

Obstructive Sleep Apnea (OSA) dan Penyakit Kardiovaskular

Budhi Antariksa*, Roni Marethanto Santoso[#], Puji Astuti*.

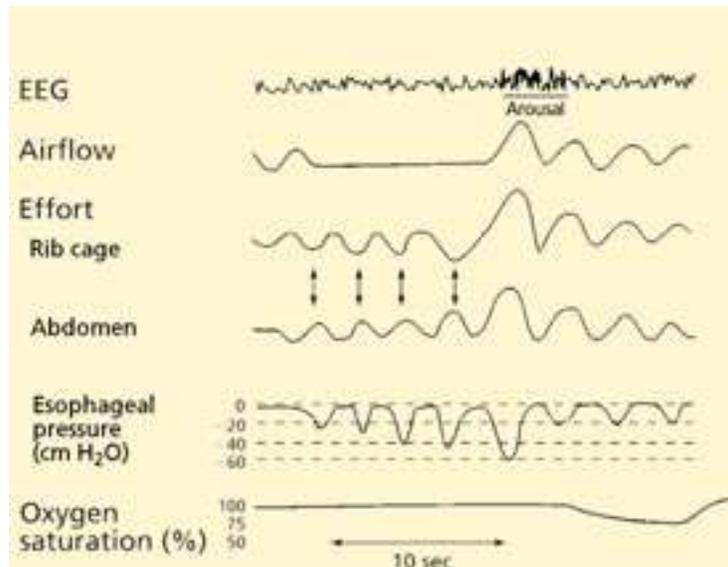
*Dept Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, FKUI – RS Persahabatan

[#]Dept Kardiologi dan Ilmu Kedokteran Vaskular, FKUI – RSPN Jantung Harapan Kita

PENDAHULUAN

Selama beberapa dekade terakhir, sindrom henti napas saat tidur (*sleep apnea*) muncul sebagai suatu faktor penyebab potensial beberapa penyakit kardiovaskular. Kondisi ini mencakup antara lain hipertensi, penyakit arteri koroner, infark miokard, gagal jantung, dan stroke¹⁻³ Pengakuan terhadap peran *sleep apnea* di bidang kardiologi klinis juga meningkat pesat di seluruh dunia.^{4,5}

Sindrom henti napas saat tidur ialah terhentinya aliran udara di hidung dan mulut pada saat tidur dan lamanya lebih dari lebih dari 10 detik, terjadi berulang kali, dapat mencapai 20-60 kali per jam, dan disertai dengan penurunan saturasi oksigen lebih dari 4%.^{6,7} Secara konvensional, sindrom tersebut dibagi menjadi tipe obstruksi, tipe sentral, dan tipe campuran. Tipe sentral ditemukan pada penderita usia tua dan berhubungan dengan faktor ko-morbid lain seperti gagal jantung, sedangkan tipe obstruksi terjadi pada usia yang lebih muda. Henti napas obstruksi (OSA) ialah penghentian aliran udara namun usaha napas tetap ada, sedangkan henti napas sentral (CSA) adalah penghentian aliran udara dan usaha napas secara bersamaan.^{2,7}



Gambar 1. Grafik Polisomnografi pada henti napas saat tidur tipe obstruksi (OSA)

Dikutip dari 8

Beratnya *sleep apnea* dapat dilihat dari *apnea-hypopnea index (AHI)* – yaitu jumlah *apnea* dan hipopnea perjam tidur. Diagnosa OSA ditegakkan bila terdapat AHI > 5, dan terdapat gejala kantuk yang berlebih di siang hari. OSA berhubungan erat dengan obesitas dan terdapat hubungan langsung antara indeks massa tubuh (IMT) dengan indeks AHI.^{7,9}

Prevalensi sesungguhnya dari OSA sulit diketahui, karena sebagian besar penderita OSA tidak menjalani pemeriksaan polisomnografi sehingga tetap tidak terdiagnosa.^(4, 10, 11) Beberapa studi berbasis populasi memperkirakan bahwa 1 dari 5 dewasa usia menengah dengan indeks massa tubuh (IMT) 25-28 kg/m² menderita OSA, dimana 1 dari 20-nya adalah asimtomatik. Kelainan ini juga terdapat lebih dari 40% pada mereka yang mempunyai IMT diatas 30, dan umumnya pada individu dengan IMT 40. Selain itu hubungan erat OSA dengan kelainan metabolik multipel termasuk diantaranya obesitas abdominal, diabetes, dislipidemia, dan terutama sindrom metabolik sudah lama diketahui.^{9,11-13}

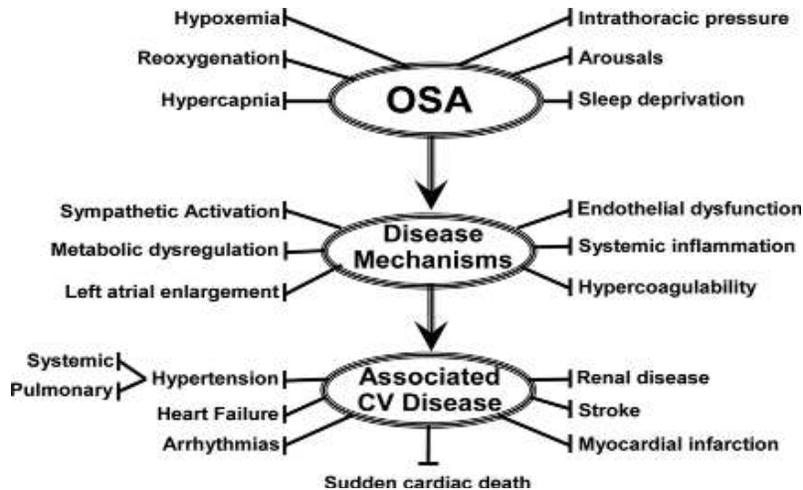
Mekanisme OSA hubungannya dengan Risiko Penyakit Kardiovaskular

Kondisi *sleep apnea* yang merupakan gabungan dari stress hipoksemia, *apnea* (henti napas), dan gangguan tidur akan mengaktifkan beberapa mekanisme potensial sebagai konsekuensinya. Henti napas yang berulang pada malam hari akan mengakibatkan gangguan homeostasis yang berat pada sistem kardiovaskular. Hipoksemia, hiperkapnea, asidosis, peningkatan sistem adrenergik, peningkatan *afterload*, dan fluktuasi yang cepat pada dinding jantung akan berakibat pada sistem konduksi jantung yang bermanifestasi sebagai kondisi aritmia dengan berbagai jenisnya.^{14,15}

OSA ditandai oleh kolaps berulang saluran napas atas saat tidur, yang menyebabkan upaya napas tidak efektif dan *apnea*. Kejadian ini biasanya diikuti dengan suatu periode '*recovery*' atau pemulihan napas yang disebut sebagai hiperpnea. *Central sleep apnea (CSA)* berbeda dari OSA dikarenakan tidak adanya usaha napas yang merupakan akibat dari ketidakstabilan dalam kontrol kemorefleks pernapasan dan bukan kolapsnya saluran napas.^{15,16} Pernapasan Cheyne-Stokes adalah salah satu bentuk CSA dimana fase *apnea* bergantian dengan periode ventilasi (fase hiperpnea) dan mempunyai pola volume tidal yang *crescendo-decrescendo*. Meskipun kurang umum bila dibandingkan OSA, CSA sering didapatkan pada pasien dengan gagal jantung, 2 studi serial besar melaporkan sampai dengan 30-40%.¹⁷

Efek Kardiovaskuler dari OSA

OSA dapat mencetuskan kejadian hipoksemia intermiten dan retensi CO₂, penurunan saturasi oksigen hingga 60% mengakibatkan gangguan tidur. Henti napas saat tidur mengakibatkan gangguan kemorefleks sehingga meningkatkan aktifitas simpatis pembuluh darah yang akhirnya mencetuskan vasokonstriksi.³ Vasokonstriksi pembuluh darah saat tidur ini akan meningkatkan tekanan darah yang mendasari berbagai kelainan kardiovaskular lainnya seperti yang digambarkan oleh skema dibawah ini



Gambar 2. Skema patofisiologi OSA menyebabkan Penyakit Kardiovaskular serta hubungan diantaranya

dikutip dari 3

Efek fisiologi akut

Sebagai konsekuensi dari pengulangan henti napas tipe obstruktif terjadi variasi hemodinamik dan peningkatan aktifitas otonom kardiovaskuler antara apnea dan fase ventilasi.¹⁸⁻²⁰ Kenaikan laju nadi dan tekanan darah terjadi 5-7 detik setelah berakhirnya henti napas yang terjadi bersamaan dengan terjaga dari tidur dan saturasi oksigen terendah. Tiga kunci patofisiologi dari OSA yang mengakibatkan perubahan kardiovaskuler yaitu : peningkatan yang berlebihan dari tekanan negatif intratoraks yang melawan penutupan faring, hipoksia dan arousal.²⁰⁻²³ Hasil akhir dari tekanan negatif intratoraks yang berlebihan menjadikan peningkatan tekanan transmural ventrikel kiri oleh karena terjadi peningkatan perbedaan antara tekanan di dalam dan di luar jantung, akhirnya afterload meningkatkan tekanan darah, hal ini juga meningkatkan kembalinya darah vena ke ventrikel kanan. Kombinasi peningkatan afterload ventrikel kiri dan penurunan preload ventrikel kanan akan menurunkan curah sekuncup jantung selama apnea obstruksi dan sesuai dengan perubahan tekanan negatif intratoraks.

Selama apnea obstruksi, efek simpatik dari hipoksia diperbesar oleh apnea dan retensi CO₂, hal ini meningkatkan tonus vasokonstriksi. Keterlambatan sirkulasi dari paru dan kemoreseptor perifer saat saturasi terendah di akhir apnea tidak terdeteksi oleh badan karotid sampai beberapa detik kemudian, hal ini mengakibatkan vasokonstriksi maksimal

dan efek kronotropik, efek ini meningkatkan kebutuhan metabolik dari miokard pada saat terjadi penurunan suplai oksigen.^{18,19}

Hipoksia selama apnea obstruksi menekan kontraktilitas dan secara tidak langsung menurunkan fungsi jantung akibat vasokonstriksi pulmoner dan peningkatan tekanan arteri pulmoner. Arousal adalah suatu mekanisme pertahanan yang dilakukan otot saluran napas atas dan mencegah asfiksia pada OSA, tetapi hal ini juga menyebabkan peningkatan frekuensi jantung dan tekanan darah.^{14,18}

Efek fisiologi kronik

OSA berhubungan dengan kelainan kronik dari regulasi kardiovaskular otonom selama tidur dan terbangun, hal ini ditandai oleh peningkatan *Sympathetic Nervous System* (SNA), penurunan sensitifitas baroreflektor dan variasi peningkatan frekuensi jantung dan tekanan darah. Suatu penelitian memperlihatkan bahwa pasien OSA mempunyai SNA lebih tinggi selama tidur dan terbangun dibanding kontrol.¹⁸⁻²¹

Pada pasien OSA, sirkulasi hormon katekolamin (renin, aldosteron dan vasopressor) meningkat dan hal ini mengakibatkan efek retensi cairan dan sodium yang akan menjadi predisposisi hipertensi. Abnormalitas dari respons vaskuler pada OSA menyebabkan secara kronik peningkatan tekanan darah.^{18,20,21}

Hipoksia dengan peningkatan dan penurunan curah jantung sekuncup yang tiba-tiba dapat memprovokasi radikal bebas oksigen dan kerusakan pada dinding pembuluh darah. Platelet agregasi akan meningkat oleh katekolamin dan ini berhubungan dengan peningkatan risiko kardiovaskuler.^{20,21}

Tabel. Dampak *Obstruktive Sleep Apnea* pada Sistem Kardiovaskular

<i>Acute Effects</i>	<i>Chronic Effects</i>
Reduced myocardial oxygen delivery	Autonomic cardiovascular derangements
Intermittent hypoxia	Sympathetic nervous system activation
Decreased cardiac output	Reduced heart rate variability
Increased myocardial oxygen demand	Impaired baroreflex control of heart rate
Arousals from sleep	Systemic hypertension—nocturnal and diurnal
Sympathetic nervous system activation	Myocardial effects
Increase in left ventricular afterload	Left ventricular hypertrophy
Negative intrathoracic pressure	Left ventricular dysfunction and failure
Increased blood pressure	Increased platelet aggregability and blood
Increased heart rate	coagulability
Nocturnal myocardial ischemia	Increased susceptibility to thrombotic and
Nocturnal pulmonary edema	embolic cardiac and
Cardiac arrhythmias	cerebrovascular events

dikutip dari 2

OSA dan Hipertensi

Prevalensi OSA pada penderita hipertensi sering dijumpai, kebanyakan memiliki keduanya dan diperkirakan 30% penyandang hipertensi memiliki OSA dan biasanya tak terdiagnosis. Penelitian secara cross-sectional oleh The Sleep Heart Health Study dengan polysomnografi pada 6132 subyek menyimpulkan bahwa ada hubungan antara OSA dan hipertensi, prevalens hipertensi meningkat sesuai dengan peningkatan Apnea Hypopnea Index (AHI). Penelitian lain yaitu Wisconsin Sleep Cohort Study pada 1069 subyek terjadi peningkatan tekanan darah yang meningkat sesuai peningkatan AHI. Mekanisme OSA dan terjadinya hipertensi diperkirakan karena hipoksia dan aktivasi SNA. Peningkatan SNA pada OSA terlihat terus menerus dan diperankan oleh sensitifitas kemorefleksi dan barorefleksi yang meningkatkan tonus simpati vasokonstriktor. Hal ini dibuktikan pada pasien OSA yang diberikan Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) terjadi penurunan aktifitas simpatis vasokonstriktor selama terbangun dan berhubungan dengan penurunan tekanan darah. Fletcher dkk pada penelitiannya menunjukkan bahwa tikus yang terekpos hipoksia 8-35 hari terjadi peningkatan hipertensi arterial. Penelitian ini mengindikasikan bahwa episode hipoksia yang lama berefek pada peningkatan tekanan darah melalui stimulasi kemoreseptor perifer yang berpotensi pada pengeluaran simpatis vasokonstriktor otak. Penelitian lain menambahkan pada tikus yang terekpos

hipoksia terjadi peningkatan aktifitas glandula adrenal, renal sympathetic nerve dan renin angiotensin yang kesemuanya ini meningkatkan tekanan darah. Penelitian lain melaporkan bahwa hipertensi pada pasien OSA lebih sulit dikontrol dengan terapi secara konvensional dibandingkan pasien hipertensi tanpa OSA.^{1,3,15,18-20}

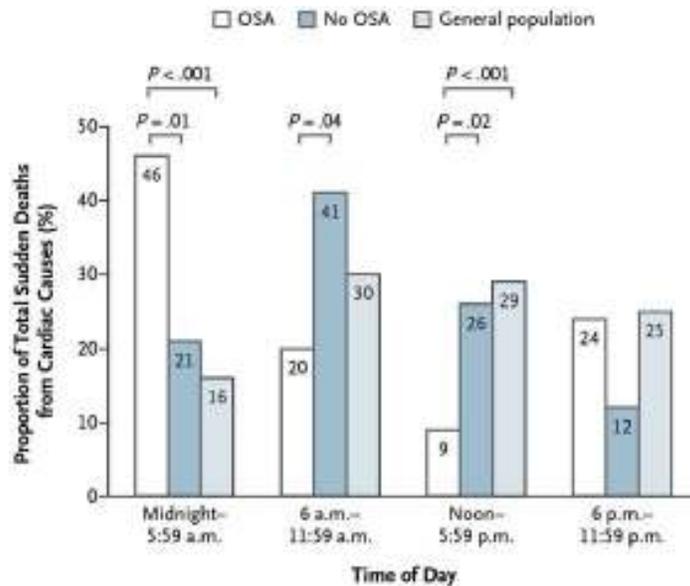
OSA dan Penyakit Jantung Iskemik

Prevalensi OSA pada penderita penyakit jantung iskemik dua kali lebih besar daripada bukan penderita jantung iskemik, sebaliknya juga ditemukan bahwa OSA mengakibatkan kejadian dan progresifitas jantung iskemik, hal ini akibat dari kejadian penurunan oksigen, asidosis, peningkatan tekanan darah dan vasokonstriksi arteri koroner dalam waktu yang lama dan berulang hingga terjadilah kerusakan arteri koroner.²¹⁻²³

Suatu penelitian cross-sectional dari Sleep Heart Health Study secara kohort menemukan bahwa OSA sebagai faktor risiko Artery Coronary Disease (CAD). Pada pasien OSA terjadi efek fisiologi akut yang merupakan predisposisi iskemik miokard selama tidur. Penelitian eksperimental, dilaporkan pasien OSA dengan CAD berhubungan erat dengan peningkatan frekuensi nadi dan tekanan darah. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa cetusan iskemik diakibatkan oleh peningkatan kebutuhan oksigen. Penelitian lain menunjukkan bahwa OSA menyebabkan penurunan isi sekuncup ventrikel kiri sehingga terjadi perubahan ST segmen yang sesuai dengan iskemik jantung.²³⁻²⁵

Segmen ST depresi lebih sering pada pasien OSA berat dan terjadi keluhan *nocturnal angina*. Episode iskemik berhubungan dengan desaturasi oksigen dan peningkatan frekuensi nadi dan tekanan darah yang memprovokasi keluhan angina sehingga pasien terbangun. Pasien Jantung koroner yang mempunyai OSA merupakan faktor prognostik yang buruk.¹⁸

Berbagai jenis aritmia jantung telah dihubungkan dengan OSA termasuk *sinus pause*, blok jantung, dan *ventricular tachycardia*. Kondisi aritmia tersebut merupakan implikasi penyebab kematian mendadak malam hari (*sudden nocturnal death*) pada pasien dengan OSA.^{18,26}



Gambar 3. Pola waktu kejadian kematian serangan jantung pada 78 pasien dengan OSA dan 34 pasien tanpa OSA.

Dikutip dari 26

Prinsip Pengobatan *Sleep Apnea*: Efek terhadap Aritmia

Terdapat beberapa studi yang meneliti tentang efek pengobatan OSA pada aritmia jantung. Jika sistem konduksi jantung yang mendasari normal dan tidak terdapat kelainan signifikan lain seperti disfungsi tiroid, bradikardia atau blok jantung, terapi CPAP cukup efektif, atau bila perlu trakeostomi.^{17,21,22}

Prinsip Pengobatan Aritmia: Efek Terhadap *Sleep Apnea*

Prinsip pengobatan pasien OSA dengan nokturnal aritmia sama dengan pasien aritmia yang muncul sepanjang hari, termasuk terapi untuk mengontrol *rate* atau terminasi aritmia dengan obat-obatan dan *atrial cardioverter-defibrillator*.

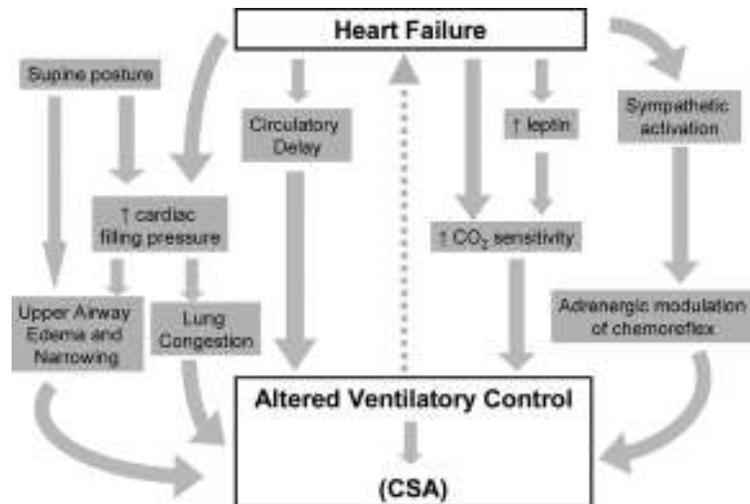
Sebuah laporan mengenai atrial overdrive pacing pada pasien dengan implantasi pacemaker karena bradikardia menunjukkan 50% pengurangan kejadian OSA. Walaupun begitu, studi komparasi lain yang membandingkan atrial overdrive pacing dengan CPAP pada 24 jam dan 1 bulan inisiasi terapi, atrial overdrive tidak memberikan efek signifikan terhadap keparahan OSA, sedangkan CPAP sangat efektif.^{3,18}

OSA dan Gagal Jantung Kongestif

Penelitian epidemiologi memperlihatkan hubungan antara OSA dan Congestive Heart failure (CHF). Pada penelitian Sleep Heart Health Study, kejadian OSA (dengan AHI > 11) mempunyai odds ratio 2,38 sebagai faktor risiko *congestive heart failure* (CHF). Risiko ini lebih sering dibanding pada kejadian hipertensi, CAD dan stroke. Pada pasien dengan CHF dan disfungsi sistolik mempunyai gangguan napas saat tidur dan 11% dari 81 pasien serta 37% dari 450 pasien ternyata mempunyai OSA. Faktor risiko OSA pada pasien dengan CHF dibedakan oleh jenis kelamin yaitu pada laki-laki meningkat sesuai body mass index (BMI), sedangkan pada perempuan meningkat secara signifikan sesuai pertambahan umur.¹⁸

Chan dkk menemukan bahwa 55% dari 20 pasien dengan AHI >10 mempunyai disfungsi pengisian diastolik yang akhirnya menurunkan curah ventrikel kiri. Penelitian lain menunjukkan kemungkinan CHF sendiri yang memberikan kontribusi perkembangan OSA. Pada pasien dengan CHF terjadi pernapasan periodik karena peningkatan kemosisensitivitas dan perpanjangan waktu sirkulasi. Hal ini menunjukkan terjadi penurunan *respiratory drive* selama fase weaning dan pernapasan periodik yang dimotori penurunan otot dilator faring karena terjadi saluran napas yang kolaps.¹⁸

Pasien CHF dengan OSA sering terlihat sebagai pernapasan cheyne-stoke. Pasien dengan CHF sering terjadi retensi cairan dan oedem sehingga terjadi akumulasi oedem pada jaringan lunak leher dan faring yang mempersempit saluran napas atas dan membuat lebih kolaps. Hipertensi adalah salah satu faktor penting predisposisi perkembangan dari hipertropi ventrikel kiri dan kegagalan fungsi ventrikel kiri sistolik dan diastolik sehingga pada pasien dengan OSA dapat berkembang menjadi gagal jantung kiri. Iskemik dan penurunan kontraktilitas karena hipoksia pada miosit jantung atau nekrosis merupakan peningkatan stimulasi katekolamin sehingga dapat mengakibatkan edema pulmonal pada hipertropi ventrikel kiri dan disfungsi ventrikel kiri.²⁵



Gambar 4. Alur kemungkinan terjadinya Henti Napas tipe Sentral (CSA) pada penyakit jantung Kongestif
Dikutip dari 3

OSA merupakan penyakit yang lazim dijumpai dan CSA, walaupun kurang umum sering terdapat pada pasien gagal jantung yang mempunyai risiko *lethal arrhythmia* dan *sudden cardiac death* yang besar.²²⁻²⁶ Kedua bentuk *sleep apnea* ini memodulasi sistem saraf autonom selama tidur. Banyak pertanyaan yang masih belum terjawab. Meskipun sudah jelas bahwa *sleep apnea* dapat menyebabkan eksitasi simpatis melalui bermacam-macam mekanisme, masih belum diketahui mana yang paling penting dan paling berisiko.^{18,24-26} Ketidakpastian ini berujung pada implikasi terapeutik dimana klinisi harus memutuskan siapa yang membutuhkan pengobatan dan siapa yang tidak. Adalah sangat sederhana mengobati semua pasien *sleep apnea* dengan CPAP, akan tetapi cara ini mempunyai kelemahan, saat CPAP sukses mengatasi OSA dan gangguan fisiologis yang menyertainya, terapi tersebut tidak selalu bisa ditoleransi dengan baik, dan baru-baru ini sebuah *multicenter randomized trial* CPAP untuk pengobatan CSA pada situasi gagal jantung tidak menunjukkan *survival benefit*.³ Pengertian yang lebih baik tentang fisiologi dapat menimbulkan stratifikasi risiko pasien *sleep apnea* dengan lebih baik, dan target terapi alternatif seperti mengkoreksi hipoksia, menekan *arousal*, atau bahkan mengobati sistem saraf simpatis itu sendiri dengan *β-blocker*.^{1,18,26}

Kesimpulan

1. Kecepatan OSA dengan dampak pada jantung akan meningkat seiring dengan penambahan harapan usia hidup serta kejadian obesitas.
2. Dampak OSA terhadap penyakit jantung adalah hipertensi, penyakit jantung iskemik dan gagal jantung kongestif
3. Pengetahuan tentang henti napas saat tidur serta dampak yang diakibatkannya pada jantung akan memberikan tatalaksana yang lebih baik
4. Diperlukan penelitian jangka panjang tentang epidemiologis, diagnosis serta tatalaksana OSA dengan penyakit kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kato M, Adachi T, Koshino Y, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Circ J*. 2009(8):1363-70.
2. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2147-65.
3. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.
4. Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*;293(4):R1671-83.
5. Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest*. 2008;133(3):793-804.
6. Khamis MM. Sleep Apnea: pathophysiology, assessment, and treatment. *Medicine Digest*. 1995;142:435-9.
7. Somers AS, GVK. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. In: P L, R B, D M, D Z, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1915-21.
8. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 1996; 334:99–104.
9. Caples SM, Rosen CL, Shen WK, Gami AS, Cotts W, Adams M, et al. The scoring of cardiac events during sleep. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(2):147-54.
10. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-71.
11. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath*. 2002;6(2):49-54.
12. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. *Expert Rev Respir Med*. 2008;2(3):349-64.

13. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-5.
14. Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):200-6.
15. Kapa S, Javaheri S, Somers VK. Obstructive sleep apnea and arrhythmias. *Sleep Med.* 2007;2:575-81.
16. Verrier R, Josephson M. Cardiac Arrhythmogenesis during sleep: Mechanisms, Diagnosis, and Therapy. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 4 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1171-91.
17. Leung RS. Sleep-disordered breathing: autonomic mechanisms and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):324-38.
18. Leung RST, Bradley D. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:2147-65.
19. Garcia-Touchard A, Somers VK, Olson LJ, Caples SM. Central sleep apnea: implications for congestive heart failure. *Chest.* 2008;133(6):1495-504.
20. Verrier R, Harper RM, Hobson JA. Cardiovascular Physiology: Central and Autonomic Regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 192-202.
21. Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Engl J Med.* 1993;328(5):347-9.
22. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):910-6.
23. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;98(11):1071-7.
24. Ishida K, Kato M, Kato Y, Yanagihara K, Kinugasa Y, Kotani K, et al. Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2009;136(1):125-9.
25. Leung RS, Bradley TD. Long term treatment of refractory congestive heart failure by continuous positive airway pressure. *Can J Cardiol.* 1999;15(9):1009-12.
26. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 190-5.