

수면무호흡증과 심혈관계 질환

신진호

한양대학교 의과대학 내과학교실

Sleep Apnea Syndrome and the Cardiovascular Diseases

Jinho Shin

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Sleep apnea syndrome (SAS) has known to be associated with obesity, hypoxemia, sympathetic activation, and hypertension. In addition, SAS is associated with various mechanisms involved in cardiovascular diseases, such as oxidative stress, dyslipidemia, smoking, and psychological stress. In recent prospective observation studies, SAS is known to be a risk factor for cardiovascular diseases, i.e., heart failure, stroke, and coronary artery diseases. The association with heart failure was most evident. In some participants in the longitudinal study applied with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment, SAS was not associated with prognosis. With the viewpoints in the current standard of cardiovascular medicine, there seems to be few evidence showing that CPAP treatment could prevent or improve cardiovascular outcome. Detailed review of the limitations of the prospective observational studies suggests that more sophisticated measurement of the clinical outcomes and adjustment of confounding factors will be required in the future studies. And for the clinical application, more evidence of CPAP treatment on the cardiovascular outcomes are mandatory.

Key Words: Sleep Apnea Syndromes; Myocardial Infarction; Stroke; Heart Failure; Hypertension

Correspondence to: Jinho Shin
우133-792, 서울시 성동구 왕십리로 222,
한양대학교병원 내과
Department of Internal Medicine,
Hanyang University Hospital, 222
Wangsimni-ro, Sungdong-gu, Seoul
133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8308
Fax: +82-2-2299-0278
E-mail: jhs2003@hanyang.ac.kr

Received 25 August 2013
Revised 16 October 2013
Accepted 24 October 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

서기 330년에 Claudius Aelianus가 저술한 *Miscelanea Historica*라는 서적에서 Pontus의 왕 Heraclea Dionysius는 비만하고 목에서 막힌 소리가 나며 숨쉬기가 힘들어서 질식하지 못하게 바늘로 찔러서 잠을 깨워야 했다는 기술이 있다고 한다. 1877년에 W. H. Broadbent가 처음으로 수면무호흡증에 대해 *Lancet* 잡지에 보고하였으며 1898년 Walter A. Wells가 상기도협착과 수면의 관련성에 대해서 보고하였다. 1956년에 Sidney Burwell이 처음으로 “The syndrome of Pickwick”를 기술하였으며 60년대는 수면다원검사(polysomnography)가 개발되면서 수면무호흡증(sleep apnea syndrome, SAS)의 정의가 확립되었고 비만이 SAS의 필수조건이 아니라는 점이 밝혀졌다. 1970년대에는 Stanford 대학에 수면클리닉이

처음으로 개설되었다[1]. 그 후 10년간 협착부위가 후두부가 아니라 인두부라는 점이 밝혀졌고[2], 이에 따라 1980년 대에는 지속적 기도양압(continuous positive airway pressure, CPAP) 치료의 효과가 입증되었다. 심혈관계 질환에 대한 연구는 2000년대에 들어서 미네소타대학의 Young 등이 수면무호흡증과 고혈압과의 상관성을 보고하면서 본격적으로 시작되었고 최근 들어 심혈관계 질환 및 심혈관계 사망에 관한 연구로 확대되고 있다. 총 사망률의 증가에 대해서는 널리 알려져 있으나 심혈관계 사망률이나 심혈관계 질환의 발생률에 대한 연구 결과에 대해서는 주의 깊은 해석이 필요하다. 또한 수면무호흡증에 대한 치료 효과에 대한 임상적 의의의 관점에서 평가가 필요한 시점이다. 본 논문에서는 현재까지 진행된 수면무호흡증 관련 연구결과 중에서 심혈관계 질환과 관련된 성과에 대해서 고찰하고 향후 발전 방향에 대해서 고찰하고자 한다.

본 론

1. 수면무호흡증과 심혈관계 질환에 대한 연관성의 이론적 근거

1) 흉강내압 변화

수면무호흡증 상태에서는 좌심실의 후부하가 증가되며[3], 여성에서 B-type natriuretic peptide (BNP)의 증가와 관련되어 있다고 보고된 바 있다[4]. 또한 흉강내압이 좌심방의 용적의 급격한 변화와 관련되어 있음이 보고되었으며 이러한 좌심방의 변화가 심방세동과 가설적으로 연관될 수 있다[5].

2) 고혈압

대규모의 단면적 연구에서 설문조사에 의한 SAS와 고혈압이 연관되어 있음이 보고되었고[6], 전향적 관찰 연구에서 혼란변수를 보정한 후에도 고혈압과 수면무호흡증이 관련되어 있음을 보고하였다[7]. 비만과 관련하여 고혈압에 대한 CPAP의 치료 효과는 대사증후군을 동반한 환자에서 보고된 바 있다[8]. 그러나 비만을 보정한 연구에서는 CPAP의 강압효과가 미미하였으며 하루 5-6시간 이상 CPAP을 사용한 환자에서 수축기혈압 1.89 mmHg만이 감소되는 다소 실망스러운 결과도 보고되었다[9]. 심방세동은 고혈압, 비만과 밀접한 관련성이 있는 부정맥이며 뇌졸중의 중요한 위험인자이다. 그런데 수면무호흡증은 고혈압 비만과 관련될 뿐만 아니라 교감신경계 항진에 따른 전기생리학적 교란 작용에 의해 심방세동의 중요한 관련인자로 알려져 있다[10].

무작위 임상연구로서 23명의 SAS를 동반한 고혈압환자에서 항고혈압 약제인 valsartan과 CPAP의 비교를 위한 교차연구에서 CPAP의 24시간 평균혈압에 대한 강압효과는 2.1 mmHg에 불과하였다. 이는 9.1 mmHg의 valsartan의 강압효과와 대조되는 결과로서 위약효과를 배제하기 어려운 수준이라 할 수 있다[11]. 수면무호흡증 환자에서 고혈압에 대한 치료 효과는 저항성 고혈압 환자에서만 5.6 mmHg를 낮추는 효과가 있었고 조절이 잘 되는 고혈압 환자에서는 효과가 없었다는 소규모 연구결과가 있다[12]. 고혈압의 치료 약물의 임상 시험은 표준적인 임상시험 중에서도 특히 위약효과에 영향을 많이 받는 특성이 있는데 CPAP의 고혈압 치료 적용에 있어서는 위약대조군 임상시험을 진행하는 데 제한점이 있기 때문에 그 효과를 과학적으로 입증하기 어렵다. 고혈압의 치료 효과에서 위약대조군의 의의를 명확히 이해하지 못하면 자칫 CPAP의 효과를 과대평가하기 쉽다. 실제 인체 연구에서 CPAP을 이용하여 위약대조 시험을 시행한 연구가 있었는데 이 연구에서는 subtherapeutic CPAP을 위약대조군으로 간주하여 항고혈압 약제로 치료 중인 환자에서 고혈압에 대한 효과를 시험하였다[13]. 그 결과 CPAP의 강압효과를 입증하지 못하였다. 인체의 고혈압과는 별도로 심한 SAS가 동반된 전단계고혈압이나 가면고혈압 환자에게 CPAP 치료를 시행함으로써 고혈압으로 진행되는 것을 예방할

수 있다는 보고도 있다[14]. 그러나 이상에서 언급한 결과를 종합하여 유럽고혈압학회 및 관련학회의 position paper에서는 아직도 고혈압과 SAS 간의 연관관계에는 혼란변수가 충분히 보정되었는지에 대해 논란이 있다고 결론지었으며 저항성 고혈압이나 야간혈압이 상승하는 일부 환자에서만 CPAP 치료의 의미를 부여하였다[15]. 그 중에서 야간고혈압에 대한 치료는 아직 일반적인 치료에 포함되지 않으므로 비록 고혈압 환자에서 SAS가 동반되어 있다고 하더라도 심한 저항성 고혈압 환자가 아니라면 아직까지 고혈압을 치료할 목적으로 CPAP을 권고하는 것은 이득이 없다고 본다.

3) 혈압변동성

혈압변동성이 심혈관계 질환에 관련되어 있을 것이라는 가설이 최근에 크게 대두되었다. 즉, 혈압변동성과 수면무호흡증이 연관되어 있다는 보고가 있었으며[16], 혈압변동성의 주요한 원인으로 지목되고 있는 혈관경직도에 수면무호흡증이 관련되어 있다는 보고가 있다[17].

4) 야간혈압

야간의 혈압의 높이가 심혈관계 질환 발생과 밀접한 관련이 있다는 주장은 널리 알려져 있으며 Young 등의 전향적 연구에서도 고혈압뿐만 아니라 야간혈압에 SAS가 주요한 영향을 미친다고 보고하였다[18]. 야간혈압에 수면장애가 미치는 영향에 대해서는 많은 가설이 있으나 메타분석에서 CPAP의 효과는 정작 주간과 야간에 차이가 없다고 보고하였다[19].

5) 당내인성 및 비만

비만과 SAS의 연관성은 역사적으로 매우 밀접한 관계가 있지만 관점에 있어서 몇 번의 변화가 있었다. 초기의 SAS는 전신적인 비만과 직결되어 있다고 생각되었으나 그 이후 국소적 문제가 직접적으로 SAS의 원인이 된다는 점이 밝혀졌다[2]. 그러나 당시에는 국소적 비만의 개념이 뚜렷하지 않아서 소위 내장비만(visceral obesity)과 목둘레(neck circumference)의 관련성은 비교적 최근에 들어서 밝혀지게 되었다[20]. 특히 인슐린저항성이 다양한 경로를 통해 SAS를 유발할 수 있다고 알려져 있으며 이러한 비만과 SAS 간에 양방향 상호작용으로 인해 심혈관계 질환을 유발할 수 있다[21].

6) 산화스트레스(oxidative stress)

산화스트레스는 비만과 SAS에 동시에 작용하는 매우 중요한 인자이며[22], 적어도 산화스트레스에 대한 CPAP의 효과는 지속적으로 보고되고 있다[23]. 그러나 이러한 효과가 임상적 효과로 연결될 수 있을지는 아직 확신할 수 없다[24]. 엔지오텐신(angiotensin) II는 산화스트레스와 밀접한 관련이 있고 혈압의 높이나 변동성과도 관련이 있어서 심혈관계 질환의 가장 중요한 인자로 인정받고 있

는데 CPAP 또는 외과적 치료로서 SAS에서 호전시킬 수 있다는 보고가 있다[25]. SAS 동물실험 모델에서 NADPH oxidase (NOX)의 활성화에 대한 연구가 다수 보고되어 있어서 산화스트레스의 가설을 뒷받침해 주고 있다. G 단백결합수용체 관련 신호전달 체계에서 angiotensin II가 NADPH oxidase를 매개로 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)와의 crosstalk를 통해 산화스트레스 조절에 관여하는 기전은 잘 알려져 있다. 그러나 G 단백결합수용체를 경유하는 자극과 노르에피네프린(norepinephrine) 수용체 자극 신호가 공통으로 경유하고 eNOS에 의해 억제되기도 하는 rho kinase계의 연관성에 대해서는 아직 보고된 바가 없다. SAS는 노르에피네프린, interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) 등과 같은 심혈관계에 해로운 인자와 관련되어 있다고 보고되었다[21,26].

7) 고지혈증

수면무호흡증 환자에서 LDL/HDL 콜레스테롤(cholesterol) 비율이 증가되어 있다는 보고가 있고[27], CPAP 치료가 LDL 콜레스테롤을 낮춘다는 보고가 있으나[27], 산화스트레스가 LDL 콜레스테롤에 미치는 영향과 심혈관계 질환의 관련성을 고려해 볼 때 SAS와 LDL 콜레스테롤과의 관련성에 대한 연구는 드물다고 할 수 있다.

8) 흡연

흡연은 칼시토닌유전자관련펩티드(calcitonin gene-related peptide, CGRP)의 활성도를 증가시켜 인두부 협착 및 SAS를 악화시키는 것으로 국내 연구자에 의해 보고된 바 있다[28]. SAS에서 흡연의 빈도가 높아서 심혈관계 질환에 대한 상호작용이 있다고 알려져 있으며[29], 금연을 성공하는 데 SAS를 조절하는 것이 도움이 된다는 보고도 있어서 SAS가 니코틴 중독에 영향을 줄 수 있다는 가설이 있다[30,31].

9) 신체활동(physical activity)

신체활동의 감소는 그 자체가 심혈관계 질환의 주요한 위험인자로 알려져 있다. 또한 신체활동은 잠재적으로 SAS의 개선에 관여할 수 있는 요인으로서 연구주제로 관심을 받고 있다. 아직은 예비적인 연구 단계에 있으나 향후 연구 결과가 주목된다[32].

10) 정신적 스트레스

외상후스트레스장애(posttraumatic stress disorder, PTSD)가 SAS에 관련되어 있으며 SAS의 치료에 있어서 CPAP 치료와 선행하여 치료함으로써 CPAP 치료에 대한 충실도(adherence)를 재고할 필요가 있음을 보고하고 있다[33]. 또한 정신적 스트레스가 심혈관계 질환의 혼란변수로 작용할 수 있다는 보고도 있다[34].

이상에서 본 바와 같이 수면무호흡증은 다양한 심혈관계 위험요인과 관련되어 있다. 그러나 위에서 언급된 위험인자는 수면무호흡

증과의 관련성이 밝혀지기 이전부터 심혈관계 질환의 주요한 위험인자로 알려져 있다. 따라서 심혈관계 질환과의 독립적인 관련성을 판정하기 위해서는 반드시 이러한 기존의 심혈관계 위험인자에 대한 충분한 통계학적 보정이 전제되어야 한다.

2. 수면무호흡증과 심혈관계 질환의 연관성에 대한 단면적 연구

심혈관계 질환을 갖고 있는 1,023명을 대상으로 한 Shahar 등의 연구(sleep heart study)에 따르면 무호흡-저호흡 지수(apnea hypopnea index, AHI)를 기준으로 4분위 군을 정의하였을 때 심혈관계 질환의 유병률이 1사분위 군에 비해 3사분위 군의 위험도가 1.28 (1.02-1.61), 4사분위 군의 위험도가 1.42 (1.13-1.78)로 유의하게 높았다. 또한 4사분위 군은 심부전의 위험도 2.38 (1.22-4.62), 뇌졸중의 위험도 1.58 (1.02-2.46), 관상동맥질환의 위험도 1.27 (0.99-1.62)로서 심혈관계 질환에 대한 관련성은 중증 수면무호흡증과 심부전에서 나타남을 알 수가 있다[35]. 심조음파를 이용한 심부전 연구로는 SAS 환자는 좌심실확장기능이 약화되어 있다는 보고가 있기도 하지만[36], 비만이 심부전의 주용한 원인이라는 점을 고려해 볼 때 활동 시 호흡곤란을 기본으로 하는 심부전의 임상 증상이 비만에 의해서도 나타날 수 있음을 충분히 감안해야 한다. Shahar 등의 연구는 심뇌혈관질환이 환자의 설문에 의존하여 정의되었고 항고혈압 약제의 효과에 대해서 충분히 고려하지 못하였으므로 그 결과를 해석하는 데 있어서 주의가 필요하다.

3. 수면무호흡증과 심혈관계 질환의 전향적 연구결과

1) 관찰적 연구

65세 이상의 SAS의심환자 939명에 대해 평균 6년여 기간을 추적 관찰한 Marin 등의 연구에 의하면 심혈관계 질환의 위험도가 2.25였으며, CPAP 치료군에서는 위험도가 통계적으로 의미가 없었다는 점을 강조함으로써 CPAP의 효과를 간접적으로 주장하였다[37].

1,522명에 대해 18년간 관찰하였고 혼란변수를 철저히 보정한 Young 등의 연구에서도 심혈관질환의 위험도가 증가함을 보고하였으나 생존커브의 모양이 10년 이전에는 차이가 없다가 10년이 지나면서 급격히 차이를 보이고 있으며 중증에서만 의미 있는 변화를 보였다[38].

SAS의심환자 1,436명에 대한 평균 2.9년간 관찰 결과 비만과 고혈압의 영향을 보정한 Shah 등의 연구에 따르면 심혈관계 질환의 composite outcome에만 영향을 주었다[39]. 결과변수에 경피적 중재술 또는 관상동맥우회로 수술 여부가 포함되어 있어서 미국적 의료환경의 사회경제적 요인이 충분히 고려되지 않았을 가능성이 있다.

6,441명에 대해 총 8년간 관찰한 Sleep Heart Health Study (SHHS) 결과 중증의 남성(40-70세)에서만 관상동맥질환에 대해 1.69 (95% CI: 1.13-2.52)의 위험도가 있음을 보고 하였다. 그러나 혼란변수에

콜레스테롤이 포함되지 않았고 같은 연구자에 의한 다른 논문에서는 심부전 발병과 관련이 있으나 관상동맥질환에 대해서는 논란이 있다고 보고하였다[40]. 또 다른 같은 연구진에 의한 논문에서는 남성에서만 4사분위 군의 뇌졸중위험률이 2.86 (1.1-7.4)이라고 보고하였다[41]. 이들 연구 역시 뇌졸중을 환자 설문에 의해 정의하고 있다는 점을 주목하여야 한다.

그 밖에도 5,338명을 대상으로 한 Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort에서는 의사에 의해 진단된 208명의 수면무호흡증 환자가 7.5년간 심혈관계 사건발생률이 2.16 (1.30-3.58)로 높았다. 그러나 수면무호흡증의 진단기준이 모호하고 대상자 수가 적었다[42].

반면 Johansson 등은 331명의 75세 이상의 고령 환자에서 B-type natriuretic peptide (BNP)를 측정하여 진단된 심부전환자에서 SAS와 사망률은 관련성이 없다고 보고하였다[43]. 또한 Mehra 등은 104명의 급성심근경색증 환자에 대한 관찰 연구결과 AHI 30 이상의 중증 수면무호흡증은 26.0%였고 72.1%가 폐색성이었으나 6개월간의 임상경과는 수면무호흡증과 무관하다고 하였다[44].

이상에서 살펴보았듯이 SAS와 심혈관계 질환의 관련성에 있어서 일부 관련성이 있다는 연구 결과가 있기는 하지만 그러한 연구의 데이터의 신빙성이나 심혈관계 질환에 대한 진단상의 문제점과 이를 뒷받침하는 보다 객관적인 지표에 의한 추가적인 입증 이루어져야 할 필요성이 있음을 알 수 있다.

2) 중재적 연구

Young 등은 전체 연구대상의 10% 미만의 대상자에서 CPAP이 시행된 연구에서 CPAP을 시행하지 않았던 환자에서만 심혈관계 사망률이 높다는 점을 들어서 간접적으로 CPAP의 효과를 시사하였으나 이는 직접적인 증거로서는 미흡한 결론이다[38].

SAS의심 여성 1,116명을 대상으로 72개월간 추적 관찰한 Campos-Rodriguez 등의 연구 결과, 중증이면서 CPAP 치료를 받지 않은 여성의 사망위험률이 3.5 (1.23-9.98)로 높았음을 보고함으로써 간접적으로 CPAP의 보호효과를 주장하고자 하였다[45].

65세 이상의 SAS 의심 고령 환자 989명을 약 6년 동안 추적 관찰한 Martinez-G 등도 중증 SAS에서만 심혈관계 사망위험률이 2.25였으나 CPAP 치료군에서는 위험률이 통계적 의미가 없었다고 보고하였다[46]. 또한 223명의 뇌졸중 환자에서 166명을 대상으로 sleep study를 시행하여 CPAP을 적용한 연구를 통해 CPAP을 잘 시행하지 못하는 중증도의 AHI 환자의 사망위험도가 CPAP을 잘 시행한 환자에 비해서 2.69 (1.32-5.61)로 높다고 보고하였으나 아쉽게도 비교 군 간의 AHI의 중증도는 보정되지 못했다[47]. 재발성 심근경색에 대해서도 소규모 연구에서 CPAP 치료를 잘 견디지 못하는 환자의 예후가 좋지 않다는 보고가 있다[48].

현재까지의 전향적 연구 결과에서 핵심적인 질환은 수면무호흡

증과 가장 밀접한 관련성을 보여주고 있는 심부전이라 할 수 있다. 뇌졸중과 관상동맥질환에 비해 심부전에 대한 수면무호흡증의 예측효과는 상대적으로 뛰어난 것으로 보고되기 때문이다. 그러나 일반적으로 심부전은 매우 복잡한 질환으로서 임상연구가 매우 까다롭다. 비만은 비록 통계적으로 보정된다고 하더라도 다양한 국소적 비만이 중추신경계와 연결되어 있고 호흡곤란 증상이나 피로감을 흔히 호소하기 때문에 그 결과를 신뢰하기 어렵다. 적어도 최근에 심부전 진료에 적용되고 있는 BNP 수치에 대한 효과가 입증되어야 하며 대규모의 전향적인 연구 결과가 제시되지 않는 한 그 효과에 대한 임상적 판단은 유보하여야 할 것이다[43,49].

또한 최근 각종 기구를 이용한 고혈압 조절 효과에 대한 연구 결과의 해석과 마찬가지로 CPAP과 같은 기구를 이용한 치료는 무작위 배정에 있어서 어려움이 있고 맹검이 불가능하며 그 순응도를 통제하기가 매우 어렵기 때문에 현 시점에서 임상적 증거를 주장하기에는 다소 부족하다고 사료된다.

결론

지금까지의 SAS의 심혈관계 질환에 대한 관련성 여부를 살펴본다. 단면적 연구결과와 역학적 연구결과에서 비교적 다수의 상관관계를 주장하는 연구결과가 있음에도 불구하고 전향적 연구에서는 CPAP의 효과가 입증되지 못했음을 알 수 있다. 이는 치료에 의해 심혈관계 질환의 발병률 및 사망률이 현저히 개선된 연구 결과를 보여준 비만수술의 연구 결과와 대조를 이룬다[50]. 동물시험이나 단면적 연구에서 의미가 있었던 많은 가설들이 전향적 임상 연구에서 입증되지 못하는 경우는 허다하다. 따라서 SAS 및 CPAP 치료가 심혈관계 질환의 임상 진료에 도입되기 위해서는 반드시 향후 전향적인 임상 연구 결과에 의해 CPAP 치료의 효과가 입증되어야 하며 지금까지 연구 결과를 볼 때 전향적 연구가 임박한 시점이라 할 수 있다.

REFERENCES

1. Lavie P. Nothing new under the moon. Historical accounts of sleep apnea syndrome. Arch Intern Med 1984;144:2025-8.
2. Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. J Appl Physiol 1978;44:931-8.
3. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. Circulation 1998;98:2269-75.
4. Ljunggren M, Lindahl B, Theorell-Haglow 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.
5. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J, et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults

- and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:1557-61.
6. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000;160:2289-95.
7. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
8. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011;365:2277-86.
9. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, de la Pena M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:718-26.
10. Goyal SK, Sharma A. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *World J Cardiol* 2013;5:157-63.
11. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:954-60.
12. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009;5:103-7.
13. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest* 2006;129:1459-67.
14. Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, Diegues-Silva L, Marcondes B, Couto RB, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2011;57:549-55.
15. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012;30:633-46.
16. Kallianos A, Trakada G, Papaioannou T, Nikolopoulos I, Mitrakou A, Manios E, et al. Glucose and arterial blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1932-7.
17. Drager LF, Lorenzi-Filho G. Is CPAP preventing the long-term progression of arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea? *Hypertens Res* 2010;33:788-9.
18. Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008;31:795-800.
19. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007;50:417-23.
20. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990;3:509-14.
21. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem* 2008;114:211-23.
22. Volna J, Kemlink D, Kalousova M, Vavrova J, Majerova V, Mestek O, et al. Biochemical oxidative stress-related markers in patients with obstructive sleep apnea. *Med Sci Monit* 2011;17:Cr491-7.
23. de Lima AM, Franco CM, de Castro CM, Bezerra Ade A, Ataide L Jr., Halpern A. Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 2010;79:370-6.
24. Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, Loukides S, Sitaras N, Alchanatis M. Lack of effect of sleep apnea on oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS One* 2012;7:e39172.
25. Wang HL, Wang Y, Zhang Y, Chen YD, Wang XC, Liu ZX, et al. Changes in plasma angiotensin II and circadian rhythm of blood pressure in hypertensive patients with sleep apnea syndrome before and after treatment. *Chin Med Sci J* 2011;26:9-13.
26. Carneiro G, Togeiro SM, Ribeiro-Filho FF, Truksinas E, Ribeiro AB, Zanel-la MT, et al. Continuous positive airway pressure therapy improves hypoadiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:537-42.
27. Kawano Y, Tamura A, Kadota J. Association between the severity of obstructive sleep apnea and the ratio of low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism* 2012;61:186-92.
28. Kim KS, Kim JH, Park SY, Won HR, Lee HJ, Yang HS, et al. Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med* 2012;8:367-74.
29. Lavie L, Lavie P. Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk. *Sleep Med* 2008;9:247-53.
30. Lin YN, Li QY, Zhang XJ. Interaction between smoking and obstructive sleep apnea: not just participants. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:3150-6.
31. Trenchea M, Deleanu O, Suta M, Arghir OC. Smoking, snoring and obstructive sleep apnea. *Pneumologia* 2013;62:52-5.
32. Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, Kokkarinen J, et al. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr* 2010;92:688-96.
33. Collen JF, Lettieri CJ, Hoffman M. The impact of posttraumatic stress disorder on CPAP adherence in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2012;8:667-72.
34. Azevedo Da Silva M, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Vahtera J, Brunner EJ, Ferrie JE, et al. Sleep duration and sleep disturbances partly explain the association between depressive symptoms and cardiovascular mortality: the Whitehall II cohort study. *J Sleep Res* 2013.
35. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
36. Wachter R, Luthje L, Klemmstein D, Luers C, Stahrenberg R, Edelmann F, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *Eur Respir J* 2013;41:376-83.
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* 2005;365:1046-53.
38. 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;31:1071-8.
39. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath* 2010;14:131-6.
40. 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;122:352-60.
41. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:269-77.
42. Yeboah J, Redline S, Johnson C, Tracy R, Ouyang P, Blumenthal RS, et al. Association between sleep apnea, snoring, incident cardiovascular events and all-cause mortality in an adult population: MESA. *Atherosclerosis* 2011;219:963-8.
43. Johansson P, Alehagen U, Ulander M, Svanborg E, Dahlstrom U, Brostrom A. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with cardiovascular disease, impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up. *Sleep Med* 2011;12:748-53.
44. Mehra R, Principe-Rodriguez K, Kirchner HL, Strohl KP. Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med* 2006;7:521-8.
45. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:115-22.
46. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, Soler-Cataluna JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Moron I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:909-16.
47. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L, Soriano Y, Roman-Sanchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:36-41.
48. Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;168:1328-35.
49. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:119-27.
50. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *Jama* 2012;307:56-65.