



Fattori sierici di rischio cardiovascolare nell'apnea ostruttiva del sonno*

Murat Can, MD; Şerefden Açıköz, MD; Görkem Mungan, MD;
Taner Bayraktaroğlu, MD; Erdem Koçak, MD; Berrak Güven, MD;
Selda Demirtas, MD

Background: I pazienti affetti da apnea ostruttiva del sonno (OSA) presentano un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare. I marcatori cardiovascolari associati all'OSA non sono stati ancora definiti.

Obiettivi: Gli scopi di questo studio sono stati quelli di determinare se l'OSA sia associata a marcatori sierici di rischio cardiaci e scoprire la relazione tra di essi.

Metodi: Sessantadue pazienti di sesso maschile sono stati classificati in due gruppi in base all'indice apnea-ipopnea (AHI): gruppo 1, apnea notturna (n = 30), con AHI > 5; e gruppo 2 (n = 32), con AHI < 5. Sono stati comparati i fattori di rischio cardiovascolare in entrambi i gruppi con soggetti di controllo (n = 30) senza OSA (AHI < 1). Sono stati misurati il colesterolo sierico, i trigliceridi, la lipoproteina di colesterolo ad alta densità (HDL-C), la lipoproteina di colesterolo a bassa densità (LDL-C), l'apolipoproteina A-I, l'apolipoproteina B, la lipoproteina (a), la proteina C reattiva (PCR), e l'omocisteina. È stato ritenuto statisticamente significativo, con l'analisi della varianza, un valore < 0,05. Nell'analisi di correlazione, è stata usata la correlazione di Pearson.

Risultati: Non c'era differenza significativa tra il gruppo 1 e il gruppo 2 nel colesterolo totale, nell'LDL-C nell'HDL-C, nei trigliceridi, nell'apolipoproteina A-I, nell'apolipoproteina B e nella lipoproteina (a). Tutti i parametri all'ecocardiogramma M-mode sono risultati nella norma. L'omocisteina sierica ed i livelli di PCR sono risultati significativamente aumentati nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2 (p < 0,05). I valori sierici di PCR sono risultati aumentati nel gruppo 1 e nel gruppo 2 quando confrontati coi soggetti di controllo (p < 0,05). Sono risultati più alti nel gruppo 1 rispetto ai soggetti di controllo i valori di omocisteina sierica (p < 0,05).

Conclusioni: I nostri risultati mostrano che la sindrome dell'OSA non solo è associata a lieve aumento dell'omocisteina, ma anche ad aumentate concentrazioni di PCR. Aumentate concentrazioni plasmatiche di omocisteina e di PCR potrebbero essere utili nella pratica clinica per essere predittori di prognosi a lungo termine per malattia cardiovascolare e per il trattamento dell'OSA.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 2:4-8)

Parole chiave: Proteina C reattiva; omocisteina; apnea ostruttiva del sonno

Abbreviazioni: AHI = indice apnea-ipopnea; CPAP = pressione positiva continua applicata alle vie aeree; CRP = proteina C reattiva; HDL-C = lipoproteina di colesterolo ad alta densità; LDL-C = lipoproteina di colesterolo a bassa densità; OSA = apnea ostruttiva del sonno

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) è un frequente disturbo respiratorio cronico.¹ L'OSA colpisce approssimativamente il 4% degli uomini ed il 2%

delle donne con più di 30 anni.² Un aumento nella relazione con l'età può dipendere dal ruolo dell'OSA nelle complicanze della malattia.³

*Dalla Faculty of Medicine (Drs. Can, Açıköz, Mungan, e Güven), Department of Biochemistry e Faculty of Medicine (Drs. Bayraktaroğlu e Koçak), Department of Internal Medicine, Karaelmas University, Zonguldak; and Faculty Of Medicine (Dr. Demirtas), Department of Biochemistry, Ufuk University, Ankara, Turkey.

Manoscritto ricevuto l'8 aprile 2005; revisione accettata il 16 luglio 2005.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Murat Can, MD, Karaelmas University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Zonguldak, Turkey; e-mail: drcanmurat@yahoo.com

(CHEST 2006; 129:233-237)

L'OSA è una sindrome ben definita che include uno o due dei seguenti sintomi: russamento grave, apnee notturne, risvegli notturni e ripetuti, un sonno non rigeneratore, fatica diurna ed alterazioni della concentrazione. Questi rilievi clinici sono legati al grado di ipossiemia e di ipercapnia che si sviluppano come risultato del disturbo respiratorio.⁴

Anche se i pazienti affetti da OSA presentano un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare,⁵ non è ancora noto quante delle loro malattie cardiovascolari siano dovute all'OSA piuttosto che agli altri fattori di rischio come l'obesità androide, l'insulino-resistenza, l'aumento dell'età; l'assunzione di alcol e di caffeina, il fumo di sigaretta. Perciò è di grande importanza clinica l'identificazione dei possibili fattori di rischio coinvolti nella morbilità e nella mortalità cardiovascolare nell'OSA. Molti studi riportano una forte associazione tra i livelli di omocisteina,⁶ proteina C reattiva (PCR),⁷ colesterolo totale,⁸ lipoproteina di colesterolo a bassa densità (LDL-C)⁹ lipoproteina di colesterolo ad alta densità (HDL-C),¹⁰ trigliceridi,¹¹ apolipoproteina A-I e B,¹² lipoproteina (a)¹³ e malattie cardiache. La fisiopatologia dei meccanismi fondamentali e delle complicanze dell'OSA sono complesse e multifattoriali. Gli scopi di questo studio sono stati quelli di determinare se la sindrome dell'OSA sia associata a marcatori sierici di rischio cardiaco e scoprire la relazione tra di essi.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Sono stati arruolati pazienti per lo studio basandosi sulla loro storia clinica e sul consenso scritto. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico universitario ed è stato realizzato secondo i criteri correnti delle linee guida in adesione alla Dichiarazione di Helsinki.

Pazienti

L'OSA è stato diagnosticato sulla base della Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno.¹⁴ Sessantadue pazienti di sesso maschile che furono segnalati per sospetta apnea del sonno avevano effettuato uno studio del sonno durante tutta la notte. I pazienti sono stati classificati in due gruppi in base all'indice apnea-ipopnea (AHI); gruppo 1 (n = 30), AHI > 5, gruppo 2 (n = 32), AHI < 5. Abbiamo confrontato i fattori di rischio cardiovascolare in entrambi i gruppi con soggetti di controllo (n = 30) senza OSA (AHI < 1). Tutti i soggetti con OSA russavano e riferivano eccessiva sonnolenza diurna o due o più altre caratteristiche come alterazione della concentrazione, un sonno non ristoratore, apnee riferite, sonno senza riposo e cambiamenti d'umore. Prima dell'arruolamento, ai soggetti era stato chiesto che terapia effettuassero e la loro storia clinica riguardo al diabete mellito, alle malattie renali e alle malattie ischemiche. I pazienti sono stati valutati per malattia coronarica con un ECG a riposo e da sforzo. Criteri di esclusione sono stati un precedente infarto del miocardio, un'angina instabile, un precedente intervento coronarico, aritmie, anomalie della conduzione, terapia con

digossina, inability a compiere test, ipertensione arteriosa (pressione arteriosa [PA] \geq 140/90 mm Hg), malattie renali croniche, diabete mellito. Sono stati esclusi anche i soggetti che fumavano o presentavano infezioni sistemiche al momento dello studio. Prima della polisonnografia, sono stati valutati per la durata di un giorno i dati demografici di base, la PA, l'ECG e l'ecocardiogramma e sono stati raccolti prelievi di sangue tra le 20 e le 21.

Polisonnografia

La polisonnografia è iniziata alle 21 e terminata alle 6.30. Sono stati applicati elettrodi di superficie usando tecniche standard per ottenere un EEG un elettromiogramma del mento, un ECG, ed un elettrooculogramma. Il sonno è stato definito secondo il criterio di Rechtschaffen e Kales.¹⁵ La ventilazione è stata monitorata con un pletismografo induttivo. Il flusso d'aria è stato esaminato da termistori posizionati al naso ed alla bocca, mentre la saturazione arteriosa dell'ossigeno è stata monitorata continuamente con un ossimetro. Un poligrafo ha corso a 10 mm/s per registrare simultaneamente tutti i dati fisiologici durante tutto l'esame, continuamente. Tutti i parametri sono stati salvati per l'analisi successiva. L'apnea è stata definita come la cessazione del flusso d'aria al naso e alla bocca della durata di più di 10 sec. L'ipopnea è stata definita come una diminuzione \geq 50% dei movimenti toracoaddominali associata ad una caduta nella saturazione di ossigeno basale \geq 4%. Tutti i valori di AHI sono stati calcolati per esprimere il numero di episodi di apnea e di ipopnea per ora del tempo totale del sonno.

Analisi ecocardiografica

Abbiamo effettuato un ecocardiogramma M-mode. Tutti gli studi sono stati effettuati ed interpretati dallo stesso operatore e registrati su una videocassetta. Sono state misurate le dimensioni del ventricolo sinistro, la grandezza del setto interventricolare e la parete posteriore. La frazione d'eiezione è stata calcolata dalle misurazioni dell'area usando il metodo della lunghezza dell'area applicato all'area apicale media. I dati ecocardiografici sono stati registrati secondo le linee guida dell'American Society of Echocardiography.

Prelievo di sangue

Tutti i campioni di sangue sono stati raccolti non a digiuno. I soggetti non hanno compiuto esercizi specifici o seguito alcuna specifica dieta durante il periodo di studio. Per l'omocisteina, campioni di siero immediatamente sono stati centrifugati e messi su ghiaccio prima della separazione. Dopo la centrifugazione, le aliquote di siero sono state congelate e conservate a -80 °C.

Analisi biochimica

Il colesterolo sierico, i trigliceridi e le HDL-C sono stati misurati con metodi colorimetrici ed enzimatici con kit commercialmente disponibili (Cobas Integra 800; Roche Diagnostics GmbH; Mannheim, Germania) e le LDL-C sono state calcolate secondo la formula di Friedewald: colesterolo totale - HDL-C - (0,45 \times trigliceridi). L'apolipoproteina A-I e l'apolipoproteina B sono state misurate con metodo immunoturbidimetrico e la lipoproteina (a) e la CRP sono state determinate con metodo immunoturbidimetrico sull'analizzatore Roche Integra 800. L'omocisteina sierica è stata misurata con un'analisi immunoassorbente enzyme-linked (Axis Homocysteine EIA; Axis-Shield Diagnostics; Dundee, Scozia) su uno strumento diagnostico (LP 400; Diagnostics Pasteur; Chaska, MN). La Vitamina B₁₂ e livelli di folati sono stati misurati con immunoanalisi elettrochemoluminescente su di un analizzatore Roche Elecsys 2010 (kit Vitamina B₁₂ e folati; Roche Diagnostics). Sono stati misurati la conta

Tabella 1—Caratteristiche cliniche dei pazienti e del gruppo di controllo*

Parametro	Gruppo 1 (n = 30)	Gruppo 2 (n = 32)	Controllo (n = 30)
Età (anni)	47,14 ± 1,62	45,31 ± 1,21	42,6 ± 3,2
BMI (Kg/m ²)	29,63 ± 0,67	31,12 ± 0,76	20,2 ± 0,82
PA sistolica (mmHg)	124,4 ± 2,29	125 ± 2,28	122 ± 4,5
PA diastolica (mmHg)	76,43 ± 1,17	76,88 ± 1,03	75,4 ± 2,1
AHI	25,04 ± 3,85	2,72 ± 0,28	< 1

*I dati sono presentati come media ± ES.

degli eritrociti, la concentrazione dell'emoglobina, il volume cellulare medio, la concentrazione cellulare media dell'emoglobina e sono stati studiati gli eritrociti dei pazienti (MAXM; Beckman Coulter; Fullerton, CA).

Analisi statistica

I risultati sono espressi come media ± ES. Abbiamo usato un'analisi della varianza per analizzare alcune differenze nelle caratteristiche demografiche ed emodinamiche tra i due gruppi. Nell'analisi di correlazione, è stata usata una correlazione di Pearson. Ogni analisi statistica è stata compiuta con un programma statistico (SPSS, versione 11.0; SPSS; Chicago, IL), definendo statisticamente significativo una $p < 0,05$.

RISULTATI

Quando abbiamo confrontato i pazienti coi soggetti sani di controllo, non c'erano differenze significative tra il gruppo 1, il gruppo 2 ed il controllo per quanto riguarda l'età, l'indice di massa corporea e la PA (Tabella 1). Tutti i parametri dell'ecocardiogramma M-mode (dimensione ventricolo sinistro di fine diastole [LVEDD], 4,46 ± 0,45 cm; dimensione del ventricolo sinistro di fine sistole [LVESD], 2,93 ± 0,41 cm, EF, 64,6 ± 2,66%, IVS, 1,28 ± 0,09 cm; e PW, 1,17 ± 0,10 cm), erano nel range di normalità.

Tabella 2—Insieme dei parametri riscontrati nei pazienti e nei soggetti di controllo*

Parametro	Gruppo 1 (n = 30)	Gruppo 2 (n = 32)	Controllo (n = 30)
Omocisteina, µmol/L	21,53 ± 14,2†	7,4 ± 5,12	6,8 ± 4,7
PCR, mg/L	5,08 ± 3,25†‡	2,7 ± 0,60§	1,8 ± 0,61
Colesterolo totale, mg/dL	212,8 ± 46,0†	197,7 ± 27,0§	118,4 ± 32,2
Trigliceridi, mg/dL	153,8 ± 69,0†	132,7 ± 65,0§	78,0 ± 18,8
HDL-C, mg/dL	44,0 ± 10,0	43,2 ± 10,9	47,1 ± 9,4
LDL-C, mg/dL	133,3 ± 33,3†	124,6 ± 27,1§	56,4 ± 20,6
Lipoproteina (a), mg/dL	16,6 ± 11,0†	13,0 ± 9,3§	8,7 ± 3,2
Apolipoproteina A-I, mg/dL	126,4 ± 20,6	121,7 ± 39,1	132,1 ± 27,9
Apolipoproteina B, mg/dL	110,8 ± 33,7†	101,8 ± 23,3†	80,4 ± 16,7

*I dati sono presentati come media ± ES.

†Significative differenze tra il gruppo 1 ed il gruppo 2 ($p < 0,05$).

‡Significative differenze tra il gruppo 1 ed il gruppo di controllo ($p < 0,05$).

§Significative differenze tra il gruppo 2 ed il gruppo di controllo ($p < 0,05$).

Per quanto riguarda i parametri convenzionali (colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, trigliceridi, apolipoproteina A-I, apolipoproteina B e lipoproteina (a)), non c'erano differenze significative tra il gruppo 1 ed il gruppo 2. I valori di colesterolo totale, di LDL-C, dei trigliceridi, dell'apolipoproteina B e della lipoproteina (a) sono risultati aumentati nel gruppo 1 e nel gruppo 2 quando confrontati con il gruppo di controllo ($p < 0,05$). Non ci sono state differenze significative tra il gruppo 1, il gruppo 2 ed il gruppo di controllo nei risultati dell'apolipoproteina A-I e nell'HDL-C (Tabella 2). I valori sierici di PCR sono risultati aumentati nel gruppo 1 e nel gruppo 2 quando confrontati con il gruppo di controllo ($p < 0,05$). I valori di omocisteina sierica erano più alti nel gruppo 1 rispetto a quella dei soggetti di controllo ($p < 0,05$). La comparazione dell'omocisteina sierica coi i livelli di PCR ha rivelato una differenza significativa ($p < 0,05$) tra gruppo 1 ed il gruppo 2 (Tabella 2). La distribuzione dell'omocisteina plasmatica e della PCR è mostrata nella Figura 1. Non è stata trovata una correlazione significativa tra la PCR ed i livelli di omocisteina ($r = 0,06$, $p > 0,05$). Non c'era relazione tra la AHI, la CRP e l'omocisteina ($r = 0,12$, $p > 0,05$; $r = 0,31$, $p > 0,05$, rispettivamente). I valori di vitamina B₁₂, folati, conta eritrocitaria, emoglobina, volume cellulare medio e concentrazione cellulare media dell'emoglobina erano nel range di riferimento. Gli esami degli eritrociti risultavano nel range di normalità.

DISCUSSIONE

L'omocisteina è un aminoacido contenente tiolo che è una sostanza intermedia prodotta durante la demetilazione intracellulare della metionina. Livelli elevati di omocisteina sono stati trovati in pazienti con malattie cardiovascolari.¹⁶ È stata dimostrata una chiara correlazione tra le concentrazioni lieve-

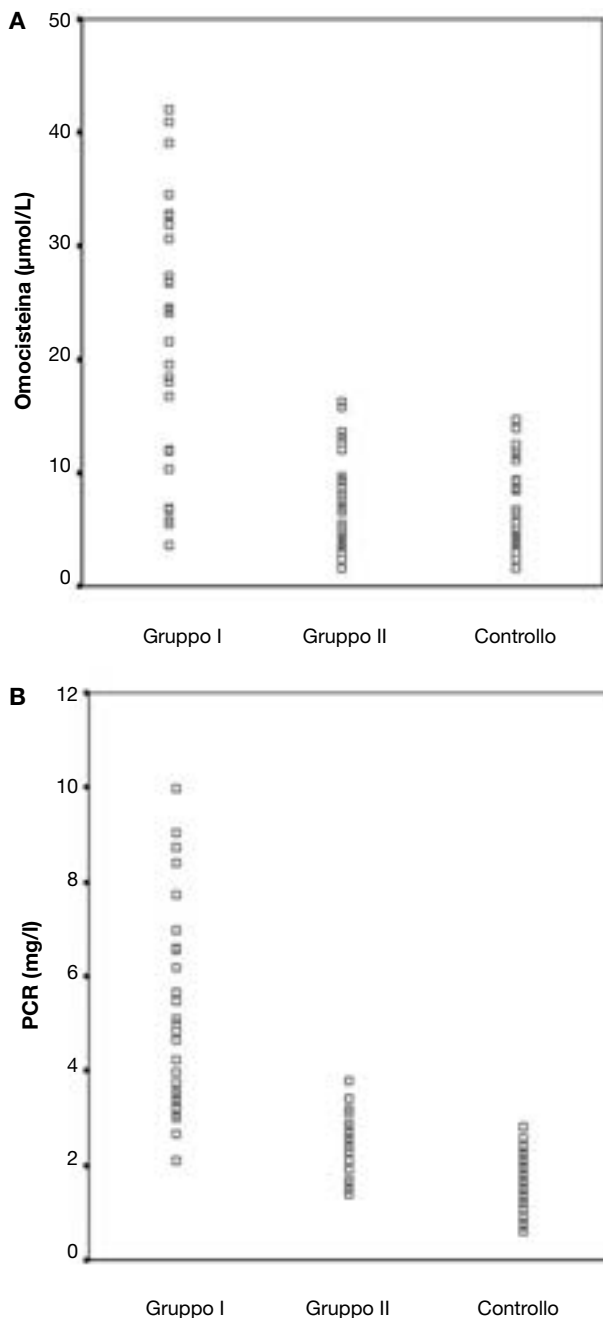


FIGURA 1. La distribuzione dell'omocisteina plasmatica (sopra, A) e della CRP (sotto, B) nei pazienti e nei soggetti di controllo.

mente elevate di omocisteina del sangue totali e le malattie coronariche,¹⁷ ictus,¹⁸ le malattie arteriose periferiche o le trombosi venose.¹⁹

Livelli elevati di omocisteina nei pazienti con OSA sono stati riportati solamente in pazienti con malattie ischemiche con o senza ipertensione.²⁰ Jordan ed altri²¹ riportano un decremento del 30% dei livelli di omocisteina dopo terapia a lungo termine con una pressione positiva continua applicata alle vie aeree (CPAP) in un piccolo gruppo di pazienti soprattutto con ipertensione o diabete. Comunque, Svatikova

ed altri²² hanno mostrato che i livelli plasmatici di omocisteina non sono elevati nei pazienti con OSA e che né l'OSA acuta non trattata, né i trattamenti con CPAP e il sonno disturbato modificano i livelli plasmatici di omocisteina o nascondono la sua variazione diurna. Questo risultato è in contrasto con le scoperte del nostro studio in cui abbiamo trovato livelli di omocisteina leggermente aumentati nei pazienti con OSA. I pazienti con OSA nel nostro studio non avevano ipertensione e/o malattie cardiache. Così, possiamo dire che è probabile che l'OSA possa essere indipendentemente associata a livelli di omocisteina nel sangue mediamente aumentati.

Un recente studio epidemiologico²³ ha mostrato che i livelli aumentati di PCR sono un fattore predittore indipendente e forte di rischio futuro di infarto del miocardio, di ictus, di malattie arteriose periferiche, di morte vascolare fra persone senza malattia cardiovascolare nota. Nei pazienti con OSA, l'ipossia e gli episodi di riossigenazione possono provocare anche attivazione di cellule infiammatorie, come osservato per i neutrofili e i monociti²⁴ e le risposte infiammatorie in corso giocano un ruolo importante nell'aterosclerosi.²⁵

Anche se la PCR è un marcatore non specifico di infiammazione, studi epidemiologici^{23,26} suggeriscono che la PCR è un importante fattore di rischio nell'aterosclerosi e nella malattia coronarica. La PCR che è stata trovata in alte concentrazioni nelle lesioni aterosclerotiche²⁷ ha un ruolo diretto sulla secrezione dei mediatori infiammatori da parte dell'endotelio vascolare,²⁸ sulla regolazione dell'espressione di molecole di adesione nelle cellule endoteliali e sull'incremento di lipoproteine a bassa densità captate dai macrofagi.²⁹ Lo sviluppo di infiammazione sistemica, caratterizzato da livelli elevati di certi potenti mediatori proinfiammatori come la PCR, può avere un importante e diretto ruolo nello sviluppo di lesioni aterosclerotiche e nel promuovere la morbilità cardiovascolare.³⁰

Studi trasversali³¹ hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di PCR sono elevate nell'obesità.³¹ In questo studio, i livelli di PCR di entrambi i gruppi sono stati trovati essere significativamente più alti rispetto a quelli del gruppo di controllo. Gli effetti dell'infiammazione cronica subclinica possono essere un meccanismo fisiopatologico che spiega il miglioramento dei livelli di PCR nei pazienti con OSA. Shamsuzzaman ed altri³² hanno riportato valori di PCR più alti nei pazienti con OSA moderato-grave rispetto ai soggetti di controllo. Yokoe ed altri³³ hanno osservato di solito valori elevati di PCR in pazienti con OSA moderato-grave ed hanno notato un calo dei livelli di PCR con CPAP nasale. In accordo con questi studi, abbiamo livelli alti di PCR nei pazienti con OSA, ma questo aumento non aveva nessuna correlazione con la gravità dell'OSA. Allo stesso modo, non abbiamo tro-

vato alcuna correlazione tra la PCR e l'omocisteina. Entrambi gli autori citati^{32,33} hanno riportato una relazione positiva e significativa tra la PCR ed la AHI; comunque, i nostri risultati non sono d'accordo con questi autori. La mancanza di correlazione tra AHI ed i livelli di PCR sono spiegati dal fatto che l'ipossia relativa all'apnea non era sufficiente nei pazienti con OSA lieve-moderato. Questa scoperta mostra che la PCR può essere un fattore di rischio indipendente nei pazienti con OSA lieve-moderato per eventi futuri cardiovascolari.

I nostri risultati mostrano che la sindrome dell'OSA non solo è associata con lieve iperomocitemia, ma anche con concentrazioni di PCR aumentate. La mancanza di correlazione tra l'omocisteina e la PCR sostiene la possibilità che l'omocisteina e la PCR siano fattori di rischio indipendenti per malattia cardiovascolare in pazienti con OSA. Le concentrazioni plasmatiche aumentate di omocisteina e di PCR possono essere utili nella pratica clinica per essere predittori di prognosi a lungo termine per malattie cardiovascolari e nel trattamento dell'OSA, offrendo molti benefici ai pazienti e alla società.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Olson LG, King MT, Hensley MJ, et al. Community study of snoring and sleep-disordered breathing: prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:711-716
- 2 Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing in middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1233
- 3 Goodday RH. Nasal respiration, nasal airway resistance, and obstructive sleep apnea syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1997; 9:167-177
- 4 Peled N, Greenberg A, Pillar G, et al. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 1998; 11:1284-1289
- 5 He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94:9-14
- 6 Mazza A, Bossone E, Mazza F, et al. Homocysteine and cardiovascular risk. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004; 62:29-33
- 7 Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44:6-11
- 8 Morozova S, Suc-Royer I, Auwerx J. Cholesterol metabolism modulators in future drug therapy for atherosclerosis. *Med Sci (Paris)* 2004; 20:685-690
- 9 Cromwell WC, Otvos JD. Low-density lipoprotein particle number and risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6:381-387
- 10 Brewer HB Jr. Focus on high-density lipoproteins in reducing cardiovascular risk. *Am Heart J* 2004; 148(Suppl):S14-S18
- 11 Jonkers IJ, Smelt AH, van der Laarse A. Hypertriglyceridemia: associated risks and effect of drug treatment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1:455-466
- 12 Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med* 2004; 255:188-205
- 13 Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al. Apolipoprotein (a) size and lipoprotein (a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: the Physicians' Health Study. *Clin Chem* 2004; 50:1364-1371
- 14 ASDA Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Lawrence, KS: Allen Press, 1997
- 15 Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: National Institute of Health, 1968
- 16 Graham IM, Daly EL, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project. *JAMA* 1997; 277:1775-1781
- 17 Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:230-236
- 18 Sacco RL, Anand K, Lee HS, et al. Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2004; 35:2263-2269
- 19 Wuillemin WA, Solenthaler M. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombosis. *Vasa* 1999; 28:151-155
- 20 Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea: association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001; 120:900-908
- 21 Jordan W, Berger C, Cohrs S, et al. CPAP-therapy effectively lowers serum homocysteine in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm* 2004; 111:683-689
- 22 Svatikova A, Wolk R, Magera MJ, et al. Plasma homocysteine in obstructive sleep apnea. *Eur Heart J* 2004; 25:1325-1329
- 23 Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813-1818
- 24 Dugovskaya L, Lavie L, et al. Activation of oxidative metabolism and CD64 and CD11c expression in peripheral blood monocytes and neutrophils in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:934-939
- 25 Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104:503-516
- 26 Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349:462-466
- 27 Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103:1194-1197
- 28 Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2004; 62:499-506
- 29 Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. C-reactive protein in the arterial intima; role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2094-2099
- 30 Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 2003; 70:665-671
- 31 Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, et al. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312:1061-1065
- 32 Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105:2462-2464
- 33 Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107:1129