

IMPACTO DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO EN LOS MARCADORES SÉRICOS DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA

B. Jurado Gámez<sup>1,2</sup>, C. Bujalance Cabrera<sup>1</sup>, L. Caballero Ballesteros<sup>1</sup>, M.S. Arenas Delarriva<sup>1</sup>, I. García Porcuna<sup>2</sup>, A. Martínez Peinado<sup>3</sup>, N. Feu Collado<sup>1,2</sup>, L. Muñoz Cabrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología. U.T.R. Sueño. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>2</sup>Unidad del Sueño. Hospital Universitario Reina Sofía. <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Reina Sofía.

Estudio parcialmente subvencionado por proyecto de investigación Neumotur (nº 8/2010)

**Resumen**

**Objetivos:** Estudiar si el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) induce estrés miocárdico valorado mediante marcadores séricos.

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo, observacional con muestreo consecutivo realizado en pacientes con SAHS. Los enfermos diagnosticados y/o en tratamiento por cardiopatía isquémica fueron asignados a este grupo y en caso contrario al grupo sin cardiopatía, exigiéndose además la ausencia de clínica y de signos electrocardiográficos sugestivos de isquemia miocárdica. Fueron excluidos los sujetos con patología grave de órgano distinta a la cardíaca. En ambos grupos se compararon las cifras de CPK-MB, troponina I y péptido cerebral natriurético (BNP).

**Resultados:** Fueron incluidos 49 enfermos con SAHS (IAH = 34 ± 17, edad = 54 ± 5 años, IMC = 33 ± 3), 26 sin cardiopatía isquémica y 23 con cardiopatía isquémica. La edad y género fueron similares en ambos grupos. En los pacientes con cardiopatía isquémica se observó un mayor IMC y un porcentaje mayor de hipertensión y dislipemia. El número de eventos respiratorios, valores de SapO<sub>2</sub> y cifras de CPK-MB, troponina y BNP fueron similares (p > 0.05). En los pacientes con cardiopatía isquémica, los marcadores séricos no mostraron correlación con el IAH ni con las cifras de SapO<sub>2</sub>, salvo el BNP que se correlacionó significativamente con el tiempo de SapO<sub>2</sub> < 90%. (T90)

**Conclusiones:** Los marcadores de estrés miocárdico no muestran valores diferentes en los pacientes con cardiopatía isquémica, únicamente en estos enfermos se observó correlación entre el T90 y el valor del BNP, hallazgo que puede deberse a una mayor disfunción cardíaca.

**Palabras clave:** apneas del sueño; cardiopatía isquémica, estrés miocárdico, hipoxemia nocturna.

**Objectives:** Study if the obstructive sleep apnoea-hypopnea syndrome (SAHS) induces myocardial stress assessed by serum markers.

**Abstract**

**Patients and methods:** Prospective, observational study with consecutive sampling conducted in patients with SAHS. Patients diagnosed and / or treatment for ischemic heart disease were assigned to this group. Patients without heart disease were assigned to the control group, requiring the absence of clinical and electrocardiographic signs suggestive of myocardial ischemia. Were excluded patients with other severe organ pathology. In both groups were compared the number of CPK-MB, troponin I and brain natriuretic peptide (BNP).

**Results:** Were included 49 patients with SAHS (AHI = 34 ± 17, age = 54 ± 5 years, BMI = 33 ± 3), 26 without ischemic heart disease and 23 with ischemic heart disease. Age and gender were similar in both groups. In patients with ischemic heart disease was observed a higher BMI and a higher percentage of hypertension and dyslipidemia. The number of respiratory events, SapO<sub>2</sub> and CPK-MB, troponin and BNP were similar (p > 0, 05). In patients with ischemic heart disease, serum markers did not show correlation with AHI and SapO<sub>2</sub>, except BNP that was significantly correlated with sleep time spent with SapO<sub>2</sub> < 90% (T90).

**Conclusions:** Myocardial stress markers do not show different values in patients with ischemic heart disease, only in these patients was observed correlation between the T90 and BNP, the finding which may be due to greater cardiac dysfunction.

**Keywords:** sleep apnea, ischemic heart disease, myocardial stress, nocturnal hypoxemia.

**INTRODUCCIÓN**

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es un trastorno respiratorio con alta prevalencia en los adultos de edad media que se ha relacionado con un incremento de morbilidad de origen vascular<sup>1-3</sup>. Además en pacientes con cardiopatía isquémica, los trastornos respiratorios durante el sueño son un factor de mal pronóstico<sup>4,5</sup>, aspecto en el que están involucrados los episodios nocturnos de isquemia intermitente<sup>6</sup>. Esta hipoxemia puede inducir estrés miocárdico y modificar algunos marcadores utilizados en

la práctica clínica para tal fin.

Diversas moléculas son capaces de determinar el daño miocárdico secundario a hipoxemia. La creatinofosfoquinasa (CPK) y su isoenzima CPK-MB es una de las más utilizadas y se ha descrito una elevación en pacientes con SAHS<sup>7</sup>. Igualmente la troponina es empleada en el servicio de urgencias para detectar daño miocárdico<sup>8,9</sup>. Recientemente se ha aportado que el péptido natriurético tipo B (BNP) como marcador de estrés miocárdico. Carmona-Bernal et al<sup>10</sup>, estudiaron

Recibido: 6 de junio de 2011. Aceptado: 9 de septiembre de 2011.

B. Jurado Gámez  
bjg01co@hotmail.com

el BNP en pacientes con apneas centrales e insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en el contexto de SAHS son escasos los trabajos realizados y sus resultados controvertidos<sup>11-13</sup>.

En el presente estudio, se postula que en pacientes con SAHS los eventos respiratorios y la hipoxemia asociada producen estrés miocárdico e isquemia miocárdica, potencialmente detectable por marcadores séricos. Esta investigación presenta relevancia clínica, ya que la elevación de los marcadores de estrés miocárdico permitiría detectar un subgrupo de pacientes con mayor mortalidad<sup>14,15</sup> y por tanto, serían útiles para priorizar el diagnóstico y tratamiento del SAHS.

En base a lo anteriormente expuesto, se diseña un trabajo con los siguientes objetivos:

- a) Valorar si el SAHS puede producir isquemia miocárdica durante el sueño en pacientes con cardiopatía isquémica
- b) Estudiar si existe relación entre los marcadores de isquemia miocárdica y los trastornos respiratorios durante el sueño.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional longitudinal con muestreo consecutivo realizado en una Unidad de Sueño de un Hospital Universitario para estudiar si el SAHS puede inducir estrés miocárdico y la movilización de enzimas séricas. Para ello se compararon los resultados de un grupo de sujetos con SAHS y cardiopatía isquémica con los de un grupo de sujetos con SAHS y sin cardiopatía isquémica.

El estudio se realizó con el informe favorable del comité ético del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. Todos los participantes dieron consentimiento informado antes de iniciar el estudio.

### Selección de los pacientes

Se consideró población elegible a los sujetos que acudieron a la consulta específica de sueño. Los enfermos fueron interrogados sobre consumo de alcohol y fármacos, síntomas relacionados con trastornos del sueño, así como síntomas o signos que sugieran enfermedad sistémica, haciendo especial énfasis en los relacionados con cardiopatía. Posteriormente se les realizó una exploración física completa, electrocardiograma y se solicitó un estudio analítico completo.

Se incluyeron a los enfermos diagnosticados consecutivamente de SAHS (síntomatología y IAH  $\geq 5$ ), con edad entre 30 y 70 años. Fueron asignados al grupo con cardiopatía isquémica los enfermos diagnosticados y en tratamiento por esta patología y, en caso contrario al grupo sin cardiopatía. Además en este último grupo se exigió la ausencia en el último año de episodios de dolor torácico no explicado, ausencia de síntomas isquémicos y un electrocardiograma sin signos de isquemia<sup>16</sup>. Fueron excluidos los enfermos que presentaron en la polisomnografía un tiempo de sueño inferior a 180 minutos, un consumo habitual de alcohol  $> 60$

g/día, ejercicio físico intenso en las últimas 24 horas y enfermedad sistémica grave: accidente o traumatismo cerebral reciente ( $< 3$  meses), insuficiencia renal (creatinina  $> 2$  g/dL), insuficiencia cardíaca congestiva (fracción de eyección  $< 40\%$ ), enfermedad muscular y enfermedad respiratoria avanzada con saturación periférica de oxígeno (SapO<sub>2</sub>)  $\leq 93\%$ .

## Métodos

### Polisomnografía de noche completa

Antes del comienzo de la polisomnografía se registró la presión arterial sistémica en decúbito y en vigilia. A todos los pacientes se les realizó una polisomnografía diagnóstica de noche completa con un polisomnógrafo Somnoscreen (Somnomedic®, Germany). La prueba se efectuó siguiendo el protocolo estandarizado de nuestra Unidad del Sueño y previamente descrito<sup>17</sup>.

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 SapO<sub>2</sub>  $\geq 3\%$  o un microdespertar.

Para analizar los resultados de la polisomnografía se monitorizaron las siguientes variables respiratorias: índice de apneas-hipopneas (IAH) o suma de apneas más hipopneas por hora de sueño, SapO<sub>2</sub> en vigilia, SapO<sub>2</sub> mínima alcanzada durante el sueño, índice de desaturación de oxígeno o número de caídas en la SapO<sub>2</sub>  $> 3\%$  por hora de sueño (ID3), y porcentaje de sueño con SapO<sub>2</sub>  $< 90\%$  (T90).

### Medidas en suero

Tras realizar la polisomnografía, con el paciente en ayunas se extrajo una muestra de sangre venosa. Para evitar las variaciones interensayo, todas las muestras de plasma fueron guardadas en alícuotas a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su posterior análisis.

Los valores séricos de CPK-MB, troponina I y BNP fueron determinados por Inmunoanálisis de dos pasos (Chemiflex Architect i2000; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064 USA), técnica de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) con protocolo de ensayo flexibles.

### Análisis estadístico

Se describen los datos utilizando el valor de la media y desviación estándar para las variables continuas y frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas. La comparación de variables continuas entre los distintos grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Witney considerando un intervalo de confianza del 95%, mientras que para las variables cualitativas se aplicó la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher si estaba indicado. Para correlacionar los resultados de las variables continuas, se empleó el coeficiente de correlación de Spearman, considerando valores estadísticamente significativos una  $p < 0.05$ .

**RESULTADOS**

Fueron preseleccionados un total de 77 sujetos, de los cuales fueron excluidos 21 con patología grave de órgano, 4 que realizaron ejercicio físico intenso en las últimas 24 horas y 3 sujetos que no lograron un tiempo total de sueño de al menos 180 minutos. Por tanto, la muestra del estudio la formaron 49 sujetos con SAHS, 26 enfermos sin cardiopatía isquémica y 23 con cardiopatía isquémica.

Como se expresa en la tabla 1, en ambos grupos los pacientes mostraron valores similares en cuanto a edad, género y puntuación en la escala de somnolencia de Epworth. Hay que destacar que los enfermos con cardiopatía isquémica presentaron un IMC más elevado, así como un porcentaje significativamente mayor de hipertensión arterial y dislipemia. Sin embargo (tabla 2), no hubo diferencias entre los grupos

con relación a los eventos respiratorios ni valores en la SapO<sub>2</sub> nocturna. De igual forma, los marcadores de estrés miocárdico mostraron cifras similares en ambos grupos ( $p > 0.05$ ).

En los enfermos con SAHS y sin cardiopatía isquémica no se observó correlación entre las variables respiratorias y los marcadores de isquemia miocárdica. Similares resultados se encontraron en el grupo con cardiopatía isquémica (tabla 3), salvo en el BNP. Para avanzar en el significado de estos hallazgos se aplicó un modelo de regresión lineal múltiple incluyendo el BNP como variable dependiente y las variables de SapO<sub>2</sub> nocturna (ID3, de SapO<sub>2</sub> mínima, de SapO<sub>2</sub> media y T90.) como variables predictoras. Se observó una R<sup>2</sup> ajustada = 0.670 ( $p < 0.001$ ), manteniéndose el T90 como la única variable que independientemente explicó la variabilidad del BNP ( $p < 0.022$ ).

Tabla 1. Comparación de los dos grupos de estudio en relación con las características generales. Resultados expresados como media y desviación estándar en las variables continuas y número y porcentaje en las variables cualitativas.

Variables	Grupo con Cardiopatía isquémica (n = 23)	Grupo sin cardiopatía isquémica (n = 26)	Valor p
Edad (años)	53 ± 5.4	54 ± 5.3	0.890
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	34 ± 3.8	32 ± 3.4	0.024
Género, hombres (%)	20 (87%)	23 (88%)	0.891*
Epworth, puntuación	12 ± 2.6	13 ± 3.8	0.114
Hipertensión n (%)	12 (52%)	5 (19%)	0.017*
Fumadores n (%)	1 (4%)	5 (19%)	0.125*
Exfumadores, n (%)	10 (43%)	6 (23%)	0.137*
Diabetes mellitus n (%)	8 (34%)	5 (19%)	0.162*
Dislipemia n (%)	14 (61%)	6 (23%)	0.008*

\* Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher

Tabla 2. Resultados de las variables respiratorias y marcadores de estrés miocárdico expresadas como media y desviación estándar.

Variables	Grupo con cardiopatía isquémica (n = 23)	Grupo sin cardiopatía isquémica (n = 26)	Valor p
SapO <sub>2</sub> en vigilia (%)	94 ± 0.9	95 ± 1.2	0.206
IAH (eventos/hora)	34 ± 16.7	33 ± 17.5	0.791
ID3 (eventos/hora)	41 ± 17.9	44 ± 26	0.665
SapO <sub>2</sub> media (%)	92 ± 1.9	93 ± 2.1	0.240
SapO <sub>2</sub> mínima (%)	79 ± 7.7	77 ± 9.2	0.549
T90 (%)	9 ± 6.3	7 ± 4.4	0.292
CPK-MB (U/L)	127 ± 62.9	109 ± 52	0.294
Troponina I (ng/ml)	0 ± 0.02	0 ± 0.1	0.380
BNP (pg/ml)	52 ± 40.9	33 ± 25.8	0.061

IAH; suma de apneas más hipopneas por hora de registro; ID3: número de descensos significativos (< 3%) en la saturación periférica de oxígeno por hora de registro; T90: porcentaje de tiempo de sueño con saturación periférica de oxígeno < 90%. CPK-MB: fracción MB de la creatin-fosfoquinasa; BNP: péptido natriurético tipo B.

Tabla 3. Resultado de la correlación entre las variables respiratorias y los marcadores de isquemia miocárdica en los pacientes con cardiopatía isquémica.

	IAH		ID3		SapO <sub>2</sub> media		SapO <sub>2</sub> mínima		T90	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
CPK-MB	0.094	0.670	0.024	0.913	0.246	0.258	0.337	0.116	0.215	0.324
Troponina I	0.120	0.585	0.1115	0.603	0.134	0.542	0.405	0.061	0.126	0.642
BNP	0.366	0.086	0.489	0.018*	0.454	0.030*	0.4367	0.085	0.458	0.028*

IAH; suma de apneas más hipopneas por hora de sueño; ID3: número de descensos significativos (< 3%) en la saturación periférica de oxígeno (SapO<sub>2</sub>) por hora de sueño; T90: porcentaje de tiempo de sueño con SapO<sub>2</sub> < 90%. CPK-MB: fracción MB de la creatin-fosfoquinasa; BNP: péptido natriurético tipo B. \*  $p < 0.05$ .

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio realizado en pacientes con SAHS presenta los siguientes hallazgos relevantes:

1. Los marcadores de estrés miocárdico mostraron cifras similares en ambos grupos, por tanto la hipoxemia nocturna no modifica las cifras de CPK-MB, troponina I ni BNP.

2. En los enfermos con cardiopatía isquémica el T90 se correlacionó significativamente con el BNP y explicó independientemente su variabilidad. Este hallazgo debe estudiarse específicamente, si bien puede reflejar una mayor sobrecarga o disfunción cardiaca en este grupo.

En el presente estudio se observó que el grupo con cardiopatía isquémica presentó un mayor porcentaje de pacientes obesos, hipertensos y dislipémicos, factores de riesgo conocidos para padecer enfermedad coronaria. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la puntuación de Framingham no identifica adecuadamente el alto riesgo que presentan determinados pacientes con enfermedad coronaria subclínica<sup>18,19</sup>. Es razonable pensar que existan otros factores no bien controlados. Entre ellos el SAHS es actualmente uno de los procesos más estudiados, probablemente por su implicación en el estrés oxidativo y liberación de mediadores proinflamatorios y aterogénicos<sup>2,9-11,20-22</sup>.

En enfermos con cardiopatía isquémica, el SAHS ha sido considerado un factor de mal pronóstico que puede aumentar la morbimortalidad<sup>3-6</sup>. Así, en presencia de cardiopatía isquémica se ha observado que la existencia de eventos respiratorios produce signos electrocardiográficos de isquemia nocturna y más posibilidades de sufrir un infarto agudo de miocardio durante la noche<sup>14,15</sup>. Todo lo anteriormente expuesto, apunta a que los eventos respiratorios y la hipoxemia nocturna puedan influir en el desarrollo y expresión clínica de la enfermedad coronaria.

La CPK-MB es muy utilizada para evaluar la respuesta de las células miocárdicas a la isquemia, aunque ha sido menos empleada para medir el impacto del SAHS sobre el miocardio. En un trabajo de Saulea et al<sup>23</sup>, realizado en 12 pacientes con SAHS grave a los que se les realizó una biopsia del cuádriceps femoral, observaron cambios bioenergéticos y estructurales en el músculo de los pacientes respecto a una grupo control de sujetos sanos. En esta línea, se ha aportado que, respecto a un grupo control y a pacientes con SAHS leve-moderado, los enfermos más graves mostraron unas cifras de CPK-MB significativamente elevadas<sup>7</sup>. Aunque como ocurrió en nuestro estudio este resultado no ha sido confirmado en otros trabajos<sup>24</sup>.

Otro marcador muy utilizado para el diagnóstico precoz de infarto agudo de miocardio es la troponina<sup>8,9</sup>. Gami et al<sup>25</sup>, en 15 sujetos con angor estable estudiaron la influencia del SAHS y observaron cifras elevadas de troponina. Koehnlein et al<sup>26</sup>, en pacientes en hemodiálisis y con SAHS detectaron en estos enfermos un aumento de la troponina. Sin embargo, en el grupo control sin insuficiencia renal las cifras de troponina

fueron bajas independientemente de la gravedad del SAHS. Tampoco Çifçi et al<sup>24</sup>, en pacientes con SAHS encontró elevación la troponina. Estos dos últimos estudios son concordantes con los resultados aportados en nuestro estudio. Como se ha comentado previamente, la troponina I ha mostrado una alta sensibilidad para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio<sup>8,9</sup>. No obstante, es probable que la hipoxemia intermitente del SAHS no sea suficiente para producir elevación en esta enzima.

El BNP es un marcador recientemente incorporado al arsenal diagnóstico. En enfermos con insuficiencia cardiaca y apneas centrales ha presentado cifras elevadas de BNP<sup>10,27</sup>. Kitah et al<sup>11</sup>, observaron en los pacientes con SAHS grave un aumento discreto en las cifras matutinas de BNP que disminuyeron mediante tratamiento con CPAP. Sin embargo, otros trabajos no han encontrado correlación entre el BNP y gravedad del SAHS.<sup>12,13,28,29</sup> En esta misma línea, se muestran los resultados de estudios recientes utilizando el NT-proBNP<sup>30,31</sup>. En nuestro estudio las cifras de BNP no fueron significativamente distintas en los dos subgrupos, no obstante en los enfermos con cardiopatía isquémica se observó correlación significativa con la gravedad de la hipoxemia, valorada por el T90, y se mostró como una variable que se asocio de forma independiente al BNP. A diferencia del resto de marcadores estudiados, el BNP tiene menos relación con la isquemia miocárdica y su utilidad en la práctica clínica es más amplia<sup>32-34</sup>, siendo generalmente más utilizado para evaluar disnea de causa cardiaca<sup>35-37</sup>.

En pacientes con SAHS se han detectado alteraciones estructurales cardíacas que tienen una correlación con los valores de NT-proBNP<sup>38</sup>. En relación con la hipoxemia, se ha descrito que esta induce la síntesis y secreción del BNP en miocitos<sup>39</sup>. Recientemente en pacientes con SAHS e insuficiencia cardíaca, la gravedad de la hipoxemia (T90) pudo provocar estrés hemodinámico en estos pacientes con insuficiencia cardiaca y el T90 influyó en la concentración de BNP<sup>27</sup>. También se ha descrito en enfermos con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 35%) que el BNP puede asociarse a apneas centrales y que estas se relacionaron con la gravedad de la insuficiencia cardiaca<sup>40</sup>.

En nuestro estudio, el BNP fue similar en ambos grupos, si bien se observó una cifra más elevada en el grupo con cardiopatía isquémica. No obstante en el grupo con cardiopatía isquémica se correlacionó con la gravedad de la hipoxemia nocturna y esto pudiera explicarse por un mayor grado de disfunción ventricular. Aunque debe tenerse en cuenta el número relativamente bajo de sujetos, lo cual supone una limitación del trabajo, por lo que esta interpretación debe hacerse con cautela y serán necesarios estudios dirigidos específicamente a aclarar esta cuestión.

Limitaciones del estudio. Como se ha comentado anteriormente, el número de muestra es una limitación, sobre todo a la hora de interpretar el resultado

del BNP. Por otra parte, la clasificación clínica de la cardiopatía isquémica puede tener dificultad, sin embargo es asumible que un paciente sin antecedentes previos de cardiopatía, en ausencia de clínica sugestiva y de signos electrocardiográficos de cardiopatía isquémica, razonablemente no tiene una cardiopatía isquémica con repercusión clínica. En nuestro caso, a raíz de los resultados, este aspecto no parece tener influencia dado que en los dos grupos estudiados no se encontraron diferencias en los marcadores isquémicos.

En resumen, en pacientes con SAHS las cifras séricas de CPK-MB, troponina I y BNP fueron similares en sujetos con o sin cardiopatía isquémica. Por tanto, es posible asumir que los trastornos respiratorios no producen cambios en estos marcadores y la medida de ellos no ha mostrado utilidad para detectar una potencial isquemia silente secundaria a la hipoxemia nocturna. Únicamente en el grupo con cardiopatía isquémica, el T90 se correlacionó y se asoció independientemente con la variabilidad del BNP, si bien deben realizarse trabajos dirigidos a conocer el significado de este hallazgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente F, Agustí 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.
2. Dzewias R, Ritter M, Usta N, Boentert M, Hor H, Dittrich R, et al. Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;24: 122-126.
3. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373:82-93.
4. Moee T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmström K. Sleep disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117:1597-602.
5. Gami AS, Rader S, Svatikova A, Wolk R, Herold DL, Huyber C, et al. Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 131:118-121.
6. Takama N, Kurabayashi M. Influence of untreated sleep-disordered breathing on the long-term prognosis of patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 103:730-734.
7. Lentini S, Manka R, Scholtyssek, Stoffel-wagner B, Lüderitz B, Tasci S. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome: an unknown association?. *Chest* 2006; 129:88-94.
8. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858-867.
9. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Sensitive Troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361:868-877.
10. Carmona-Bernal C, Quintana- Gallego E, Villa Gil M, Sánchez-Armengol A, Martínez-Martínez A, F Capote. Brain natriuretic peptide in patients with congestive heart. *Chest* 2005; 127:1667-1673.
11. Kitah H, Ohi M, Chin K, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 1998; 7:199-207.
12. Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2003; 16:274-280.
13. Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, Phillips BG, Olson LJ, Somers VK. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2004; 94:529-532.
14. Moee T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep disordered breathing and coronary artery disease. Long-term prognosis. *Am J Med Respir Crit Care Med* 2001; 164:1910-13.
15. Kuniyoshi FH, García-Touchard A, Romero-Corral A, van del Walt C, Pusalavidyasagar, Kara T, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:343-346.
16. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-69.
17. Jurado Gámez B, Fernández Marín MC, Cobos MJ, Ibáñez R, Arenas de Larriva M.S. Muñoz Cabrera L, et al. Valoración de la oxidación proteica en pacientes con un SAHS. *Rev Esp Pat Torac* 2009; 21:154-158.
18. Cassidy AE, Bielak LF, Zhou Y, Sheedy PF, Turner ST, Breen JF, et al. Progression of subclinical coronary atherosclerosis: does obesity make a difference? *Circulation* 2005; 111:1877-1882.
19. Michos ED, Vasamreddy CR, Becker DM, et al. Women with a low Framingham risk score and a family history of premature coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2005; 127:1276-1281.
20. L. Lavie and P. Lavie. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009; 33: 1467-1484.
21. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009; 33: 1195-1205.
22. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S,

- Smith PL, Rodriguez A. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1290-1297.
23. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Tarraga S, Maimo A, Palou A, Agusti AGN. Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2003; 97:804-810.
24. Çifçi N, Uyar M, Elbek O, Süyür H, Ekinçi E. Impact of CPAP treatment in cardiac biomarkers and pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2010; 14: 241-244.
25. Gami AS, Svatikova A, Wolf R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, Somers VK. Cardiac troponin T in obstructive sleep apnea. *Chest* 2004; 125:2097-2100.
26. Koehnlein T, Schmidt A, Moesenthin M, Dierkes J, Neumann KH, Welte T. Increased cardiac troponin T and C-reactive protein levels in end-stage renal disease are associated with obstructive sleep apnea. *Clin Nephrol* 2009; 71:50-58.
27. Gottlieb JD, Schwartz AR, Marshall J, Ouyang P, Kern L, Shetty V, et al. Hypoxia, not the frequency of sleep apnea, induces acute hemodynamic stress in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1706-1712.
28. Tasci S, Manka R, Scholtyssek, Lentini S, Trotas C, Stoffel-Wagner B, et al. NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol* 2006; 05:23-30.
29. Vartany E, Imevbore M, O'Malley M, Manfredi C, Pascarella C, Scinto L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for detection of cardiovascular stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res* 2006; 15:424-429.
30. Hübner RH, El Mokhtari NE, Freitag S, Rausche T, Göder R, Tiroke A, et al. NT-proBNP is not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med*. 2008; 102:134-42.
31. Maeder MT, Ammann P, Rickli H, Schoch OD, Korte W, Hürny C, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and functional capacity in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008; 12:7-16.
32. Jeong KY, Kim K, Kim TY, Lee CC, Jo SO, Rhee JE, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Emerg Med J* 2011; 28:122-127.
33. Zhou Q, Ye ZJ, Su Y, Zhang JC, Shi HZ. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for pleural effusion due to heart failure: a meta-analysis. *Heart* 2010; 96; 1207-1211.
34. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:425-30.
35. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647-54.
36. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Bagish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
37. Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Erndin M. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: A systematic review. *Clin Chem* 2007;53:813-22
38. Fernández Fabrellas E, Almenar Bonet L, Ponce Pérez S, Moro López JA, Blanquer Olivas R, Salvador Sanz A. ¿Cuándo remitir al cardiólogo al paciente con síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño? Utilidad del NT-proBNP. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:173-180.
39. Casals G, Ros J, Sionis A, Davidson MM, Morales-Ruiz M, Jiménez W. Hypoxia induces B-type natriuretic peptide release in cell lines derived from human cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297:550-5.
40. Calvin AD, Somers VK, van der Walt C, Scott CG, Olson LJ. Relation of Natriuretic Peptide Concentrations to Central Sleep Apnea in Heart Failure Patients. *Chest*. 2011 DOI: 10.1378/chest.10-2472.