

UYKU APNESİ, HİPERTANSİYON VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Sleep Apnea, Hypertension and Cardiovascular Diseases

Yaşar TURAN

ÖZET

Obstrüktif uyku apnesi (OSA), uyku esnasında tekrarlayan bir şekilde, farengeal bölgede hava yolunun kapanması nedeniyle, nefes almanın kısmen veya tamamen kesintiye uğraması ile karakterizedir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya yüksek risk grubundaki birçok hastada uyku apnesi de eşlik etmektedir. OSA'nın kardiyovasküler sonuçları, birçok gözlemsel ve prospektif çalışmada araştırılmıştır. OSA ile hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyak aritmiler, inme, kalp yetmezliği ve ani ölüm arasında pozitif bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu derlemede; OSA ile bu hastalıklar arasındaki ilişki ve aynı zamanda OSA tedavisinin, bu kardiyovasküler hastalıklar ve klinik sonuçları üzerine olan etkisi özetlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Uyku apnesi; Hipertansiyon; Kardiyovasküler hastalık*

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by repetitive episodes of partial or complete interruption in breathing during sleep due to airway collapse in the pharyngeal region. The patients with, or at risk of, cardiovascular disease may also have concomitant sleep apnea. The cardiovascular consequences of OSA have been widely investigated in observational and prospective studies. There is evidence about the positive relationship between OSA and hypertension, coronary artery disease, cardiac arrhythmias, stroke, heart failure and sudden death. In this review, we summarize the association between OSA and each of these conditions and also the impact of OSA treatment on reversing these cardiovascular diseases and the clinical endpoints.

Keywords: *Sleep Apnea; Hypertension; Cardiovascular Disease*

Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Yozgat

Yaşar TURAN, Dr. Öğr. Üyesi

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Yaşar TURAN,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı
Adnan Menderes Bulvarı No:44,
66200, Yozgat
Tel: +90 532 6203155
e-mail:
yasar044@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 30.06.2017

Kabul tarihi/Accepted: 27.09.2017

Bozok Tıp Derg 2018;8(Özel Sayı):1-8
Bozok Med J 2018;8(Özel Sayı):1-8

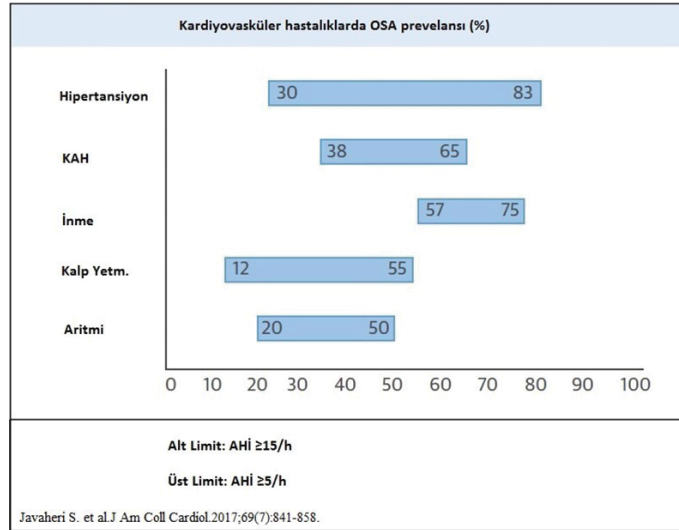
Bu çalışma Üniversitemizin **13 Mayıs 2017** tarihinde düzenlediği **Uyku Sempozyumu**'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

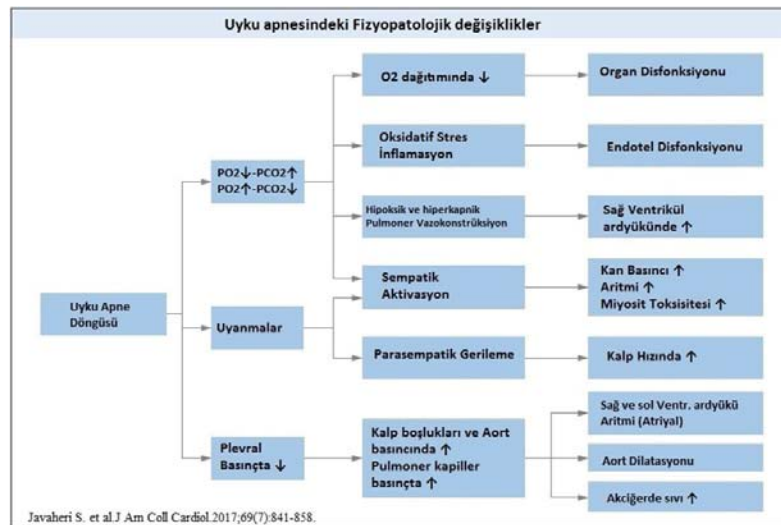
Obstrüktif uyku apnesi (OSA), uyku sırasında tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize sık görülen bir durumdur. Uyku apnesi, kardiyovasküler hastalığı (KVH) bulunanlarda oldukça yaygındır (Şekil 1). KVH dünya çapında ölümün en sık sebebidir. Uyku apnesi, özellikle ciddi olduğunda, tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler mortalitede artış ile ilişkilidir, ayrıca uyku apnesi, KVH açısından bağımsız ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür (1, 2). OSA gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavisi, KVH'a karşı halk sağlığı yaklaşımının kritik bir parçasıdır.

KARDİOVASKÜLER ETKİLENMENİN MUHTEMEL MEKANİZMASI

Son dönemde yapılan çalışmalar ve artan veriler OSA'ya eşlik eden KVH'ın mekanizmasını anlamamıza yardımcı olmuştur. KVH gelişmesine katkıda bulunan birçok yolak mevcuttur. Bu yolakların daha iyi anlaşılması ile gelecekte yeni tedavi seçenekleri ortaya konabilir. Kardiyovasküler etkilenmeye yol açan yolakların birçoğunun temeli; OSA'ya bağlı gelişen deoksijenasyon, reoksijenasyon evreleri ve hiperkapni, bunun yanında kapalı üst hava yoluna karşı artmış solunum çabaları, negatif intratorasik basınç ve uyanmalar sonucunda tipik olarak sempatik aktivitede artışın meydana gelmesidir (Şekil 2).



Şekil 1: Kardiyovasküler hastalıklarda uyku apne sıklığı



Şekil 2: Kardiyovasküler etkilenme mekanizmaları

Geçici Hipoksi

Uyku apneli hastalar uyku esnasında, hastalık ciddiyetine göre değişen oranda, tekrarlayan apne ve hipopneye maruz kalırlar. Obstrüktif olay sonucunda meydana gelen deoksijenasyon evresini, tıkaçıcı olay sona erdikten sonra reoksijenasyon evresi takip eder. Hipoksi evresinde karotid kemoreseptör aktivasyonu, sempatik sinir aktivasyonu, ve kan basıncında ani yükselme meydana gelir (3, 4). Tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon evreleri sonucu oluşan hasar ile birlikte serbest oksijen radikallerinde ve inflamatuvar yanıtta artma meydana gelir (5).

Sempatik Aktivasyon

Tekrarlayan hipoksi sonucunda, vazokonstriksiyona neden olan ve kan basıncını arttıran sempatik sistem aktive olur. Sempatik aktivasyonun, OSA'lı hastalarda birçok zararlı kardiyovasküler etkileri mevcuttur. Bunların başında kan basıncında kalıcı yükselmeye sebep olması sayılabilir

Oksidatif Stres

Reaktif oksijen radikallerinin çeşitli organ ve sistemlere olan etkisi OSA ile ilişkili diğer bir patojenik yoldur. Vasküler ortamda artmış oksidatif stres, endotel disfonksiyonunun patogenezinde rol almaktadır ve bu olay muhtemelen koroner arter hastalığında (KAH) vasküler lezyon oluşumuna katkıda bulunur (6). Ayrıca OSA'da artmış oksidatif stres, bilişsel bozukluk, inflamasyon, ateroskleroz, hipertansiyon (HT) ve miyokardiyal hasara sebep olabilir (4).

İnflamasyon

Genel olarak, OSA'nın, en azından kısmen eşzamanlı obezite varlığı nedeniyle, kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon, birçok KVH patogenezinde önemli bir role sahiptir. Yapılmış olan bazı çalışmalarda, inflamasyon ve OSA arasında bağımsız bir ilişki tespit edilmiştir (7). Bu konu değerlendirilirken, inflamasyon ve oksidatif stres üzerine obezitenin de etkili olduğu unutulmamalıdır.

Intratorasik Basıncıdaki Değişiklikler

Uyku apnesinde oluşan apne ve hipopneler sırasında tekrarlayan inspiratuvar çabalar, negatif intratorasik basınç değişikliklerine, artmış sol ventriküler

transmural basınca, artmış ardyük ve sağ ventriküler venöz dönüşü ve interventriküler septumun anormal sola kaymasına neden olur. Sonuç olarak, miyokardiyal oksijen talebinin artmasına, miyokardiyal gevşemede bozulmaya ve azalmış kardiyak atım hacmine yol açar.

Metabolik Düzensizlik

Uyku düzensizliği ve kısıtlanmasının, metabolik disregülasyonun nedeni olduğu düşünülmektedir. Uyku düzensizliği glukoz toleransını azaltır, akşam kortizol konsantrasyonlarını artırır ve insülin salınımını azaltır (8). OSA ve uyku düzensizliği; artmış iştah, insülin direnci ve Diyabetes Mellitus gelişmesi ile de ilişkilidir (9,10).

UYKU APNESİ İLE İLİŞKİLİ KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Hipertansiyon

Sistemik HT OSA'nın en iyi bilinen kardiyovasküler sonucudur. Son yıllarda yapılan deneysel, gözlemsel ve klinik araştırmalardan elde edilen kanıtlar OSA'yı sistemik HT için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak ortaya koymuştur. Wisconsin Sleep Cohort çalışmasında, başlangıçtaki OSA varlığı ile 4 yıllık takipte HT gelişmesi arasında, bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak anlamlı bir ilişki rapor edilmiştir (11). Geniş ölçekli bir kesitsel çalışma olan Sleep Heart Health Study'de, OSA ve sistemik HT arasında güçlü bağımsız bir ilişki rapor edilmiştir (12).

Hipertansif hastaların %30-40'ında uyku apnesi, uyku apnesi olanların ise yaklaşık %50'sinde HT anamnezi mevcuttur (13).

Uyku apnesine bağlı HT genellikle kan basıncında gece olması gereken azalmanın olmayışı ile karakterizedir (Non-dipper). Bununla birlikte; artmış sempatik aktivite ve hipoksi ile ilişkili diğer vazoaaktif ajanlar sebebiyle gündüz hipertansiyonuna da sebep olur.

Hipertansiyonlu hastalarda 'continuous positive airway pressure' cihazının (CPAP) kan basıncındaki düşüşe katkısını ölçmek için yapılan çalışmalarda, CPAP tedavisi uygulanan OSA'lı hastalarda kan basıncında az fakat istatistiksel olarak anlamlı azalmalar bildirilmiştir (14).

Uzun dönemde 2-3 mmHg sistolik tansiyon düşüşü KAH ve inme için %4-8'lik bir azalma ile ilişkilidir ve HT olan hastalarda uyku apnesinin uzun dönem tedavisi kardiyovasküler etkilenmeyi azaltabilir (15).

HT kronik bir hastalık olduğundan, vasküler yatağın ve diğer kan basıncı düzenleyici mekanizmaların yeniden düzenlenmesi kısa dönemde mümkün olmayabilir. Randomize klinik çalışmalarda takip süresi genelde kısa olduğundan, kan basıncı düşüşü uzun dönemde daha fazla olacaktır. CPAP tedavisi ile ilişkili maksimum kan basıncı azalmasının sağlanması, sık tedavi ile 3-6 ay sürebilir. Medikal tedavi ve CPAP tedavisi yanında yaşam tarzı değişikliği ve kilo kaybı sağlanabilirse, çok daha etkili kan basıncı düzenlemesi sağlanabilir.

Kardiyak Aritmi

OSA ve kalp ritim bozukluğu arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Bradikardi ve atriyoventriküler blok, OSA ile birlikte sıklıkla gözlenmektedir ve büyük olasılıkla apne ve hipopneye eşlik eden vagal stimülasyonun aracılık ettiği düşünülmektedir. OSA'da atriyoventriküler blok sıklıkla, REM uykusu sırasında ortaya çıkma eğilimindedir ve CPAP tedavisi ile düzelmeye sağlanabilir.

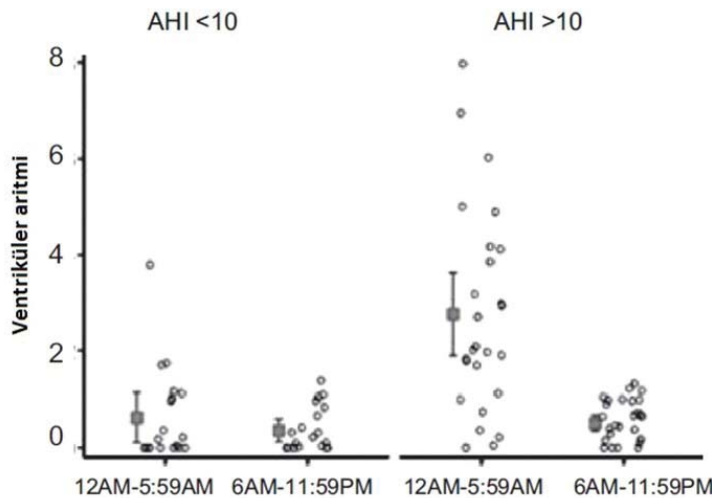
Sleep Heart çalışmasında OSA'lı hastalarda süreksiz ventriküler taşikardi 3 kat, kompleks ventriküler ektopik atımlar ise 2 kat daha fazladır (2). OSA'lı hastalarda ventriküler aritmilerde gece belirgin bir artış

izlenmektedir (Şekil 3)(16). Yapılan randomize klinik çalışmalarda CPAP ile tedavi edilen OSA hastalarında 24 saatlik kalp hızının ve ventriküler aritmilerin azaldığı gösterilmiştir (17).

Atriyal Fibrilasyon

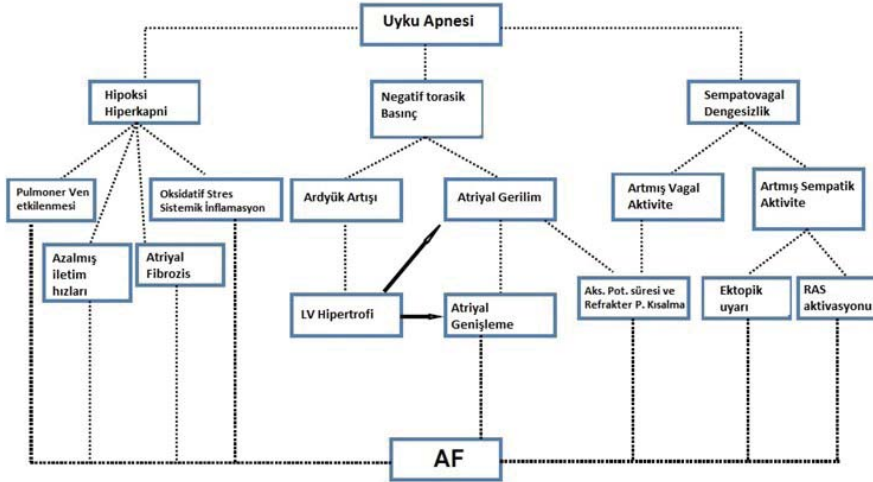
En sık görülen kardiyak aritmi olan atriyal fibrilasyon (AF) OSA ile en güçlü ilişkiye sahip aritmi türüdür. AF, inme ve kardiyovasküler morbiditenin önemli bir nedenidir. Sleep Heart çalışması, uyku apnesi olanlarda AF riskinin 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (2). Cadby ve ark. yaptığı çalışmada 5/saat üzerindeki apne hipopne indeksinin (AHI), AF'nin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (18). AF'li hastalarda OSA sıklığı normal topluma göre daha fazladır. Bu hastaların yaklaşık yarısında OSA bulunduğu tespit edilmiştir. OSA hastalarında AF gelişimini arttıran çeşitli mekanizmalar mevcuttur (Şekil 4) (19).

Atriyal fibrilasyon kılavuzlarında, OSA'nın AF ile ilişkili olduğu ve ablasyon prosedürlerinin başarısında azalmaya sebep olan bir faktör olduğu belirtilmektedir (20). Bu hastalarda uyku apnesi taraması önemli olup, OSA varlığında CPAP tedavisi diğer ritim kontrol stratejilerinin etkinliğini en üst düzeye çıkarabilir. AF hastalarında OSA'nın tedavi edilmesi tromboembolik riski de azaltabilir.



Şekil 3: Ventriküler aritmi sıklığı ve OSA arasındaki ilişki

Ventriküler aritmi ve OSA arasındaki ilişki. AHI: Apne-Hipopne İndeksi.
Zeidan-Shwiri et al. *Heart Rhythm* 8:657-662, 2011.



Goudis CA, Ketikoglou DG. Int J Cardiol. 2017;230:293-300.

Şekil 4: Uyku apnesinde Atriyal Fibrilasyona sebep olan mekanizmalar

Pulmoner Hipertansiyon

Uyku apneli hastaların yaklaşık %20'sinde eşlik eden pulmoner hipertansiyon (PHT) bulunmaktadır (21). OSA'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon için risk faktörleri; mevcut akciğer hastalığı, obezite-hipoventilasyon sendromu, yüksek AHİ ve gündüz hipoksemisini içermektedir. Uyku apnesi olan hastalarda 8 yıllık sağ kalım PHT eşlik edenlerde %43 iken, eşlik etmeyenlerde %76'dır (22). Bu sebeple uyku apneli hastaların da PHT açısından değerlendirilmesi önemlidir. Aynı zamanda PHT'li tüm hastalara uyku apnesini ekarte etmek için polisomnografi önerilmektedir.

12 haftalık CPAP tedavisi ile pulmoner arter basıncında 24-30 mmHg azalma izlenmektedir. Sağlanan fayda pulmoner arter basıncı yüksek olanlarda daha belirgindir (23).

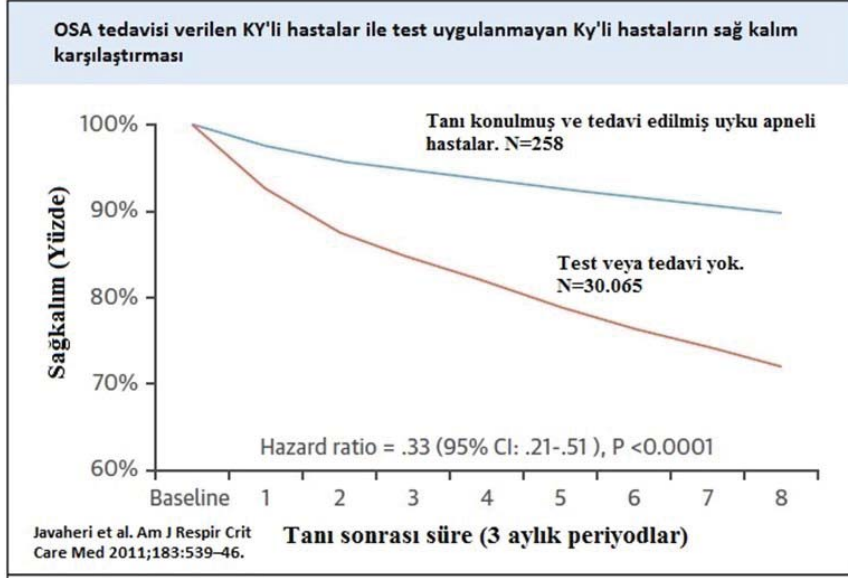
Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği olan hastalar ile yapılan çalışmalar, normal popülasyona göre çok daha yüksek olmak üzere, hastaların yaklaşık %40-60'ında uyku apnesi bulunduğunu göstermiştir (24, 25). OSA; HT, KAH ve aritmiler, tekrarlayan hipoksiler ve artmış sempatik aktivite yoluyla akut ve kronik kalp yetmezliğine neden olabilir. Bununla birlikte, tanı konulmamış olan

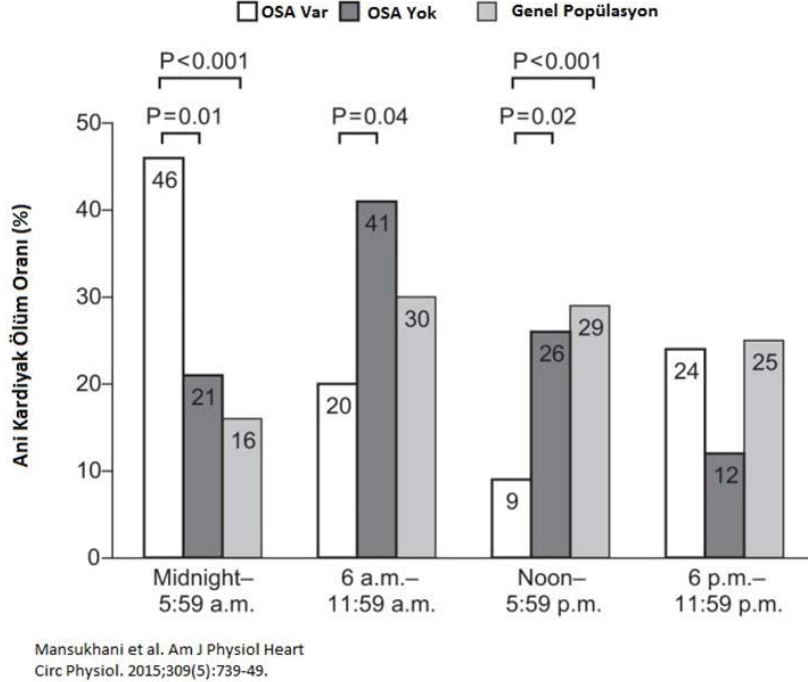
OSA, asemptomatik hastaları da semptomatik hale getirebilir. Yapılan 2 prospektif çalışmada, OSA yeni kalp yetmezliğinin bağımsız belirleyicisi olarak tespit edilmiştir (2, 26).

Zorlu inspirasyon sonucu oluşan artmış negatif intratorasik basınç sebebiyle sol ventrikül transmural gradient ve ardyük artarken, kardiyak atım hacmi azalır. Artmış sağ ventriküler venöz dönüş sebebiyle oluşan sağ ventrikül hacim artışı interventriküler septumu sola iterek sol ventrikül hacmini ve sol ventrikül dolumunu azaltabilir.

Obstrüktif uyku apnesi, ciddi kalp yetmezliğinin hem bir belirteci, hem de subklinik ventrikül disfonksiyonunu dekompanse hale getirerek, kalp yetmezliği kliniğinin kötüleşmesinde etkisi olan bir faktördür. OSA tekrar hastaneye yatış ve mortalite (Şekil 5) ile bağımsız bir şekilde ilişkilidir (27, 28). OSA'da CPAP ile vasküler ve miyokardiyal sempatik aktivitenin azaldığı, miyokard aktivitesinin iyileştiği ve belirgin olmamak ile birlikte ejeksiyon fraksiyonunun arttığı gösterilmiştir (29, 30). Başka bir randomize klinik çalışmada CPAP tedavisi ile diastolik fonksiyonlarda düzelme izlenmiştir (31).



Şekil 5: Kalp yetmezliğinde OSA tedavisi ile sağkalım arasındaki ilişki



Şekil 6: Ani Kardiyak Ölüm ile OSA arasındaki ilişki

Ani Ölüm

Yıllardır süren araştırmalar, OSA ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar sağlamıştır. Üç büyük kohort çalışmasında, etki eden diğer faktörler de hesaplandıktan sonra, OSA'nın tüm nedenlere bağlı ölümle bağımsız olarak ilişkili olduğu ortaya konmuştur (1, 32, 33). OSA ile ilişkili olan kardiyak aritmi artışı, ani ölüme sebep olabilecek faktörlerden biridir. OSA hastalarında, diğer hastalar ile karşılaştırıldığında, gece 24.00-06.00 arasında daha fazla ölüm gerçekleşmektedir (Şekil 6)(34).

Ciddi OSA'lı hastalar gece miyokardiyal iskemi açısından yüksek risk grubundadır. OSA gece ve sabaha karşı oluşan MI ile ilişkilidir (35). Ölümcül olmayan MI daha fazla olduğu gibi ölümcül MI ve ani kardiyak ölüm de daha fazla görülmektedir. 10.000 vakalıkl bir seride, bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, OSA ve anlamlı desatürasyon, ani kardiyak ölümden 2 kat artış ile ilişkilidir (36). Marin ve ark. 10 yıllık takipte, tedavi alan ciddi OSA'lı hasta grubunda, tedavi almayan hastalar ile karşılaştırıldığında, ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların ve kardiyovasküler mortalitenin daha az olduğunu göstermiştir (37).

REFERANSLAR

1. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008 Aug;31(8):1079-85.
2. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):352-60.
3. Katragadda S, Xie A, Puleo D, Skatrud JB, Morgan BJ. Neural mechanism of the pressor response to obstructive and nonobstructive apnea. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1997 Dec;83(6):2048-54.
4. Khayat R, Pleister A. Consequences of Obstructive Sleep Apnea: Cardiovascular Risk of Obstructive Sleep Apnea and Whether Continuous Positive Airway Pressure Reduces that Risk. *Sleep medicine clinics*. 2016 Sep;11(3):273-86.
5. Cowie MR. Sleep apnea: State of the art. *Trends in cardiovascular medicine*. 2017 May;27(4):280-9.
6. Patt BT, Jarjoura D, Haddad DN, Sen CK, Roy S, Flavahan NA, et al. Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010 Dec 15;182(12):1540-5.
7. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in

patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003 Mar 04;107(8):1129-34.

8. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* (London, England). 1999 Oct 23;354(9188):1435-9.
9. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2006 Mar;29(3):657-61.
10. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Mar 01;165(5):670-6.
11. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England journal of medicine*. 2000 May 11;342(19):1378-84.
12. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *Jama*. 2000 Apr 12;283(14):1829-36.
13. Sova M, Sovova E, Hobzova M, Zapletalova J, Kamasova M, Kolek V. The effect of continuous positive airway pressure therapy on the prevalence of masked hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2015 Jun;159(2):277-82.
14. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014 Apr;145(4):762-71.
15. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Feb 21;69(7):841-58.
16. Zeidan-Shwiri T, Aronson D, Atalla K, Blich M, Suleiman M, Marai I, et al. Circadian pattern of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with sleep-disordered breathing and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart rhythm*. 2011 May;8(5):657-62.
17. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005 Sep;60(9):781-5. PubMed PMID: 15994252.
18. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. *Chest*. 2015 Oct;148(4):945-52.
19. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *International journal of cardiology*. 2017 Mar 01;230:293-300.
20. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a

report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart rhythm*. 2012 Apr;9(4):632-96

21. Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Ootake K, Banno K, et al. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2002 Jun;56(3):311-2.

22. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *The American journal of cardiology*. 2009 Nov 01;104(9):1300-6.

23. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *European heart journal*. 2006 May;27(9):1106-13.

24. Schulz R, Blau A, Borgel J, Duchna HW, Fietze I, Koper I, et al. Sleep apnoea in heart failure. *The European respiratory journal*. 2007 Jun;29(6):1201-5.

25. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*. 2003 Feb 11;107(5):727-32.

26. Roca GQ, Redline S, Claggett B, Bello N, Ballantyne CM, Solomon SD, et al. Sex-Specific Association of Sleep Apnea Severity With Subclinical Myocardial Injury, Ventricular Hypertrophy, and Heart Failure Risk in a Community-Dwelling Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities-Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2015 Oct 06;132(14):1329-37.

27. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *European heart journal*. 2015 Jun 14;36(23):1463-9.

28. Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Positive airway pressure therapy with adaptive servoventilation: part 1: operational algorithms. *Chest*. 2014 Aug;146(2):514-23.

29. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*. 2003 Mar 27;348(13):1233-41.

30. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004 Feb 01;169(3):361-6.

31. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Mar-

tinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):375-83.

32. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS medicine*. 2009 Aug;6(8):e1000132.

33. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008 Aug;31(8):1071-8.

34. Mansukhani MP, Wang S, Somers VK. Sleep, death, and the heart. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2015 Sep;309(5):H739-49.

35. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Jul 29;52(5):343-6.

36. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Aug 13;62(7):610-6.

37. 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 (London, England)*. 2005 Mar 19-25;365(9464):1046-53.