



SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO, CATECOLAMINAS Y ALTERACIÓN LIPÍDICA

B. Jurado Gámez¹, C. Bujalance Cabrera¹, A. Martínez Peinado², L. Caballero Ballesteros¹, R. Ibáñez Meléndez¹, M. Arenas de Larriva¹, M.C. Fernández Marín³, N. Feu Collado¹, L. Muñoz Cabrera¹.

¹Servicio de Neumología. ²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ³Unidad de Neumología. Hospital Punta de Europa. Algeciras. Cádiz.

Segundo premio a la mejor comunicación en el 36º Congreso de Neumosisur
Estudio parcialmente financiado por Fundación Neumosisur (convocatoria 2007).

Resumen

Objetivos: determinar si el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) incrementa las cifras de catecolaminas y a través de este mecanismo puede alterar el perfil lipídico.

Pacientes y métodos: estudio prospectivo, grupo control y muestreo consecutivo de sujetos con sospecha de SAHS. Fueron excluidos aquellos con enfermedad grave de órgano o ingesta de fármacos con efecto sobre la actividad simpática y/o perfil lipídico.

Según el índice de apneas-hipopneas (IAH) obtenido en la polisomnografía, los sujetos se asignaron al grupo clínico (IAH ≥ 5) o al grupo control (IAH < 5). En ambos se compararon las cifras de colesterol total, HDL-c, triglicéridos y noradrenalina urinaria.

Resultados: Fueron incluidos 33 en el grupo clínico y 16 en el control sin existir diferencias en edad, género e índice de masa corporal (IMC). En el grupo clínico, la noradrenalina en orina y colesterol total se elevaron significativamente mientras que disminuyeron las del HDL-colesterol. Se observó una correlación significativa entre los valores de la saturación periférica de O₂ (SapO₂) y la noradrenalina urinaria, aunque la variabilidad de ésta sólo se asoció independientemente con el índice de desaturación y el IMC. También se detectó correlación significativa entre la noradrenalina urinaria y colesterol total, HDL-c y triglicéridos, sin embargo esta correlación desapareció al ajustar por edad, género e IMC.

Conclusiones: el SAHS aumenta la actividad simpática nocturna y el índice de desaturación es el factor de mayor influencia. En los pacientes con SAHS se incrementan significativamente las cifras séricas de colesterol total mientras disminuyen las del HDL-c, aunque estos resultados no fueron explicados de forma independiente por el aumento en la actividad simpática.

Palabras clave: actividad simpática, apneas del sueño, hipoxemia nocturna, noradrenalina urinaria.

Sleep apnea syndrome, catecholamines, and lipid disorder

Abstract

Objectives: To determine whether the syndrome sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) increases catecholamine values and through this mechanism may alter the lipid profile.

Patients and methods: Prospective study with control group and consecutive sampling of subjects with suspected SAHS. The patients with severe disease or administration of drugs with effects on sympathetic activity and / or lipid profile were excluded. According to the apnea-hypopnea index (AHI) obtained from polysomnography, the subjects were assigned to clinical group (AHI ≥ 5) or control group (AHI < 5). In both groups the values of total cholesterol, HDL-c, triglycerides and urinary noradrenaline were compared.

Results: Were included 33 patients in the clinical group and 16 in the control group. No differences in age, gender and body mass index (BMI) were observed. Norepinephrine in urine and cholesterol increased significantly in the clinical group while decreased values of HDL-cholesterol. A significant correlation was observed between levels of peripheral saturation of oxygen (SapO₂) and norepinephrine urinary, although this variability was independently associated only with the desaturation index and BMI.

Also a significant correlation between urinary norepinephrine total cholesterol, HDL-C and triglycerides were observed, however this correlation disappeared after adjustment for age, gender and BMI.

Conclusions: The SAHS increases nocturnal sympathetic activity and the desaturation index is the highest impact factor. In SAHS patients increased significantly the serum levels of total cholesterol, while decreased those of HDL-c, although these results were not independently explained by increased sympathetic activity.

Key words: sympathetic activity, sleep apnea, Pleural spillage in amyloidosis systemic.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se caracteriza por repetidas interrupciones del flujo aéreo debido a obstrucción completa (apnea) o parcial (hipopnea) de la vía aérea superior, mecanismo que habitualmente origina descensos en la saturación periférica de oxígeno (SapO₂), fragmentación del sueño y excesiva somnolencia diurna.

En los enfermos con SAHS, varios estudios han mostrado un incremento de morbimortalidad cardiovascular en la que puede estar involucrada la hipoxemia crónica intermitente habitualmente observada en el SAHS moderado y grave^{1,2}. Así, en pacientes con cardiopatía isquémica, se ha descrito que la hipoxemia nocturna empeora la sintomatología y la morbimortalidad^{1,3-6}. Estos episodios bruscos de hipoxemia-

Recibido: 25 de marzo de 2010. Aceptado: 31 de mayo de 2010.

Dr. Bernabé Jurado Gámez.
bjg01co@hotmail.com

reoxigenación pueden jugar un papel importante en la aparición de disfunción endotelial, estrés oxidativo e inflamación, factores que favorecen la arteriosclerosis⁷⁻¹⁰.

Además, en el SAHS se sugiere que las frecuentes caídas en la SapO₂ pueden aumentar las cifras de las catecolaminas y del cortisol^{9,11}. Este es un mecanismo que puede alterar el perfil lipídico al modificar la expresión de la lipasa lipoproteica y la síntesis de HDL-c. Sin embargo, la posible influencia del tono simpático en el perfil lipídico no ha sido bien estudiada en pacientes con SAHS.

En base a lo anteriormente expuesto, se diseñó un estudio con el objetivo de: a) Determinar si el SAHS se asocia, de forma independiente, con la actividad simpática nocturna b) Valorar si la variación de la actividad simpática puede influir en las cifras séricas de colesterol y triglicéridos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo con muestreo consecutivo y grupo control realizado en la unidad de trastornos respiratorios del sueño de un hospital universitario.

Se consideró población elegible a los sujetos con sospecha de presentar trastornos respiratorios del sueño a los que se les solicitó una polisomnografía diagnóstica.

A todos los enfermos se les realizó una historia clínica, exploración física completa, presión arterial sistémica y analítica.

En la anamnesis se realizó especial énfasis en la ingesta de fármacos y síntomas-signos que podrían sugerir trastornos respiratorios del sueño y enfermedad sistémica.

Fueron incluidos aquellos sujetos, que consecutivamente presentaron una edad comprendida entre 35 y 65 años y dieron consentimiento informado para participar en el estudio.

Fueron excluidos los individuos con un proceso sistémico grave: enfermedad neuromuscular, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica (creatinina > 2 mg/dL), SapO₂ en decúbito y vigilia <93%, ingesta de fármacos antihipertensivos (IECA, betabloqueantes, antagonistas del calcio), estatinas o fibratos.

Se estableció el diagnóstico de SAHS en aquellos sujetos con un IAH ≥ 5 , estos pacientes formaron el grupo clínico, mientras que los sujetos con un IAH <5 formaron el grupo control.

El estudio se realizó con el informe favorable del Comité de Investigación y Ético del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, respetando los derechos fundamentales de la persona y los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, según contenido de la Declaración de Helsinki (1964), convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina (1997), Declaración Universal de la UNESCO sobre genoma humano y requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, de la protección de datos de carácter personal y la bioética (2007).

Polisomnografía de noche completa

Antes del comienzo de la polisomnografía se registró la presión arterial sistémica en decúbito y en vigilia. La polisomnografía diagnóstica de noche completa se efectuó siguiendo el protocolo estandarizado de nuestra Unidad del Sueño y previamente descrito¹².

Se consideró la existencia de una apnea si se observó en la polisomnografía un descenso significativo (>90%) de la señal del flujo aéreo de al menos 10 segundos de duración y se marcó el evento respiratorio como hipopnea cuando se observó un descenso evidente de dicha señal (>30% y <90%) acompañado de una caída en la SapO₂ $\geq 3\%$ y/o un microdespertar.

Durante la polisomnografía se monitorizaron las siguientes variables respiratorias: índice de apneas-hipopneas (IAH) o suma de apneas más hipopneas por hora de sueño, SapO₂ en vigilia, SapO₂ mínima alcanzada durante el sueño, índice de desaturación de oxígeno o número de caídas en la SapO₂ >3% por hora de sueño (ID3), y porcentaje de sueño con SapO₂ <90% (T90).

Al término de la polisomnografía se registró la presión arterial sistémica (Omron Healthcare Co, Kyoto, Japan).

Medidas en suero

Al finalizar la polisomnografía, en ayunas, se extrajo una muestra de sangre venosa. La sangre completa se introdujo en tubos vacutainer heparinizados (BD Diagnostic Systems) siguiendo el protocolo habitual de extracción del hospital. Posteriormente se procedió a la separación del plasma mediante ultracentrifugado (2500 rpm, 4°C, 15 minutos). Las medidas de colesterol total, triglicéridos y HDL-c se realizaron mediante test enzimáticos colorimétricos, con los métodos CHOP-PAP y GPO-PAP, utilizando un calibrador

universal (Roche™, Basilea, Suiza) y controles ciegos (Vitro). Para la determinación de HDL-c se utilizó un método enzimático colorimétrico tras precipitación con polietilenglicol 6000 (Peg-6000).

Medidas en orina

Se recogió una muestra de orina de 20 ml antes de hacer el estudio y otra al finalizar la polisomnografía. Para evitar las variaciones interensayo, todas las muestras de orina fueron guardadas en alícuotas a -80°C . La determinación de catecolaminas en orina fueron expresadas en μmol de noradrenalina en orina por mol de creatinina en orina.

Análisis estadístico

Los datos se describieron utilizando medias y desviaciones estándar para variables continuas, y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. La comparación de las variables entre el grupo diagnosticado de SAHS y el grupo control se realizó mediante la prueba U de Mann-Witney, considerando un intervalo de confianza del 95%. Para establecer las correlaciones entre las variables continuas se empleó el coeficiente por rangos de Spearman. Todas las comparaciones fueron bilaterales considerándose valores estadísticamente significativos una $p < 0,05$.

Para determinar la relación entre la variable resultado y las variables predictoras se efectuó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión lineal múltiple. Se incluyeron en el modelo final las variables predictoras cuya probabilidad de F fuera $< 0,05$ y se excluyeron aquellas no relevantes ($F > 0,10$).

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre febrero y junio del año 2008 fueron remitidos un total de 291 pacientes a la UTRS. Sólo 67 sujetos fueron elegibles de acuerdo con los criterios previamente establecidos; de ellos fueron excluidos 6 por no aceptar la participación en el estudio y 12 por presentar algún criterio de exclusión (2 individuos no lograron dormir al menos 180 minutos, 4 presentaron una glucemia basal > 140 mg/dl, 3 una cifra de creatinina > 2 mg/dl y 3 una SapO_2 en vigilia $< 93\%$). Por tanto, la muestra del estudio estuvo compuesta por 49 sujetos, de los cuales 33 fueron diagnosticados de SAHS y 16 formaron el grupo control. En la tabla 1 se expresan las características de ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto a edad, género e IMC entre los enfermos con SAHS y los incluidos en el grupo control. No obstante, en los pacientes se observó una menor SapO_2 en vigilia y en decúbito, más somnolencia diurna y aumento significativo en las cifras de presión arterial sistémica.

Respecto al grupo control, los pacientes presentaron un número mayor de eventos respiratorios y repercusión significativa en los valores de la SapO_2 nocturna (tabla 2).

Las cifras de noradrenalina/creatinina en orina se elevaron significativamente en el grupo de pacientes con SAHS. Por otra parte, se observó un aumento de las cifras de colesterol total y disminución del HDL-colesterol, mientras las cifras de triglicéridos, aunque más elevadas que en el grupo control, no mostraron significación estadística.

La correlación de la actividad simpática con la SapO_2 nocturna y el perfil lipídico se expone en la

Tabla 1. Características generales de los pacientes con un SAHS y el grupo control (media \pm desviación estándar).

VARIABLES	Grupo clínico (n = 33)	Grupo control (n = 16)	Valor p
Edad (años)	46 \pm 10,7	45 \pm 8,4	0,835
Género (H/M)	25/8	11/5	0,278
IMC (Kg/m ²)	31 \pm 4,2	30 \pm 4,3	0,124
Fumadores (n, %)	6 (%)	2 (%)	0,477
Exfumadores (n, %)	8 (%)	5 (%)	0,423
Escala de Epworth	12 \pm 3,5	8 \pm 3,9	0,001
SaO ₂ en vigilia (%)	95 \pm 1,6	96 \pm 1,5	0,044
PAS (mm Hg)	129 \pm 16,5	119 \pm 14,4	0,043
PAD (mm Hg)	79 \pm 13,9	71 \pm 9,9	0,046

IMC: índice de masa corporal. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica.

Tabla 2. Valores de las variables respiratorias y datos analíticos (media \pm desviación estándar).

Variabes	Grupo clínico (n = 33)	Grupo control (n = 16)	Valor p
IAH (eventos/hora)	48 \pm 31,6	3 \pm 0,6	0,001
ID3 (eventos/hora)	45 \pm 25,5	9 \pm 3,5	0,001
SapO ₂ mínima (%)	75 \pm 10,9	85 \pm 4,6	0,001
T90 (%)	14 \pm 13,8	0 \pm 0,7	0,001
Microdespertares, (número/hora sueño)	34 \pm 17,2	16 \pm 9,1	0,003
Noradrenalina/creatinina (μ mol/ mol)	0,33 \pm 0,140	0,20 \pm 0,154	0,002
Colesterol total (mg/dL)	211 \pm 33,2	193 \pm 22	0,020
HDL-colesterol (mg/dL)	40 \pm 6,5	55 \pm 12,9	0,001
Triglicéridos (mg/dL)	161 \pm 75	145 \pm 56,2	0,654

IAH: suma de apneas e hipopneas por hora de sueño. ID3: número de caídas significativas (> 3%) en la SapO₂ por hora de sueño. T90: porcentaje de sueño con una SapO₂ < 90%.

Tabla 3. Grado de correlación entre la noradrenalina urinaria matutina con variables respiratorias, del metabolismo lipídico y antropométricas (rho de Spearman) en pacientes con SAHS.

Variable	Noradrenalina/ creatinina urinaria	p valor
IAH	0,619	0,001
ID3	0,697	0,001
SapO ₂ mínima	-0,543	0,001
T90	0,516	0,003
Microdespertares	0,192	0,187
Colesterol total	0,396	0,020
HDL-colesterol	-0,410	0,041
Triglicéridos	0,305	0,035
Edad	0,323	0,081
Género	-0,046	0,805
IMC	0,421	0,018

Tabla 4. Análisis de regresión lineal múltiple para las variables respiratorias (predictoras) y la noradrenalina/creatinina en orina (variable dependiente) en pacientes con SAHS.

Variabes predictorias	Coficiente estandarizado Beta	t	valor p
ID3	0,559	2,537	0,016
T90	-0,150	-0,617	0,541
SapO ₂ mínima	-0,040	-0,144	0,886
Edad	0,067	0,503	0,618
Género	0,013	0,102	0,919
IMC	0,342	2,533	0,016

ID3: número de caídas significativas (> 3%) en la SapO₂ por hora de sueño. T90: porcentaje de sueño con una SapO₂ < 90%

Tabla 5. Análisis de regresión lineal múltiple del perfil lipídico (variables dependientes), teniendo en cuenta las variables clínicas y las cifras de noradrenalina/creatinina en orina (variables predictorias) en pacientes con SAHS.

Variabes	Colesterol Total		Triglicéridos		HDL-colesterol	
	C β	p	C β	p	C β	p
Edad	0,097	0,618	0,030	0,976	0,146	0,494
Género	-0,137	0,437	-0,242	0,176	-0,040	0,834
Índice de masa corporal	0,082	0,661	0,211	0,266	-0,355	0,102
Noradrenalina/creatinina	0,376	0,078	0,249	0,237	0,048	0,834

C β = Coeficiente estandarizado Beta.

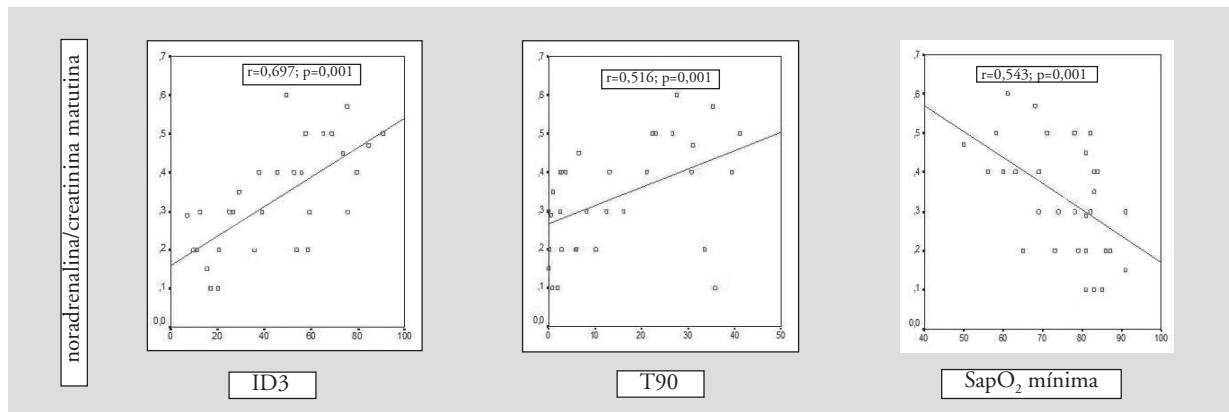


Figura 1. Correlación entre las cifras del ratio noradrenalina/creatinina en orina (eje de ordenadas) y las variables respiratorias (eje de abscisas) en el grupo con SAHS.

tabla 3. Se observó correlación significativa entre las cifras de noradrenalina/creatinina en orina y el número de eventos respiratorios (IAH) y los valores de la SapO₂ nocturna (ID3, SapO₂ mínima, T90). Esta correlación se expresa gráficamente en la figura 1. En un modelo de regresión lineal múltiple, teniendo en cuenta edad, género e IMC (tabla 4), únicamente el ID3 y el IMC se asociaron de forma independiente con las cifras de noradrenalina/creatinina en orina (F de Snedecor de 5.082, R² de 0,399, p < 0,001).

En cuanto a los valores del perfil lipídico (tabla 3), se observó correlación entre la noradrenalina/creatinina en orina y las cifras de colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos. Sin embargo, esta diferencia desapareció posteriormente ajustando por edad, género e IMC (tabla 5).

DISCUSIÓN

Los datos más relevantes del estudio fueron los siguientes: 1. Respecto al grupo control, en los pacientes con SAHS se observa una actividad simpática elevada 2. El ratio noradrenalina/creatinina en orina se correlacionó con el IAH y los parámetros que valoran la hipoxemia nocturna, si bien fue el ID3 el factor de mayor influencia sobre la actividad simpática. 3. En los pacientes se observó un aumento de las cifras séricas de colesterol total y disminución en el HDL-c y este resultado no fue explicado independientemente por el aumento en la actividad simpática.

En el SAHS se producen frecuentes episodios de colapso en la vía aérea superior que terminan con un microdespertar que restaura el ritmo respiratorio. Una consecuencia de los eventos respiratorios es la existencia de hipoxemia nocturna intermitente que puede

eleva la morbimortalidad de origen vascular^{1,2,7}. Además aumenta la incidencia de HTA, siendo actualmente reconocida como causa identificable de HTA¹³.

En nuestro estudio se excluyeron aquellos pacientes hipertensos conocidos y en tratamiento para evitar el efecto de los fármacos en la liberación de catecolaminas. No obstante, los enfermos con SAHS presentaron una elevación de la presión arterial sistémica. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en estudios previos^{14,15}.

El aumento de actividad simpática en el SAHS, se ha relacionado con la fragmentación del sueño y con los descensos en la SapO₂. Esta cuestión fue valorada en nuestro estudio, cuyos datos mostraron buena correlación entre las variables respiratorias y las cifras de noradrenalina, aunque fue el ID3 y el IMC las únicas variables que se asociaron independientemente a las cifras de noradrenalina urinaria, sugiriendo que la hipoxemia intermitente es uno de los mecanismos fundamentales en el incremento de la actividad simpática en el SAHS^{11, 16, 17}. En esta misma línea, se ha descrito que el tratamiento del SAHS con CPAP disminuye la actividad simpática^{18,19}, además de controlar en estos pacientes otros factores que pueden disminuir el riesgo cardiovascular^{16,20}.

Ha sido descrito el papel de la obesidad en el incremento de catecolaminas, aunque el mecanismo por el que actúa probablemente sea multifactorial dado que, tanto el SAHS como la obesidad, pueden afectar al estrés oxidativo, inflamación y resistencia a la insulina^{4,9,21-24}.

En cuanto a la influencia que puedan tener los trastornos respiratorios en el metabolismo de los lípidos, son varios los estudios que han valorado esta cuestión.

El Sleep Heart Health Study mostró una correlación significativa entre el número de eventos respiratorios y la alteración en el perfil lipídico²⁵. McArdle et al²⁶, encontraron en pacientes con un SAHS una elevación de las cifras de colesterol total y de LDL-c, y comprobaron que el tratamiento con CPAP redujo las cifras de LDL-c. Börgel et al²⁷, observaron una asociación significativa entre IAH y un descenso en el HDL-c, que no se obtuvo con las cifras de colesterol total, triglicéridos ni LDL-c. En nuestro estudio, los pacientes con SAHS presentaron un aumento del colesterol total y descenso del HDL-c, confirmando una alteración en el metabolismo de los lípidos.

Se ha sugerido que un aumento de las catecolaminas durante la noche pueda influir en el perfil lipídico. En nuestro trabajo, aunque se observó una correlación significativa entre las cifras de noradrenalina y las de colesterol, HDL-c y triglicéridos, esta desapareció al ajustar por edad, género e IMC. Por tanto, es posible que la diversidad de factores fisiopatológicos involucrados en el metabolismo de los lípidos justifique los resultados obtenidos^{23,24}. Entre ellos, la alteración en la peroxidación lipídica debida a un estrés oxidativo incrementado, es una hipótesis plausible^{8,9}.

Nuestro trabajo presenta las limitaciones inherentes al estudio de cualquier factor metabólico en el SAHS, ya que en este proceso son frecuentes la obesidad, resistencia a la insulina, consumo de alcohol, tabaco etc. que pueden alterar la actividad simpática y el metabolismo lipídico. No obstante, estas variables fueron controladas mediante los criterios de inclusión y exclusión y en el posterior análisis multivariante.

Por tanto, nuestro estudio permite concluir que, respecto al grupo control, los pacientes con SAHS muestran una alteración en el perfil lipídico no explicado exclusivamente por el aumento del tono simpático. En los pacientes con SAHS existe una actividad simpática elevada y la hipoxemia intermitente es el factor con mayor influencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005.
2. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente F, Agustí A. 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.
3. B. Jurado Gámez, MC Fernández Marín, B. Muñoz Calero, MJ. Cobos, R. Ibáñez, MS Arenas, L. Muñoz Cabrera, A. Cosano Povedano. Poligrafía domiciliaria en pacientes con patología cardiovascular y sospecha de un SAHS. *Neumosur* 2008; 4: 116-121.
4. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82-93.
5. Gami As, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-1214.
6. Gami AS, Rader S, Svatikova A, Wolk R, Herold DL, Huyber HC, Winnicki M, Somers VK. Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 131: 118-121.
7. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovas Dis* 2009; 51: 351-362.
8. B. Jurado-Gámez, MC. Fernández Marín, J.L. Gómez-Chaparro Moreno, L. Muñoz Cabrera, J. López-Barea, F. Pérez-Jiménez, J. López-Miranda. The correction of nocturnal hypoxemia improves oxidative stress and endothelial function in patients with obstructive apneas (en prensa).
9. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009; 32: 447-470.
10. Jelic S, Padelletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117: 2270-2278
11. Smith ML, Niedermaier ON, Hardy SM, Decaer MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst* 1996; 56: 184-190.
12. Jurado Gámez B. Fernández Marín MC, Cobos Ceballos MJ, Ibáñez Meléndez R, Arenas de la Larriva MS, Muñoz Cabrera L, Cosano Povedano A. Valoración de la oxidación proteica en pacientes con apneas del sueño. *Rev Esp Pat Torac* 2009; 21: 154-158.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42: 1206-52.
14. M.C Fernández Marín, J Redel Montero, B Navas Bueno, MJ Cobos Ceballos, B Jurado Gámez, L. Muñoz Cabrera, et al. SAOS e Hipertensión arterial Sistémica: ¿únicamente enfermedades prevalentes?. *Neumosur* 2006.18; 1: 40.
15. Lam JC, Yan CS, Lai AY, Tam S, Fong DY, Lam B, Ip MS. Determinants of daytime blood pressure in relation to obstructive sleep apnea in men. *Lung* 2009; 187: 291-298.

16. Carlson JT, Hedner J, Elam M, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-1768.
17. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnea. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 385-390.
18. Kohler M, Pepperel JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Strandling JR, Davies RJ. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 2008; 32: 1488-1496.
19. Phillips CL, Yang Q, Williams A, Roth M, Yee BJ, Hedner JA, Berend N, Grunstein RR. The effect of short-term withdrawal from continuous airway pressure therapy on sympathetic activity and markers of vascular inflammation in subjects with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 2007; 16: 217-225.
20. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax* 2009; 64: 581-586.
21. Vincent HK, Innes KE, Vincent KR. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 813-839.
22. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: 129-152.
23. Romero-Corral A, Caples SM, López-Jiménez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010 Mar; 137(3): 711-9.
24. Quercioli A, Mach F, Montecucco F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Sleep Breath* 2010. DOI: 10.1007/s11325-010-0338-3
25. Newman AB, Nieto FJ, Guidry, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 50-59.
26. McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 190-195.
27. Börgel J, Sannner BM, Bittlinsky A, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006; 27: 121-127.