

Syndrome d'apnée obstructive du sommeil et Morbidité Cardiovasculaire

Obstructive apnea syndrome and cardiovascular morbidity

E A.N. Zitouni, N. Oumnia

Service de Médecine Interne .EHS SALIM ZEMIRLI

RÉSUMÉ

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est devenu un problème de santé publique majeure, de par sa prévalence élevée mais surtout de sa morbidité, notamment cardiovasculaire. (SAOS) touche environ 4% des hommes et 2% des femmes d'âge moyen mais beaucoup de ces patients ne sont ni diagnostiqués ni traités. La notion de lien de causalité s'est confirmée ces dernières années sur des données épidémiologiques, expérimentales et thérapeutiques. Le SAOS peut entraîner des complications cardiaques nocturnes, liées essentiellement à l'hypoxémie et à l'activation du système nerveux sympathique : hypertension artérielle systémique (HTA), hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et arythmies cardiaques et la mort subite. Le SAOS est également un facteur de risque indépendant d'HTA diurne et d'HTAP diurne, et probablement de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral. La prévalence dans la population générale et l'impact sur la genèse et l'évolution de l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire, des troubles du rythme cardiaque, de la maladie coronarienne, de l'insuffisance cardiaque et des accidents vasculaires cérébraux doivent inciter à diagnostiquer et à traiter précocement les troubles respiratoires du sommeil et si possible à les prévenir. L'impact du traitement du SAOS par pression positive continue est démontré dans l'HTA si l'observance est supérieure à 4h mais, concernant la prévention des autres complications, des essais contrôlés sont encore nécessaires.

Mots clés : Syndrome d'apnée du sommeil, Facteur de risque cardiovasculaire, Dysfonction vasculaire, Hypoxie, Hypertension artérielle

SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) has become a major public health problem, due to its high prevalence but especially its morbidity, particularly cardiovascular. (OSAS) affects approximately 4% of middle-aged men and 2% of women, but many of these patients go undiagnosed and untreated. The notion of a causal link has been confirmed in recent years based on epidemiological, experimental and therapeutic data. OSA can lead to nocturnal cardiac complications, mainly linked to hypoxemia and activation of the sympathetic nervous system: systemic arterial hypertension (hypertension), pulmonary arterial hypertension (PAH) and cardiac arrhythmias and sudden death. OSA is also an independent risk factor for daytime hypertension and daytime PAH, and probably for coronary heart disease and stroke. The prevalence in the general population and the impact on the genesis and evolution of systemic and pulmonary arterial hypertension, cardiac arrhythmia, coronary heart disease, heart failure and stroke should encourage diagnosis and treat sleep-disordered breathing early and, if possible, prevent them. The impact of treatment of OSAS with continuous positive airway pressure is demonstrated in hypertension if compliance is greater than 4 hours but, regarding the prevention of other complications, controlled trials are still necessary

Keywords : Sleep apnoea syndrome, Cardiovascular risk, Endothelial dysfunction, Hypoxia, Hypertension.

INTRODUCTION

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie très fréquente. Sa prévalence était initialement estimée entre 4 et 9 % de la population générale, mais elle semble plus près des 15 %. Elle est même probablement de l'ordre de 50 % pour les patients porteurs d'une pathologie cardiaque, vasculaire ou métabolique.

Le SAOS est dû à un collapsus des voies aériennes supérieures, ce dernier pou-

vant être favorisé par un morphotype facial particulier, des anomalies musculaires, une obésité, un encombrement du pharynx, un tabagisme, la prise d'hypnotiques ou d'alcool ou encore un diabète. Une participation génétique est également évoquée.

Les symptômes évocateurs d'un SAOS sont bien connus, de même que les scores à utiliser pour son dépistage et sa prise en charge (Epworth pour la somnolence, Berlin pour le SAOS à proprement parler). L'examen de référence pour son diagnostic est la polysomnographie (ou la polygraphie respiratoire nocturne), qui permet d'obtenir entre autres l'index d'apnées-hypopnées (IAH) par heure d'enregistrement. Pour être pris en compte dans l'IAH, les événements respiratoires (apnées et hypopnées) doivent avoir une durée d'au moins 10 secondes. Le diagnostic de SAOS est retenu si l'IAH est supérieur à 5 par heure et si les événements sont essentiellement obstructifs (persistance de l'effort respiratoire).

Le risque cardiovasculaire est donc augmenté chez les patients porteurs d'un SAOS, avec une survenue plus fréquente des événements cardiovasculaires mortels et non-mortels (HTA, insuffisance, arythmie et ischémie cardiaque et AVC). La sévérité de l'hypoxémie nocturne est le facteur majeur prédictif de ces complications.

Les conséquences du SAOS sont multiples, en particulier cardiovasculaires. Ainsi, le SAOS est impliqué dans l'hypertension artérielle (HTA), la fibrillation atriale, l'insuffisance cardiaque, la pathologie coronaire ou encore les accidents vasculaires cérébraux. Depuis maintenant plusieurs années, c'est au tour des relations entre SAOS et pathologie vasculaire (hors HTA) d'être étudiées.

La mise en évidence d'anomalies cardiovasculaires chez un patient atteint de SAS n'implique pas obligatoirement une relation de cause à effet, car le SAS est souvent associé à d'autres pathologies, en particulier l'obésité ou le diabète, qui peuvent entraîner des complications cardiovasculaires comparables.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle (HTA) est reconnue comme une complication potentielle du SAOS,

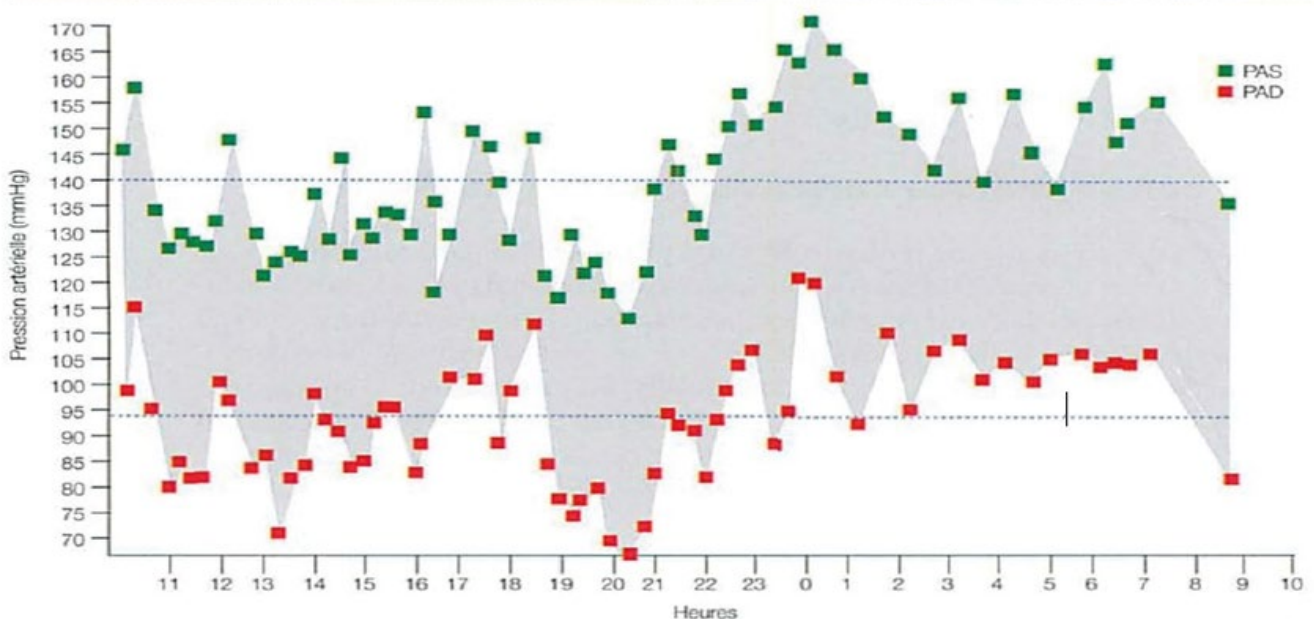
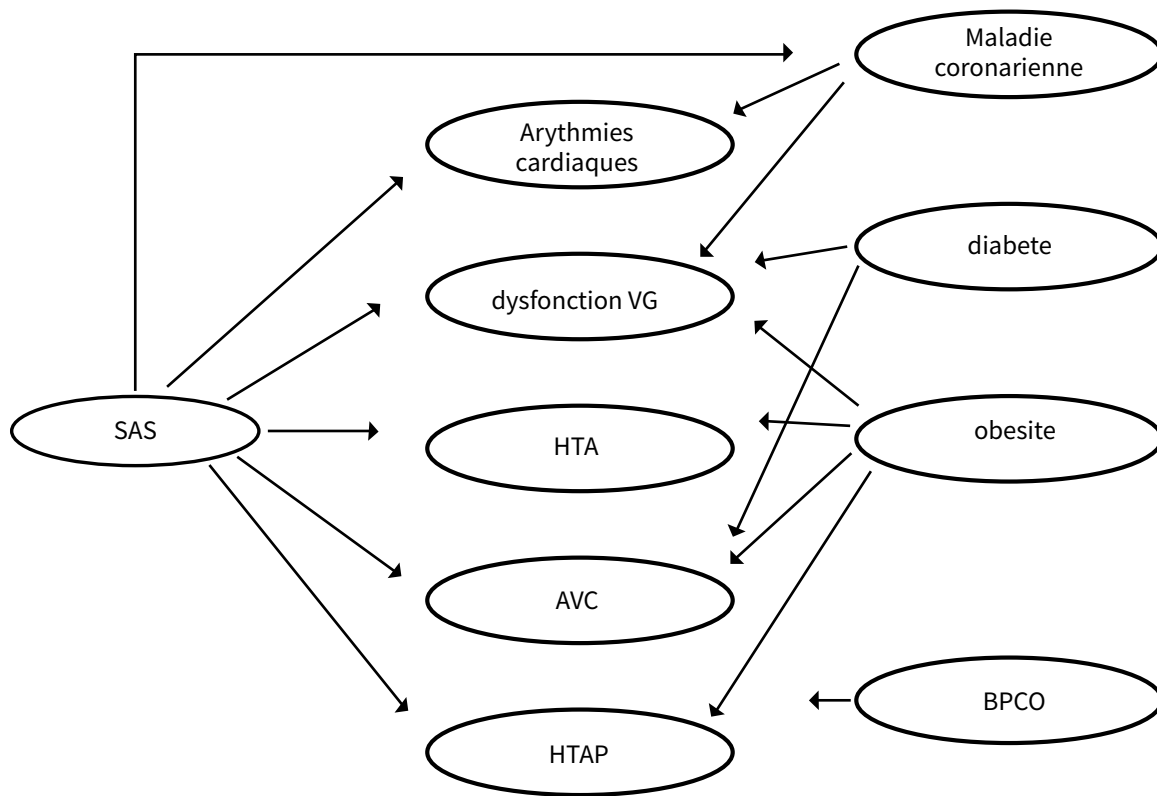
indépendamment des facteurs de risque confondants, avec une relation "dose-réponse" reconnue entre la sévérité du SAOS et le risque de survenue d'une HTA. Le SAOS est ainsi la cause la plus courante d'hypertension secondaire. La prévalence de ce syndrome est particulièrement élevée (jusqu'à 85%) chez les patients présentant une HTA réfractaire, c'est-à-dire une hypertension résistante. Une HTA est considérée comme réfractaire ou résistante en cas de persistance de la pression artérielle au dessus de la cible tensionnelle (140/90 ou 130/80 mmHg en cas de diabète), malgré un traitement pharmacologique bien conduit associant au moins trois classes thérapeutiques dont un diurétique. La pression artérielle durant la nuit, normalement abaissée de 10% selon le profil nyctéméral physiologique, a alors tendance à augmenter chez les patients apnéiques. Ce caractère nondipper a un impact négatif sur le pronostic cardiovasculaire : une augmentation de la pression artérielle nocturne de 10% serait associée à une hausse de 20% de la mortalité, cardiovasculaire. Elle est probablement sous-estimée dans le SAOS, car souvent exclusivement nocturne ; il s'agit alors de l'HTA masquée.

L'hypertension artérielle fait suite à une stimulation majeure du système nerveux

sympathique périphérique. Cette hyperactivité, provoquée par les phénomènes d'hypoxie et d'hypercapnie, se traduit par une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression

L'augmentation du tonus sympathique persiste également la journée, provoquant alors une

SAOS et morbidité cardiovasculaire



MAPA des 24 heures, montrant une HTA à prédominance diastolique et nocturne.

hypertension artérielle non seulement nocturne mais aussi diurne chez l'ensemble des patients apnéiques. L'HTA est un facteur de risque bien connu d'athérosclérose et vient alors s'ajouter aux autres mécanismes impliqués dans le développement des maladies cardiovasculaires chez les apnéiques. Pour le diagnostic de l'HTA, chez les patients SAOS, du fait de ces caractéristiques, la mesure de la pression artérielle ambulatoire des 24 heures (MAPA) est très informative, en particulier du fait des données nocturnes qu'elle fournit. Son utilisation est ainsi recommandée en présence d'un SAOS.

SAOS ET MALADIE CORONARIENNE

Le SAOS est associé à une augmentation du risque relatif de coronaropathie. De nombreuses études montrent une prévalence d'environ 30 % de SAHOS (avec IAH supérieur à 10/h) chez des patients porteurs d'une coronaropathie. La prévalence de l'ischémie silencieuse (sous-décalage du segment ST en holter) au cours du SAOS a été retrouvée chez près de 30 % des patients coronariens.

L'existence d'un SAOS altère la récupération myocardique après un infarctus,

augmente le risque de resténose après une angioplastie, et surtout accroît de 60 à 70 % le risque de décès et de morbi-mortalité CV chez des patients ayant une coronaropathie. Les patients porteurs de SAOS obstructif ont un score calcique plus élevé que les patients sans SAOS, et ce d'autant plus que le SAOS est sévère. Il a également été observé des épisodes nocturnes d'angor et de sous-décalage du segment ST chez près d'un tiers des patients souffrant de ce syndrome. L'apnée et l'hypoxémie au cours du SAOS provoquent une inadéquation entre besoins et apports myocardiques en oxygène qui peut provoquer, à la phase aiguë, une ischémie myocardique et déclencher de l'arythmie. À la phase chronique, l'ischémie myocardique est multifactorielle, favorisée par les épisodes récurrents d'hypoxémie, l'hypertension artérielle, la vasoconstriction sympathique, l'augmentation de la pression transmurale, et à plus long terme l'inflammation systémique et la dysfonction endothéliale qui peuvent induire des lésions coronaires. Chez les patients coronariens, le traitement du SAOS par PPC pourrait améliorer le pronostic, ainsi des études observationnelles montrent que les risques de nouvel accident cardiovasculaire et de mortalité sont diminués chez les patients bénéficiant d'un traitement par PPC.

SAOS ET ARYTHMIES CARDIAQUES

1-Les troubles de la conduction

Les troubles de la conduction cardiaque sont les arythmies les plus fréquentes au cours du SAS, démontrés chez 7 à 18% des patients par le Holter-ECG. Il s'agit essentiellement de pauses sinusales supérieures à 2 secondes, et plus rarement de blocs auriculo-ventriculaires du deuxième degré ou du troisième degré. Ces troubles de conduction surviennent la nuit, et très rarement dans la journée à l'occasion d'un endormissement. Ils ne sont pas associés à des syncopes. La ventilation nasale en PPC entraîne le plus souvent une régression de ces troubles de conduction. Les facteurs favorisant la survenue des troubles de conduction cardiaque sont essentiellement un index d'apnées + hypopnées élevé et une hypoxémie nocturne sévère. Les études électro-physiologiques ne montrent pas habituellement d'anomalies de la conduction cardiaque à l'état d'éveil. Cependant, la mise en place d'un pacemaker cardiaque est parfois discutée en cas de persistance des troubles de conduction malgré la ventilation en PPC, et surtout en cas de mauvaise observance de cette ventilation chez un patient ayant des pauses sinusales très longues ou des épisodes de bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré.

2- Les troubles du rythme cardiaque

Les troubles du rythme cardiaque sont plus rares dans le SAS. Il s'agit essentiellement d'extrasystoles ventriculaires (ESV). La survenue d'ESV fréquentes, polymorphes, voire de salves de tachycardie ventriculaire, est observée essentiellement chez les patients ayant un SAS sévère avec des désaturations nocturnes profondes. Les arythmies supra-ventriculaires (extrasystoles, flutter, fibrillation et tachycardie auriculaires) sont très rares chez les patients atteints de SAS. Une augmentation de la variabilité nocturne de la fréquence cardiaque est souvent observée chez les patients apnéiques. La courbe de la fréquence cardiaque nocturne a un aspect cyclique tout à fait caractéristique avec une alternance de bradycardies et de tachycardies, la fréquence cardiaque passant souvent de moins de 50 à plus de 100/min. La bradycardie survient au moment de l'apnée et est liée à une stimulation des chémorécepteurs carotidiens par l'hypoxie, et la tachycardie survient au moment de la reprise ventilatoire et est en rapport avec une activation des récepteurs pulmonaires sensibles à l'étirement et à une activation du système nerveux sympathique associée à l'éveil.

3- Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA)

Le SAOS favorise la survenue d'une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) qui constitue le trouble du rythme le plus fréquent. Ainsi, la prévalence du SAOS est élevée chez les patients ayant présenté une AC/FA (18) et le risque relatif de présenter une arythmie chez un patient SAOS sévère (IAH>30) est quatre fois plus élevé.

Ces perturbations sont corrélées à la fragmentation du sommeil, aux désaturations nocturnes et au tonus sympathique. Enfin, le traitement par PPC semble être bénéfique chez les patients SAOS. Un SAOS sévère non traité double, voire triple, le risque de récurrence d'AC/FA après une cardio-version ou après une procédure d'ablation, comme le montrent les séries de M. Mattiello et al. et de D. Patel et al. Le traitement par PPC semble diminuer ce risque et réduire significativement et durablement (sur un petit effectif).

4-Anévrisme aortique

Le SAOS pourrait favoriser le développement de l'anévrisme de l'aorte thoracique ; le mécanisme présumé serait la répétition d'augmentation de la pression trans-murale aortique liée aux événements obstructifs). Il convient de

noter que l'IAH n'est pas statistiquement associée à l'évolution de l'anévrisme. Le SAOS désaturant sévère pourrait ainsi être un facteur déterminant de l'expansion rapide de l'anévrisme. Il reste à prouver, dans ce cas, la réversibilité de cette évolution sous traitement par PPC.

5-SAOS et syndromes aortiques aigus

Le SAOS favorise la constitution de lésions artérielles, et ce d'autant plus qu'il est sévère. Il existe une relation étroite entre SAOS et syndromes aortiques aigus (SAA), en particulier la dissection aortique. Cette relation passe entre autres par la dilatation aortique favorisée par le SAOS. La présence d'épisodes répétés de variation brusque de la pression transmurale, exercée sur la paroi de l'aorte, semble jouer un rôle majeur sur cette dilatation. Tout patient porteur d'un SAOS devrait avoir une recherche de dilatation de son aorte par échodoppler thoracique et abdominal. De même, la recherche d'un SAOS devrait être faite chez tout patient ayant une pathologie aortique.

6-SAOS et dysfonction ventriculaire gauche

Les apnées obstructives sont associées à une augmentation aiguë de la post-charge ventriculaire gauche (VG) qui peut entraîner une dysfonction VG systolique. L'augmentation de la post-charge VG résulte essentiellement de la vasoconstriction systémique liée à l'activation du système nerveux sympathique secondaire à l'hypoxémie et à l'éveil post apnée, et à un moindre degré de la réduction de la pression intrathoracique. L'échocardiographie a démontré, chez des patients atteints de SAS, la présence d'altérations de la fonction diastolique VG qui ont régressé après plusieurs mois de PPC. Plusieurs études ont suggéré que l'hypertrophie VG pouvait être une conséquence directe des apnées nocturnes, indépendamment de l'HTA et de l'obésité.

7- SAOS et insuffisance cardiaque

Une des conséquences possibles de l'apnée du sommeil est l'insuffisance cardiaque notamment après avoir favorisé la survenue d'événements ischémiques et amené à une altération de la contractilité du myocarde, ou bien par le biais d'un développement de cardiopathie hypertensive voire du stress oxydatif. Quelle que soit l'origine d'une insuffisance cardiaque, en dehors des épisodes de décompensation, cette affection s'accompagne d'une apnée du sommeil pour plus de 50% des patients. Cette apnée peut être obstructive mais aussi et encore plus souvent centrale voire mixte. Pour un insuffisant cardiaque, le fait d'avoir une apnée du sommeil aggrave son pronostic avec une surmortalité et surmorbidité. Ces deux conditions étant majoritairement dues à l'insuffisance cardiaque elle-même, qui s'aggrave donc sous l'influence de l'apnée et peu à des troubles du rythme ou des événements ischémiques cardiaques par exemple. Une autre particularité de l'apnée chez l'insuffisant cardiaque est d'être souvent silencieuse. Le SAOS constitue un facteur de risque indépendant de décès dans l'IC, et le traitement par PPC sur un suivi moyen de 2 ans diminuerait par 2 le risque de décès.

8-SAS et hypertension artérielle pulmonaire

Les apnées nocturnes entraînent des pics répétés d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) liés à une vasoconstriction pulmonaire induite par l'hypoxémie aiguë. Une HTAP permanente est observée chez environ 15 à 20% des patients atteints de SAOS. Il s'agit d'une HTAP précapillaire, associée à une pression capillaire pulmonaire normale, et secondaire à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Cette HTAP est généralement modérée, avec une pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne comprise entre 20 et 35 mmHg. L'HTAP est observée plus fréquemment quand le SAOS est associé à une hypoxémie diurne qui peut être secondaire à une bronchopathie chronique obstructive (BPCO) (overlap syndrome), ou à une obésité importante (hypoxémie associée à une hypercapnie diurne dans le cadre d'un syndrome obésité-hypoventilation ou hypoxémie sans hypercapnie). Cependant, le SAOS peut entraîner une HTAP permanente, même en l'absence de BPCO associée, ou d'hypoxémie diurne importante: les patients ayant une HTAP ont un indice de masse corporelle plus élevé, une hypoxémie nocturne plus sévère et un trouble ventilatoire restrictif plus marqué, alors que l'index d'apnées+hypopnées n'est pas plus élevé que chez les patients sans HTAP. L'HTAP chronique peut entraîner des altérations du ventricule droit : hypertrophie, dilatation et altération de la fonction systolique. Les effets à long terme de la ventilation nasale en PPC sur l'HTAP sont mal connus.

9-SAOS et accidents vasculaires cérébraux

En fonction de sa sévérité, le SAOS expose au risque d'AVC constitués ou transitoires, et il est également associé aux AVC silencieux. Le SAOS semble associé à une gravité initiale de l'AVC plus marquée, une durée d'hospitalisation plus longue, un handicap fonctionnel à distance plus marqué, une surmortalité précoce (en cas d'IAH supérieur à 15/h), et un risque de récurrence plus

important . L'HTA est un facteur de risque reconnu des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Outre l'HTA diurne et les variations nocturnes de la pression artérielle systémique, les apnées engendrent des fluctuations de la pression intracrânienne et du débit sanguin cérébral [38]. Parmi les perturbations humérales, l'élévation du fibrinogène plasmatique chez les patients présentant un AVC est corrélée à la gravité du SAOS . Des troubles nocturnes du rythme cardiaque (pauses sinusales, bloc auriculo-ventriculaire du second degré, tachycardie ventriculaire) sont observés dans près de la moitié des cas d'AVC récents . Il a également été rapporté, chez les patients en post-accident vasculaire cérébral, une leucoaraïose plus fréquente en cas de SAOS, suggérant que le SAOS pourrait favoriser ce type de lésions pré-disposantes. De plus, l'existence d'un SAOS en post-accident vasculaire cérébral réduirait le potentiel de récupération, allongerait la durée d'hospitalisation, et augmenterait le risque de récurrence et de décès. Le bénéfice du traitement par PPC reste discuté, cependant une étude montre une réduction de la mortalité à 5 ans lorsque le traitement par PPC (commencé 2 mois après l'AVC) est bien toléré et que les patients restent observants (par rapport à ceux qui ne l'ont pas toléré) . Utilisation précoce de la PPC semble accélérer la récupération neurologique uniquement à 1 mois et retarder l'apparition d'événements CV, sans toutefois améliorer significativement la survie ni la qualité de vie.

CONCLUSION

Le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil est une pathologie fréquente dont la prévalence est estimée entre 2 et 4% de la population générale. Son augmentation dans les années futures est prévisible par deux faits : le vieillissement de la population d'une part et la progression inquiétante de l'obésité d'autre part, représentant tous deux des facteurs de risque important de la maladie. Le SAOS représente aujourd'hui un facteur de morbi-mortalité cardiovasculaire et métabolique . Véritable problème de santé publique, le SAOS reste insuffisamment dépisté et traité. Malheureusement aucune donnée actuelle ne permet de conclure quant à l'intérêt d'un dépistage du SAOS dans la population générale dans le cadre d'une prévention primaire des événements cardio-vasculaires. L'évaluation de la prévalence du SAOS associée au niveau de risque cardio-vasculaire pourrait permettre d'identifier un groupe de patients à haut risque et de débiter des mesures précoces permettant de prévenir l'apparition de complications cardio-vasculaires. Nous disposons de traitements efficaces obtenant la disparition des symptômes et probablement l'atténuation du risque vasculaire. La ventilation en pression positive continue est le traitement le mieux évalué aujourd'hui.

RÉFÉRENCES

1. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29; 328(17): 1230-1235.
2. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. OSA: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003 Oct 8;290(14):1906-14.
3. Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al. Sleep Heart Health Study Investigators, sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 15; 160(6): 521-530.
4. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004 May;25(9):735-41.
5. American academy of sleep medicine task force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999 Aug 1; 22(5):667-89.
6. 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 Aug 25; 98(8):772-6.
7. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999 Mar 9; 99(9):1183-9. |
8. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelium and blood pressure. *J Hypertens*. 1999 Jan; 17(1):61-6.
9. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000 Nov 21;102(21):2607-10.
10. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993 Dec; 16(8 Suppl):S15-21; discussion S21-2.
11. Arnaud C, Poulain L, Levy P et al. Inflammation contributes to the atherogenic role Of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. *Atherosclerosis*. 2011 Dec; 219(2):425-31.
12. Santer BM, Konermann M, Tepel M et al. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000 Oct;16(4):648-52.
13. Eisenberg I, Ehrenberg BL, Noachtar S et al. Platelet activation, epinephrine and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrom. *Neurology*. 1998 Jul; 51(1):188-95.
14. Hoffstein V, Herridge M, Mateika S, Redline S, Strohl KP. Hematocrit levels in sleep apnea. *Chest*. 1994 Sep;106(3):787-91.
15. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2039-42.
16. Nobili L, Schiavi G, Bozano E et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000; 22(1):21-7.
17. Baguet JP, Hammer L, Levy P et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005 Nov; 128(5):3407-12. |
18. Testelmans D, Tamisier R, Barone-Rochette G et al. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine*. 2013 May; 62(2):210-6.
19. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology*. 2012 Feb; 17(2):223-36. |
20. Li J, Savransky V, Nanayakkara A et al. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Feb; 102(2):557-63.
21. Drager L, Polotsky V. Lipid metabolism: a new frontier in sleep apnea research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Aug 1;184(3):288-90.
22. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P et al. Impaired glucose- insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2003 Jul;22(1):156-60.
23. Nieto J, Young TB, Lind BK 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.
24. Young T, Peppard P, Palta M et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997 Aug 11-25; 157(15):1746-52.
25. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001 Dec; 19(12):2271-7.
26. Goncalves SC, Martinez D, Gus M et al. Obstructive sleep apnea syndrome and resistant hypertension: a case control study. *Chest*. 2007 Dec; 132(6):1858-62.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52.
28. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of European society of cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.