

**DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO E
MALATTIE CARDIOVASCOLARI.**

Nicola Montano, Eleonora Carnovali, Vincenzo Patruno

Nicola Montano, Eleonora Carnovali

Dipartimento di Scienze Cliniche, Medicina Interna II, Ospedale L. Sacco, Università degli Studi di Milano, Milano

Vincenzo Patruno

U.O. di Riabilitazione Respiratoria, Ospedale S. Marta, Rivolta d'Adda, AO di Crema (CR)

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Nicola Montano,
Dipartimento di Scienze Cliniche,
Medicina Interna II,
Università degli Studi di Milano
Ospedale L. Sacco,
via GB Grassi 74
20157 Milano
E-mail: nicola.montano@unimi.it

1. INTRODUZIONE

La sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) è una condizione patologica caratterizzata da ripetuti episodi di apnea ed ipopnea durante il sonno, secondari a completa o parziale ostruzione delle vie aeree superiori.

E' sempre associata a russamento ed eccessiva sonnolenza diurna, determinata da frequenti microrisvegli evidenti all'elettroencefalogramma (arousals), in corrispondenza dei quali, con l'aumento del tono muscolare, si osserva il ripristino della pervietà delle vie aeree (1).

L'OSAS fa parte di un insieme più ampio di disturbi respiratori del sonno (sleep disordered breathing), distinti in apnea centrale, causata da alterazioni del drive respiratorio con conseguente interruzione degli atti respiratori (associata allo scompenso cardiaco e a disturbi neurologici), e disturbi da aumento delle resistenze delle vie aeree superiori (Upper Airways Respiratory Syndrome o UARS), nei quali si verifica una riduzione variabile del flusso aereo, con mantenimento degli atti respiratori.

In questo secondo gruppo di patologie, il grado di ostruzione delle vie aeree determina quadri differenti, così definiti:

- *apnea ostruttiva notturna (OSA)*, in cui si osservano 5 o più episodi/ora di cessazione del flusso aereo per più di 10 secondi, associata a desaturazione emoglobinica > 4%;

- *ipopnea ostruttiva notturna*, in cui si osservano 15 o più episodi/ora di riduzione del 30-50% del flusso aereo per più di 10 secondi, talvolta associati a desaturazione emoglobinica >4%;

- *aumento delle resistenze aeree* senza una significativa riduzione di flusso e senza importanti desaturazioni dell'emoglobina, con sola presenza di russamento.

La gravità della patologia è definita dal numero di episodi apnoici per ogni ora di sonno (Apnea-Hypopnea Index o AHI): un AHI compreso tra 5 e 15 indica una sindrome di grado lieve, un AHI tra 15 e 30 è riferito ad un grado moderato, mentre un AHI > 30 corrisponde ad un grado severo. Misure ulteriori di gravità della OSAS includono il livello di desaturazione dell'emoglobina e il livello di sonnolenza diurna (1,2).

Dati epidemiologici

Studi epidemiologici recenti hanno rivelato una prevalenza dell'OSAS del 2-4% nella popolazione generale adulta, in particolare del 4% negli uomini e del 2% nelle donne in età compresa tra 30 e 60 anni (1,3). Risulta, tuttavia, essere una patologia in buona parte sottodiagnosticata, a motivo di una conoscenza ancora piuttosto limitata da parte dei medici. L'importanza ed il crescente interesse clinico che l'OSAS sta assumendo negli ultimi anni sono legati all'evidenza di una associazione tra questa patologia e l'attivazione di una serie di meccanismi nervosi, umorali e metabolici, tutti implicati nella genesi e nella progressione di malattie cardiovascolari (2).

Numerosi studi hanno rivelato che pazienti con OSAS presentano un aumentato rischio di sviluppare ipertensione arteriosa, aritmie cardiache, cardiopatia ischemica, ictus cerebrali, scompenso cardiocircolatorio. Dati recenti, inoltre, indicano la presenza di OSAS come fattore di rischio per ipertensione arteriosa, anche dopo correzione per la presenza di altri fattori di rischio come età, sesso, obesità, consumo di alcol e fumo di sigaretta (1,3).

Patogenesi

Il principale meccanismo riconosciuto è il restringimento o l'occlusione delle vie aeree superiori a uno o più livelli, in particolare in corrispondenza della rinofaringe, dell'orofaringe (velo pendulo), o dell'ipofaringe. La disfunzione delle vie aeree superiori e la riduzione di pervietà in punti specifici sono influenzate dal tono neuromuscolare sottostante, dalla sincronia dei muscoli oro-faringei, e dalla fase del sonno. Gli eventi ostruttivi sono in genere prevalenti durante la fase di sonno REM, in relazione all'ipotonìa muscolare tipica di tale stadio (1).

Nei pazienti obesi, l'aumento del tessuto adiposo a livello del collo, ed in particolare l'infiltrazione del connettivo perifaringeo, predispone ad un restringimento delle vie aeree. I soggetti normopeso che sviluppano apnea ostruttiva notturna possono presentare aspetti morfologici predisponenti, come ipertrofia tonsillare o anomalie scheletriche del massiccio cranio-facciale (retrognazia, deviazione del setto nasale), identificabili radiologicamente mediante RX o RMN.

Allo stesso modo, numerosi fattori esogeni, come l'uso di farmaci ad azione ipnotico-sedativa o l'assunzione di alcol etilico, possono esacerbare il grado di severità dell'OSAS in individui con un alterato controllo ventilatorio e/o con una suscettibilità al collasso delle vie aeree.

Effetti neurovegetativi e cardiovascolari acuti dell'OSAS

Nei soggetti sani l'attività nervosa simpatica diretta al controllo del tono muscolare, della frequenza e della contrattilità cardiaca, e della pressione arteriosa, diminuisce progressivamente durante l'approfondirsi delle fasi non-REM. Viceversa, il sonno REM si accompagna ad un rapido aumento del drive simpatico, per cui durante tale fase la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca raggiungono valori e comportamenti molto simili a quelli registrati durante la condizione di veglia.

Nei pazienti affetti da OSAS, gli eventi apnoici ripetuti, frammentando la normale struttura ipnica, alterano le fisiologiche interazioni tra sonno e sistema cardiovascolare.

Durante l'apnea si verifica un progressivo incremento dell'attività simpatica, mediato da riflessi chemocettivi, a loro volta indotti dall'ipossimemia e dell'ipercapnia, con conseguente vasocostrizione. L'inspirazione forzata contro vie aeree ostruite (manovra di Müller), inoltre, determina un aumento della negatività pressoria intratoracica, fino a valori di $-80 \text{ cmH}_2\text{O}$, con conseguenti modificazioni emodinamiche. Si osserva, quindi, un aumento del post-carico e una riduzione del riempimento ventricolare sinistro, condizioni che conducono ad una riduzione della gettata cardiaca. La pressione negativa intratoracica induce, inoltre, uno stiramento della parete aortica, con attivazione dei barocettori ed inibizione intermittente dell'attività simpatica (2).

Al momento dell'arousal, il ripristino della respirazione determina un improvviso ritorno venoso e, di conseguenza, un rapido aumento della gittata cardiaca. Poiché il circolo periferico si trova ancora in condizioni di marcata vasocostrizione, l'effetto globale è un drastico aumento della pressione arteriosa. Il marcato incremento pressorio induce, unitamente al ripristino della respirazione, l'inibizione dell'iperattività simpatica (2)

2. OSAS E MECCANISMI DI DANNO CARDIOVASCOLARE

Numerosi studi mostrano una correlazione sempre più evidente tra disturbi respiratori del sonno e alterazioni neurovegetative, vascolari, umorali e metaboliche associate ad aumentato rischio cardiovascolare. E' pur vero che alcuni fattori di rischio per l'OSAS (obesità, sesso maschile, età > 40 anni) sono anche i fattori predisponenti lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Recenti studi concordano, tuttavia, nell'evidenziare che i disturbi respiratori del sonno costituiscono un fattore di rischio cardiovascolare indipendente (3-5)

Ciò che rimane in gran parte da comprendere è il ruolo e la relativa importanza che i singoli meccanismi rivestono nel determinare lo sviluppo di patologie cardiocircolatorie.

Attivazione simpatica

I pazienti con OSAS presentano elevati livelli di attività simpatica non soltanto durante le fasi di apnea notturna, come precedentemente descritto, ma anche nelle ore diurne, in condizioni di veglia e di normale respirazione (6)

E' improbabile che l'obesità da sola, presente nel 60-70% dei pazienti con OSAS, sia coinvolta nella genesi dell'ipertono simpatico, dal momento che soggetti normopeso e soggetti obesi senza OSAS non hanno mostrato differenze significative dell'attività simpatica, che risulta invece aumentata negli obesi con OSAS (7).

E' noto che l'ipertensione arteriosa è associata ad un'alterazione della sensibilità barocettiva, per cui è stato ipotizzato un ruolo dei barocettori nell'origine dell'aumentata attività simpatica anche nei pazienti OSAS. Evidenze sperimentali non mostrano, tuttavia, differenze sostanziali nel guadagno barocettivo in pazienti ipertesi puri, rispetto a pazienti ipertesi con OSAS. Sembra, pertanto, improbabile che l'ipertono simpatico derivi da meccanismi baroriflessi (8).

Dati sperimentali più recenti sembrano, invece, legare l'iperattivazione simpatica diurna ad una aumentata attività riflessa dei chemocettori periferici, che risultano più sensibili allo stimolo ipossico, con conseguente potenziamento della risposta autonoma, emodinamica e ventilatoria. Facendo respirare pazienti con OSAS in ossigeno al 100%, cioè inducendo una deattivazione chemocettiva, è stata infatti riscontrata una riduzione significativa della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e dell'attività nervosa simpatica (9).

Ulteriori studi di confronto tra pazienti con e senza OSAS, sovrapponibili per età, sesso e peso corporeo, hanno evidenziato nei primi una frequenza cardiaca più elevata e con ridotta variabilità, nonché una aumentata variabilità della pressione arteriosa (10). Tali anomalie sono correlate ad un aumento del rischio cardiovascolare. In particolare, individui normotesi con ridotta variabilità della frequenza cardiaca

presentano maggiori probabilità di sviluppare ipertensione; parimenti un incremento della variabilità della pressione arteriosa si associa ad un aumentato rischio di danno d'organo (11).

Disfunzione endoteliale

L'ipossia, l'ipercapnia e gli aumenti pressori che accompagnano gli eventi apnoici ostruttivi, possono costituire uno stimolo per il rilascio di sostanze vasoattive. In pazienti affetti da OSAS sono stati, infatti, riscontrati valori significativamente elevati di endotelina (ET-1) (12).

Questa sostanza vasocostrittiva può essere, dunque, direttamente coinvolta nella genesi di un'ipertensione arteriosa sostenuta, nonché indurre modificazioni croniche della funzione endoteliale. Gli stessi livelli plasmatici di ossido nitrico, potente vasodilatatore, risulterebbero qui ridotti nei pazienti OSAS, contribuendo all'aumento del tono vascolare basale (5).

Una disfunzione endoteliale si osserva frequentemente in diverse condizioni quali ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemie, fumo di sigaretta e appare correlato ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Nondimeno, se da una parte le patologie associate all'OSAS causano una disfunzione endoteliale, l'OSAS stessa potrebbe essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di disfunzione endoteliale (2).

Infiammazione

L'infiammazione è senza dubbio un'importante componente nella progressione del danno cardiovascolare, in particolare della cardiopatia ischemica e dello scompenso cardiaco.

Lo stimolo ipossico può indurre una produzione di citochine pro-infiammatorie. Pazienti con OSAS presentano, infatti, aumentati livelli di interleuchina-6, tumor-necrosis-factor- α e proteina-C-reattiva (13). La proteina-C-reattiva stessa contribuisce al danno vascolare inibendo la sintesi di NO e potenziando l'espressione di molecole di adesione (ICAM-1) (14). L'adesione dei leucociti circolanti alle cellule endoteliali è considerata un fenomeno fondamentale per l'insorgere del processo aterosclerotico.

Stress ossidativo

Un ruolo importante nella liberazione dei radicali liberi sembra essere svolto, oltre che dall'alternanza ciclica ipossia-riossigenazione durante il sonno, anche dai leucociti polimorfonucleati che, attivati dallo stimolo ipossico aderiscono all'endotelio e rilasciano superossido (15,16). Lo stress ossidativo, ripetuto costantemente e cronicamente, conduce nel corso del tempo ad un danno vascolare (16).

Coagulazione

Recenti evidenze suggeriscono un'associazione tra OSAS e uno stato di ipercoagulabilità. L'aggregazione piastrinica è, infatti, aumentata nei pazienti con OSAS come probabile conseguenza dell'elevato livello notturno di catecolamine riscontrato in questi soggetti (17). Al rischio trombotico potrebbe verosimilmente contribuire anche un aumento della concentrazione plasmatica di fibrinogeno e della viscosità ematica.

L'osservazione che la terapia con CPAP si sia dimostrata in grado di ridurre l'aggregabilità piastrinica e l'attività del fattore VII della coagulazione avvalorava l'ipotesi di un nesso causale tra OSAS e stato di ipercoagulabilità (18)

Alterazioni metaboliche

L'OSAS appare associata anche ad anomalie del metabolismo che possono predisporre sia ad un aumento ponderale, sia ad elevato rischio cardiovascolare. La leptina, ormone ad azione anoressizzante sintetizzato dagli adipociti, è presente in concentrazioni elevate nei pazienti obesi, suggerendo l'ipotesi di una resistenza agli effetti metabolici della leptina stessa. I pazienti con OSAS mostrano livelli di tale ormone ancora più elevati rispetto a quelli riscontrati nei soggetti obesi, lasciando supporre la presenza di un maggiore grado di resistenza alla leptina in tali pazienti (19). La terapia ventilatoria con CPAP riduce i valori plasmatici di leptina e determina una diminuzione dell'accumulo lipidico a livello periviscerale (20). Di notevole interesse è la correlazione osservata tra severità dell'OSAS e grado di insulina-resistenza. Pazienti con OSAS presentano livelli più elevati di glucosio, di insulina e di emoglobina glicata, indipendentemente dall'indice di massa corporea (21). L'apnea ostruttiva grave è associata ad un rischio di sviluppare diabete mellito pari a circa 5 volte (22). La ridotta tolleranza glucidica, indipendente dalla sola obesità, potrebbe essere legata alla deprivazione di sonno, alla iperattività simpatica, alla leptino-resistenza. Il trattamento con CPAP non ha, in tal caso, mostrato un consistente miglioramento dell'insulino-resistenza (23).

3. OSAS E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

OSAS e ipertensione arteriosa

Dati del Wisconsin Sleep Cohort Study dimostrano un aumentato rischio (fino a quasi tre volte) di sviluppare ipertensione in un periodo di 4 anni, indipendentemente dagli altri fattori di rischio noti (4). Tale acquisizione implica che una porzione significativa di ciò che è generalmente considerato ipertensione essenziale può rivelarsi ipertensione secondaria ad un'OSAS non diagnosticata e non trattata. Le più recenti raccomandazioni pubblicate da JAMA hanno, infatti, riconosciuto tale sindrome come la prima causa identificabile di ipertensione (24).

OSAS e cardiopatia ischemica

Come già trattato in precedenza, effetti acuti dell'apnea notturna quali l'ipossiemia, l'iperattivazione simpatica, la ridotta gittata cardiaca e, in fase post-apnoica, il drastico incremento della pressione arteriosa, possono scatenare un episodio ischemico a carico del miocardio. A lungo termine, numerosi meccanismi concorrono allo sviluppo e alla progressione della cardiopatia ischemica: l'ipertensione arteriosa, la produzione di sostanze vasoattive, l'attivazione di processi infiammatori e pro-coagulativi, lo stress ossidativo. Dallo Sleep Heart Study Cohort, infatti, l'OSAS sembra emergere come fattore di rischio indipendente per malattia coronaria (25).

OSAS e malattia cerebrovascolare

I meccanismi cronici attivati dall'OSAS e associati all'aumentato rischio coronario, possono implicare danni anche a livello cerebrovascolare. In acuto, inoltre, gli eventi apnoici si accompagnano ad una drastica riduzione della perfusione ematica cerebrale, in gran parte legata ad un'alterazione della autoregolazione cerebrale del flusso (26). L'ictus cerebri si è dimostrato associato all'OSAS in studi caso-controllo e cross-sectional e l'apnea ostruttiva ha un'elevata prevalenza tra i pazienti con ictus. Inoltre un recente lavoro ha dimostrato che l'OSAS è un fattore di rischio indipendente per la malattia cerebrovascolare (27).

OSAS e scompenso cardiocircolatorio

Studi epidemiologici hanno descritto un'associazione tra apnea notturna, sia ostruttiva sia centrale, e scompenso cardiocircolatorio.

L'ipertensione arteriosa e l'effetto di sostanze come le catecolamine e l'endotelina contribuiscono direttamente ad un deficit della funzione sistolica e diastolica, inducendo modificazioni micro- e macrostrutturali del miocardio. L'attivazione di tali meccanismi umorali è, inoltre, certamente coinvolta nella progressione dello scompenso cardiaco e nel peggioramento della prognosi. D'altra parte lo stesso scompenso cardiocircolatorio può favorire lo sviluppo di apnea ostruttiva notturna, predisponendo ad un respiro periodico durante il quale il drive respiratorio ed il drive ai muscoli faringodilatatori sono notevolmente ridotti, con conseguente collasso delle vie aeree (2).

OSAS ed aritmie cardiache

Numerose alterazioni notturne del ritmo cardiaco sono state descritte nei pazienti con OSAS le aritmie più frequentemente osservate sono la bradicardia sinusale e i blocchi atrio-ventricolari, che rappresentano l'effetto del diving reflex in risposta all'apnea e all'ipossia (28). È importante perciò escludere l'OSAS come causa di bradiaritmia, anche in assenza di cardiopatie strutturali di base, prima di porre indicazione al posizionamento di un pace-maker definitivo.

Alcuni studi hanno recentemente mostrato un'associazione tra OSAS e fibrillazione atriale ricorrente, favorita primariamente dallo stimolo simpatico ed ipossico, ma anche dalle modificazioni cardiache ed emodinamiche acute e croniche (29).

Inoltre Gami et al (30) hanno osservato che i soggetti con OSAS hanno una maggior probabilità ad andare incontro a morte cardiaca improvvisa durante il sonno (tra mezzanotte e le 6 del mattino) piuttosto che tra le 6 del mattino e mezzogiorno, come la popolazione generale. Se l'OSAS si associ comunque ad un aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa non è ancora chiaro.

4. TERAPIA DELL'OSAS

Per la maggior parte dei pazienti che non presentano patologie coesistenti (cardiopatía ischemica, ipertensione arteriosa refrattaria, scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria), il ruolo principale del trattamento dell'apnea ostruttiva notturna è il miglioramento della qualità della vita. La decisione di iniziare la terapia non deve essere unicamente basata sull'Apnea-Hypopnea Index, poiché questo è solo scarsamente correlato alla qualità di vita, alla gravità dei sintomi e al rischio di incidenti automobilistici. L'indicazione terapeutica è, dunque, determinata dalla probabilità clinica di sviluppare malattie cardiovascolari, dalla severità della sonnolenza diurna e dagli effetti del disturbo respiratorio sulla qualità della vita⁷. Scopi primari del trattamento sono stabilizzare la ventilazione e l'ossigenazione notturna, eliminare il russamento e abolire la frammentazione del sonno. La terapia medica è sicuramente la più efficace, mentre quella chirurgica è suggerita solo in caso di scarsa compliance o di alterazioni anatomiche oro-faringee.

Terapia medica

La terapia di prima scelta dell'OSAS clinicamente manifesta è l'applicazione di pressione positiva continua alle vie aeree (Continuous Positive Airway Pressure o CPAP), mediante un dispositivo ventilatorio e una maschera nasale o oro-nasale.

Da un punto di vista clinico, studi randomizzati e controllati hanno mostrato che la CPAP è in grado di ridurre la sonnolenza e di migliorare la qualità della vita, l'umore, le capacità cognitive e la reattività (31,32). Il trattamento ventilatorio si associa inoltre ad una riduzione della mortalità e ad un miglioramento di condizioni cardiovascolari come l'ipertensione arteriosa e le aritmie cardiache e ad un miglioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra (33,34)

Studi diretti alla comprensione degli effetti della terapia ventilatoria sui meccanismi neurovegetativi evidenziano una riduzione dell'attività nervosa simpatica sia durante la notte, sia soprattutto durante le ore diurne (35). È stata, inoltre, documentata un'efficacia della CPAP nel ridurre alcuni meccanismi umorali associati all'OSAS, come lo stress ossidativo, l'infiammazione, l'aggregabilità piastrinica, la secrezione di leptina (2).

La compliance dei pazienti è spesso limitata dal disagio della maschera e della sua rumorosità, nonché da effetti collaterali come secchezza orale e nasale, congestione o irritazione nasale. In secondo luogo il livello di resistenza delle vie aeree al flusso può mostrare delle variazioni, sia nell'ambito di una notte, sia nel corso di varie notti. Da ultimo, la titolazione della CPAP necessita tempo, richiede l'impiego di personale altamente qualificato e, seppure indispensabile, risulta dunque un'operazione molto dispendiosa in termini economici e professionali.

Per tali motivi negli ultimi anni è stato realizzato un sistema alternativo di ventilazione, denominato APAP (Automatic Positive Airway Pressure), in grado di riconoscere le variazioni di resistenza al flusso aereo e di adeguare automaticamente il livello di pressione positiva a tali modificazioni. Quando viene individuato un evento respiratorio (ostruttivo o sub-ostruttivo), il sistema APAP aumenta progressivamente la pressione fino al raggiungimento di un valore terapeutico. Viceversa, in assenza di eventi respiratori, il livello di pressione positiva decresce gradualmente fino ad un minimo preimpostato, o fino all'evidenza di un ulteriore evento.

Tuttavia, un recente studio prospettico randomizzato ha mostrato che mentre la terapia con CPAP a tre mesi era in grado di ridurre significativamente la pressione arteriosa, i livelli plasmatici di proteina C-reattiva e l'indice di insulinoresistenza (HOMA-I) in un gruppo di soggetti con OSAS, la terapia con APAP non si associava a riduzioni significative né della pressione che dell' HOMA-I (36). Ciò potrebbe essere dovuto ad un maggior numero di apnee e desaturazioni residue nel gruppo APAP rispetto a quello CPAP.

Perciò saranno necessari ulteriori studi controllati per valutare la reale efficacia clinica dell' APAP non tanto sulla riduzione delle apnee e della sonnolenza, bensì sui suoi effetti sugli outcomes cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Strollo P.J. e Rogers R.M. Obstructive sleep apnea. *NEJM* 1996; 334: 99-104
2. Shamsuzzaman A.S.M., Gersh B.J., Somers V.K. Obstructive sleep apnea- Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-1914
3. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *NEJM* 1993; 328: 1230-1235
4. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *NEJM* 2000; 342: 1378-1384
5. Quan S.F., Gersh B.J. Cardiovascular consequences of Sleep-disordered Breathing: past, present and future. *Circulation* 2004; 109: 951-957.
6. Somers V.K., Dyken M.E., Clary M.P., Abboud F.M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904
7. Narkiewicz K., Van De Borne P.J., Cooley R.L., Dyken M.E., Somers V.K. Sympathetic activity in obese subjects with end without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772-776.
8. Narkiewicz K., Pesek C.A., Kato M., Phillips B.G., Davison D.E., Somers V.K. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998; 32: 1039-1043.
9. Narkiewicz K., Van De Borne P.J., Pesek C.A., Dyken M.E., Montano N., Somers V.K. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183-1189.
10. Narkiewicz K., Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98:1071-7.
11. Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in Cardiac Autonomic Regulation Preceding Arterial Hypertension in Humans Insights From Spectral Analysis of Beat-by-Beat Cardiovascular Variability. *Circulation* 2002; 106:2673-9.
12. Phillips B.G., Narkiewicz K., Pesek C.A., Haynes W.G., Dyken M.E., Somers V.K. Effects of obstructive sleep apnea of endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-66.
13. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O. et al. Elevation of plasma cytokines in disorder of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-1316.
14. Woollard K.J., Phillips D.C., Griffiths H.R. Direct modulatory effect of C-reactive protein on primary human monocyte adhesion to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 256-262.
15. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis* 1993; 23: 118-126.
16. Shulz 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: 566-570.
17. Sanner B. N., Konermann M, Ppel M. et al. Platelets function in patient with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 648-652.

18. Bokinsky G., Miller M. Ault K., Husband P. Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995; 108: 624-630.
19. Phillips B.G., Kato M., Narkiewicz K., Choe I., Somers V.K. Increase in leptin levels, sympathetic drive and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H234-H237.
20. Chin K., Shimizu K., Nakaamura T. et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patient with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999; 100: 706-712.
21. Ip M.S., Lam B., Ng M.M.T. et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676.
22. Elmasry A., Lindberg E., Berne C. et al. Sleep disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153-161.
23. Punjabi N.M., Ahmed M.M., Polotsky B.J., Breaner B. A., O'Donnell C. P. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neuro Biol* 2003; 136: 167-168.
24. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
25. Sahar E., Whithney C-W, Redine S. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Treat Care Med* 2001; 163: 19-25.
26. Netzer N., Werner P., Jochum I., Lehmann M., Strohl K. P. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 29: 87-93
27. Yaggi H, Concato J, Kernan JH, Lichtman LM, Brass V, Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *N Engl J Med* 2005; 353:2034-41.
28. Zwillich C, Devlin T., White D. et al. Bradycardia during sleep apnea: characteristics and mechanisms. *J Clin Invest* 1982; 69: 1286-1292.
29. Gami A.S., Pressman G., Kaples F.M. et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364-367.
30. Gami AS, DE Howard, EJ Olson, VK. Somers. Day-Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2005, 352:1206-14.
31. Farre R., Hernandez L., Monserrat J.M., Rotger M., Ballestrer E., Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo controlled studies in sleep apnea. *Lancet* 1999; 353: 1154.
32. Eglemann H.M., Kingshott R.N., Wraith P.K., Meckay T.W., Deary I.J., Douglas N.J. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild apnea hypopnea syndrome. *Am J Crit Care Med* 1999; 159: 461-467.
33. Kaneko Y., Floras J.S., Usui K. et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *NEJM* 2003; 348: 1233-1241.

34. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with and without treatment with continuous positive pressure: an observational study. *Lancet* 2005, 365:1046-53.
35. Narkiewicz K., Kato M., Phillips B.G., et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases day time sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100: 2332-2335.
36. Patruno V, Aiolfi S, Beghi L, Chiesa L, Malliani A, Montano N. Differente efficacia della terapia con CPAP ed AutoCPAP sulla pressione arteriosa sistemica, sull'insulino-resistenza e sui livelli plasmatici di Proteina C-Reattiva in soggetti con apnee ostruttive durante sonno. *Rass Pat App Resp*, 2005