV SSÇ (mm)	33±6	34±4	0,53
SV DSÇ (mm)	47±5	48±4	0,72
İVSDSK (mm)	10±2	8±2	<0,001
PDDSK (mm)	10±2	8±2	<0,001
SA Çapı (mm)	32±3	29±3	<0,001
SVK (gr)	225±66	169±59	<0,001
SVKİ (gr/m ²)	115±31	93±34	<0,05

SVEF; SV ejeksiyon fraksiyonu SV SSÇ; SV sistol sonu çapı SV DSÇ; SV diyastol sonu çapı SDDSK; interventriküler septum diyastol sonu kalınlığı PDDSK; posteriyör duvar diyastol sonu kalınlığı SA; sol atriyum SVK; SV kitlesi, SVKİ; SV kitle indeksi

SV PDDE Bulguları;

Mitral kapak üzerinden elde edilen SV standart PDDE parametreleri değerlendirildiğinde; mitral kapak E dalga hızında OUAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p<0,001$). Mitral kapak A dalga hızında OUAS grubunda artma tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. E/A değeri ise OUAS' lı hastalarda daha düşük olarak saptandı ($p<0,001$) EDT ve İVRT OUAS' lı grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı tespit edildi (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. Standart pulse dalga doppler ile elde edilen transmitral diyastolik akım indeksleri

Mitral	OUAS (n=40)	Kontrol (n=28)	P
E (m/s)	0,66±0,13	0,80±0,13	<0,001
A (m/s)	0,64±0,12	0,59±0,008	0,09
E/A	1,02±0,27	1,34±0,20	<0,001
EDT (ms)	213±40	164±32	<0,001
İVRT (ms)	75±18	64±12	<0,05

EDT; E dalga deselerasyon zamanı İVRT; izovölümetrik gevşeme zamanı

OSAS' da AHİ ve Diyastolik İndeksler

Hastalar AHİ indeksine göre hafif, orta ve şiddetli OUAS' lı olmak üzere 3 gruba ayrıldı. OUAS' lı hastalarda, hastalık şiddeti ile diyastolik parametreler arasındaki ilişki Tablo 4' de özetlenmiştir. Mitral kapak E dalga hızı, A dalga hızı ve E/A oranı arasında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Aynı şekilde EDT ve İVRT açısından gruplar arasında fark izlenmedi.

Tablo 4. OUAS' nin şiddeti ile diyastolik indekslerin değerlendirilmesi

Mitral	Hafif OUAS (n=9)	Orta OUAS (n=16)	Şiddetli OUAS (n=15)	P
E (m/s)	0,68±0,12	0,68±0,14	0,68±0,12	0,5
A (m/s)	0,65±0,16	0,62±0,10	0,66±0,13	0,58
E/A	1,08±0,27	1,12±0,27	1,01±0,28	0,83
EDT (ms)	217	193	206	0,66
İVRT (ms)	72	71	82	0,23

EDT; E dalga deselerasyon zamanı İVRT; izovölümetrik gevşeme zamanı

TARTIŞMA

Çalışmamızda OUAS olan hastalarda SKB, kilo ölçümlerini ve VKİ lerini daha yüksek bulduk. Ekokardiyografi parametrelerinde, SV duvar kalınlarını, Sol atriyum çapını, SVK ve SVKİ gibi kardiyak ölçümlerin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık.

OUAS' lı hastalarda kardiyovasküler hastalıkların daha sık görülmesine neden olan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak OUAS hastalarının sol kalp yetmezliği, ateroskleroz, akut koroner sendromlar ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler hastalıklar için risk taşırlar. [21-25]

OUAS' lı hastalarda, obezite, HT ve DM gibi SV kitlesini artıran ve diyastolik disfonksiyona neden olan kronik hastalıklar sık ortaya çıkar. Ayrıca diyastolik disfonksiyon için HT, LVH, BMI yüksekliği, DM ve KAH bağımsız belirleyicidir. [26-28]

OUAS hastalarında güvenilir bir LV kitle ölçümü elde etmek zordur çünkü bu popülasyon sıklıkla aşırı kiloludur ve bu da sonuçları önemli ölçüde etkilemektedir. Sadece konvansiyonel metotlar ile yapılan ekokardiyografi ölçümleri kullanılarak LV kitlesini değerlendiren çalışmaların sonuçları, obezite uyarlandıktan sonra OUAS ile LV hipertrofisi arasında ilişki olmadığını iddia etmektedir. [29-33] Bununla beraber çokdeğişkenli analiz yapılan çalışmalarda OUAS ve LV kitlesi arasında bağımsız ilişki olduğunu gösterilmiştir. [34-39] Ancak az sayıda olsa da tersini iddia eden çalışmalarda mevcuttur. [40-43]

Bizim çalışmamızda sol atriyumun genişlediğini, SV interventriküler septum ve arka duvar diyastolik kalınlıklarının arttığını, SVK ve SVKİ arttığını tespit ettik. HT olan olgular dışlanmış olsa da çalışmaya dahil edilen olguların tansiyon arteryel ölçümleri normal sınırlar içinde olmasına rağmen, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. SV konvansiyonel ekokardiyografi ölçümlerinde görülen değişikliklerin SKB ölçümlerindeki farka bağlı olabileceği düşünülse de hastaların HT tanısı yoktur. Bununla birlikte Hedner ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da SV de meydana

gelen değişikliklerin, tansiyon artışından ziyade SV ardyük te meydana gelen artma ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir.^[44]

OUAS hastalarında diyastolik disfonksiyon prevalansı, kullanılan metot ve hasta sayısına göre değişmekle birlikte %23-56 arasında değişmektedir, OUAS'lı hastaların SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.^[25,45-47] Wachter ve ark.^[48] ile Lisi ve ark.^[49] gibi diyastolik fonksiyonların bozulduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, Varol ve ark.^[30] gibi SV diyastolik fonksiyonlarının etkilenmediği iddia eden çalışmalar da vardır. Dursunoğlu ve ark.^[50] ile Butt ve ark.^[51] yaptıkları çalışmalarda, bizim yaptığımız çalışma ile uyumlu olarak LA'nın genişlediği, İVRT' nin uzadığı, E/A oranının ters döndüğü rapor edilmiştir. Kepez ve ark.^[52] yaptığı çalışmada ise E/A oranının değişimi ile birlikte mitral E dalga hızının azaldığı gösterilmiştir. Her ne kadar Altıparmak ve ark.^[53] ile Chen ve ark.^[54] yaptıkları çalışmalarda mitral EDT ve İVRT zamanlarında değişiklik olmadığı bulunmuş olsa da bizim yaptığımız çalışma da Çiçek ve ark.^[55] ile Tavail ve ark.^[56] yaptığı çalışma ile uyumlu olarak uzamıştır. Kraiczi ve ark.^[29] ile Shivalkar ve ark.^[57] yaptığı çalışma hastalık şiddeti ile SV diyastolik fonksiyon bozukluğu arasında ilişki tespit edilmiş olmasına rağmen biz çalışmamızda anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

Bizim çalışmamızda SV remodeling ve diyastolik fonksiyonlarını etkileyecek hastalıklar dışlandığı için, OUAS' nin SV üzerine olan etkilerini daha iyi değerlendirildiği bir çalışma olmuştur. Her ne hastalığın derecesi ile SV diyastolik fonksiyonlardaki bozulmanın şiddeti arasında korelasyon tespit edilememiş olsa da bizim çalışmamızda SV ölçüm indekslerinde değişme ve SV diyastolik fonksiyonlarında bozulma tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, OUAS' nin SV remodelingi üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyen hastalıklar ile OUAS birlikteliğinin fazla olması nedeni ile biz çalışmamızda mümkün mertebe eşlik eden başka bir hastalığı olmayan OUAS hastalarını dahil ettik. Bu sebeple hasta sayımız göreceli olarak az oldu. Hasta sayısının az olması bu çalışmanın en önemli kısıtlayıcı yönüdür. Bu nedenle daha geniş hasta sayısı olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Biz bu çalışmamızda, altta yatan herhangi bir kalp hastalığı olmasa da OUAS'nun SV kitlesini etkileyen ve hastalığın şiddetinden bağımsız olarak SV diyastolik fonksiyonlarını bozan bir durum olduğunu gösterdik. Bu nedenle OSAS hastaları kardiyak açıdan da mutlaka değerlendirilmelidir.

ETİK BEYANLAR

Etik Durum: Dr. İsmet Sarıkaya'nın 2005 yılında Erciyes Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Kardiyoloji Anabilim Dalında DOÇ.DR. NAMI KEMAL ERYOL danışmanlığında kabul edilen "Obstrüktif uyku apne sendromunda diyastolik fonksiyonlar ve sol ventrikül kitlesi" başlıklı tezden üretilmiş yayındır.

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarı dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Guilleminault C, Tilikian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27: 465-484
- Young T, Palta M, Dempsey J and et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1592-9.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
- Moore T, Franklin KA, Holmström K and et al. Sleep disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-3.
- Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y and et al. Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1991; 19: 938-41.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB and et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: The Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010; 122: 352-60.
- Hryniewicz-Szymanska A, Szymanski FM, Filipiak KJ and et al. Can obstructive sleep apnea be a cause of in-stent thrombosis? *Sleep Breath* 2011; 15: 607-9.
- Carlson JT, Hedner J, Elam M and et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1763-8.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
- Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-70.
- Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012;4:1391-403.
- Nieto FJ, Herrington DM, Redline S and et al. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:354-60.
- Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999;34:309-14.
- Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003;16:274-80.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ and et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
- Qaseem A, Holty JE, Owens DK and et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159:471-83

18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V and et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.e14.
19. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC and et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107–33.
20. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM and et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450–8.
21. Koshino Y, Villarraga HR, Orban M and et al. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:282–9.
22. Ljunggren M, Lindahl B, Theorell-Haglöw J, Lindberg E. Association between obstructive sleep apnea and elevated levels of type B natriuretic peptide in a community-based sample of women. *Sleep* 2012;35:1521–7.
23. Kyliantreas I, Craig S, Nethononda R and et al. Atherosclerosis and arterial stiffness in obstructive sleep apnea—a cardiovascular magnetic resonance study. *Atherosclerosis* 2012;222:483–9.
24. Akçöz A, Akkoyun DÇ, Değirmenci H, Alp R. Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Mean Platelet Volume and Apnea Hypopnea Index in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Angiology* 2015;66:525–30.
25. Bodez D, Lang S, Meuleman C and et al. Left ventricular diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea syndrome by an echocardiographic standardized approach: An observational study. *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:480–90.
26. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991; 266: 231–236.
27. Jain A, Avendano G, Dharamsey S and et al. Left ventricular diastolic function in hypertension and role of plasma glucose and insulin. *Circulation* 1996; 93: 1392–1396.
28. Lee M, Gardin JM, Lynch JC, et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. *Am Heart J* 1997; 133: 36–43.
29. Kraiczi H, Peker Y, Caidahl K and et al. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *J Hypertens* 2001;19:2071–8.
30. Varol E, Akçay S, Ozaydin M and et al. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Heart Vessels* 2010;25:400–4.
31. Aslan K, Deniz A, Cayli M and et al. Early left ventricular functional alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Cardiol J* 2013;20:519–25.
32. Davies RJ, Crosby J, Prothero A, Stradling JR. Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnoea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment. *Clin Sci (Lond)* 1994;86:417–24.
33. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Alderson M. Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;102:100–5.
34. Baguet JP, Nadra M, Barone-Rochette G and et al. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:1063–73.
35. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008;117:2599–607.
36. Cioffi G, Russo TE, Stefanelli C, et al. Severe obstructive sleep apnea elicits concentric left ventricular geometry. *J Hypertens* 2010;28:1074–82.
37. Koga S, Ikeda S, Nakata T and et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on left ventricular concentric hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2012;51:2863–8.
38. Avelar E, Cloward TV, Walker JM, et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. *Hypertension* 2007;49:34–9.
39. Pujante P, Abreu C, Moreno J, et al. Obstructive sleep apnea severity is associated with left ventricular mass independent of other cardiovascular risk factors in morbid obesity. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1165–71
40. Usui Y, Takata Y, Inoue Y, et al. Coexistence of obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction. *Sleep Breath* 2012;16:677–84.
41. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC and et al. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* 2007;131:1379–86.
42. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1632–6.
43. Grandi AM, Laurita E, Marchesi C, et al. OSA, metabolic syndrome and CPAP: effect on cardiac remodeling in subjects with abdominal obesity. *Respir Med* 2012;106:145–52.
44. Hedner J, Ejnell H, Caidahl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens*. 1990 Oct;8(10):941–6.
45. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A and et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375–83.
46. Baguet JP, Barone-Rochette G, Levy P, et al. Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010;36:1323–9.
47. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnoea associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121:422–9.
48. Wachter R, Lüthje L, Klemmstein D and et al. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *Eur Respir J* 2013;41:376–83.
49. Lisi E, Faini A, Bilo G and et al. Diastolic dysfunction in controlled hypertensive patients with mild-moderate obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol* 2015;187:686–92
50. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengül H, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005;26:283–8.
51. Butt M, Dwivedi G, Shantsila A and et al. Left ventricular systolic and diastolic function in obstructive sleep apnoea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Circ Heart Fail* 2012;5:226–33.
52. Kepez A, Niksarlioglu EY, Hazirolan T, et al. Early myocardial functional alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography* 2009;26:388–96.
53. Altıparmak İH, Erkuş ME, Polat M and et al. Relation of elastic properties of pulmonary artery with left ventricular abnormalities and aortic stiffness in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: A cross-sectional echocardiographic study. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2016 Jun;44(4):289–99
54. Chen YL, Su MC, Liu WH and et al. Influence and predicting variables of obstructive sleep apnea on cardiac function and remodeling in patients without congestive heart failure. *J Clin Sleep Med* 2014;10:57–64.
55. Cicek D, Lakadamyali H, Yağbasan BD and et al. Obstructive sleep apnoea and its association with left ventricular function and aortic root parameters in newly diagnosed, untreated patients: a prospective study. *J Int Med Res* 2011;39:2228–38
56. Tavil Y, Kanbay A, Sen N and et al. The relationship between aortic stiffness and cardiac function in patients with obstructive sleep apnea, independently from systemic hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:366–72
57. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1433–9.