



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών

«Ιατρική του Ύπνου»

Διπλωματική εργασία

**ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΝΟΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΥΠΟΣΤΕΙ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

ΣΑΒΒΑΣ ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΠΑΣΧΑΛΗΣ ΣΤΕΙΡΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ Δ. Π. Θ.

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ 2018

ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

- Ευχαριστίες
- Περιεχόμενα
 - Περίληψη (Ελληνική)
 - 1. Γενικό Μέρος
 - 2. Σκοπός της Μελέτης
 - 3. Ασθενείς - Μέθοδος
 - 4. Αποτελέσματα
 - 5. Συζήτηση
 - 6. Συμπεράσματα
 - 7. Summary (Αγγλική Περίληψη)
 - 8. Βιβλιογραφία

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Καρδιολογικής κλινικής του Γ. Ν. Βέροιας, Δρ Ιωάννη Βογιατζή, για την βοήθεια που μου παρείχε απλόχερα, καθώς και τον Επιμελητή Α΄ της ίδιας κλινικής, Δρ Αντώνη Σαμαρά, για το πολύτιμο υλικό που μου προμήθευσε.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Δρ Πασχάλη Στειρόπουλο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με το αντικείμενο της Ιατρικής του Ύπνου, όπως και για την πολύτιμη καθοδήγηση του.

Περίληψη

Εισαγωγή: Το σύνδρομο της Αποφρακτικής Άπνοιας κατά τον Ύπνο (ΣΑΑΥ) αποτελεί μία κλινική οντότητα που συχνά υποδιαγιγνώσκεται, παρόλο που έχει συσχετιστεί με πολλές καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως τη Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ), την Αρτηριακή Υπέρταση, τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια και την Κολπική Μαρμαρυγή. Κύρια και σοβαρότερη εκδήλωση της ΣΝ αποτελούν τα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα (ΟΣΣ), τα οποία περιλαμβάνουν το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) και την ασταθή στηθάγχη (ΑΣ). Η πολυυπνογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ, ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι η χρήση ερωτηματολογίων κατάλληλα σταθμισμένων, αποτελεί μία αξιόπιστη εναλλακτική επιλογή για τη διαστρωμάτωση της πιθανότητας ύπαρξης ΣΑΑΥ σε έναν ασθενή.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης αποτελεί η διερεύνηση της πιθανότητας ύπαρξης ΣΑΑΥ μέσω ερωτηματολογίων σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν υποστεί ΟΣΣ.

Ασθενείς-Μέθοδος: Ογδόντα ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για ΟΣΣ στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Βέροιας σταθμίστηκαν για την πιθανότητα ύπαρξης ΣΑΑΥ με τα ερωτηματολόγια STOP-Bang και Berlin, και εκτιμήθηκαν για την ύπαρξη ημερήσιας υπνηλίας με την κλίμακα Epworth, εντός τριάντα ημερών από την εκδήλωση του συνδρόμου.

Αποτελέσματα: Ανάλογα με το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε, 48 (με βάση το Berlin) και 45 (με βάση το STOP-Bang) ασθενείς βρέθηκαν να

είναι υψηλού κινδύνου για ΣΑΑΥ, ενώ 32 (με βάση το Berlin), 35 (με βάση το STOP-Bang) ασθενείς δε διέτρεχαν κίνδυνο να πάσχουν από ΣΑΑΥ. Επίσης, 38 ασθενείς ανέφεραν υπερβολική ημερήσια υπνηλία και 42 δεν ανέφεραν υπνηλία, σύμφωνα με την κλίμακα Epworth.

Συμπεράσματα: Το μεγάλο ποσοστό ασθενών υψηλού κινδύνου για ΣΑΑΥ μεταξύ ασθενών που έχουν υποστεί ΟΣΣ, αποτελεί ένδειξη για τη στενή παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ των δύο οντοτήτων. Με τη χρήση εύχρηστων ερωτηματολογίων είναι δυνατή μία έγκαιρη διαστρωμάτωση κινδύνου για ΣΑΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ.

1. Γενικό Μέρος

Το σύνδρομο της Αποφρακτικής Άπνοιας κατά τον Ύπνο (ΣΑΑΥ) είναι μία κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από τη μερική ή πλήρη απόφραξη των ανώτερων αναπνευστικών οδών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια κατά τον ύπνο είτε περιορισμού (Υπόπνοιες) είτε διακοπής (Άπνοιες) της αναπνοής, τα οποία προκαλούν διαλείπουσα Υποξαιμία και Υπερκαπνία (Chung, Yuan et al. 2008). Αυτά τα επεισόδια τερματίζονται με μια στιγμιαία αφύπνιση και μια αντιρροπιστική περίοδο υπεραερισμού, που αποτελούν τους θεμέλιους λίθους της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου και της προκαλούμενης συμπτωματολογίας στους ασθενείς (Troxel, Buysse et al. 2010).

Η σοβαρότητα του ΣΑΑΥ ταξινομείται σύμφωνα με το δείκτη Απνοιών Υποπνοιών (AHI), δηλαδή τον αριθμό των επεισοδίων απνοιών και υποπνοιών που παρουσιάζει ο ασθενής σε διάρκεια μίας ώρας ύπνου. Κατά αυτό τον τρόπο, το ΣΑΑΥ θεωρείται ηπίου βαθμού όταν ο AHI είναι 5-15/ώρα ύπνου, μετρίου βαθμού όταν είναι 15-30/ώρα ύπνου ενώ $AHI \leq 30$ /ώρα ύπνου οδηγεί στη διάγνωση του σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ (Ahmad, Makati et al. 2017).

Ο διαρκής κατακερματισμένος ύπνος στους ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΑΥ προκαλεί μία πολυσυστημική απάντηση από τον οργανισμό με μεγάλη ποικιλία ημερήσιων και νυκτερινών συμπτωμάτων (Osman, Carter et al. 2018). Κοινά συμπτώματα του ΣΑΑΥ αποτελούν η υπερβολική ημερήσια

υπνηλία, η κούραση, ο μη αναζωογονητικός ύπνος, η πρωινή κεφαλαλγία, η ευερεθιστότητα και η μειωμένη συγκέντρωση και μνήμη, το ροχαλητό, οι παρατηρούμενες άπνοιες και η νυκτουρία (Romero, Krakow et al. 2010).

Ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ υπολογίζεται στο 10% σε άντρες μέσης ηλικίας και 3% σε γυναίκες μέσης ηλικίας (Peppard, Young et al. 2013). Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΑΑΥ αυξάνεται με την ηλικία (Kohler and Stradling 2010), ενώ σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι, επίσης, η παχυσαρκία και το άρρεν φύλο (Young, Peppard et al. 2002). Συχνά το ΣΑΑΥ υποδιαγιγνώσκεται, ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ) (Leao, Conde et al. 2016), γεγονός που πιθανόν σχετίζεται με τα διαγνωστικά μέσα που χρησιμοποιούνται.

Το ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί επιδημιολογικά με αυξημένο κίνδυνο για διάφορες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις, όπως Αρτηριακή Υπέρταση (Dart, Gregoire et al. 2003), Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (Yaggi, Concato et al. 2005), Καρδιακή Ανεπάρκεια (Wang, Parker et al. 2007) και Κολπική Μαρμαρυγή (Gami, Hodge et al. 2007). Επιπλέον, το ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και είναι πιθανόν να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη Καρδιαγγειακής Νόσου (Sanchez-de-la-Torre, Campos-Rodriguez et al. 2013). Μία μεταανάλυση προοπτικών μελετών κοόρτης έδειξε ότι το ΣΑΑΥ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για Ισχαιμική Καρδιοπάθεια, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο και θνησιμότητα από κάθε αίτιο (Wang, Parker et al. 2007). Επιπλέον, το ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί με βιολογικούς δείκτες πρώιμης αθηροσκλήρωσης (Drager, Bortolotto et al. 2005).

Παθοφυσιολογικά, η άπνοια κατά τη διάρκεια του ύπνου προκαλεί υποξαιμία και κατά συνέπεια ανισορροπία μεταξύ της προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου στους ιστούς, γεγονός που μπορεί να έχει ιδιαίτερες επιπτώσεις σε καταστάσεις μειωμένης παροχής οξυγόνου, όπως είναι τα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα (ΟΣΣ) (Peker, Hedner et al. 2000). Το ΣΑΑΥ με τον επαναλαμβανόμενο κύκλο απνοιών - αφυπνίσεων φαίνεται ότι προκαλεί έντονο ερεθισμό της συμπαθητικής οδού (Somers, Dyken et al. 1995), αιχμές της Αρτηριακής Πίεσης, τα οποία προκαλούν αύξηση της τοιχωματικής τάσης στο καρδιακό τοίχωμα (Virolainen, Ventila et al. 1995) και πιθανόν προδιαθέτουν για καρδιακές αρρυθμίες (Guilleminault, Connolly et al.).

Πιο συγκεκριμένα το ΣΑΑΥ έχει επίπτωση σε έξι αλληλοεπηρεαζόμενες καρδιομεταβολικούς οδούς: το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή, τη δυσλιπιδαιμία, την ευαισθησία στη ινσουλίνη και το μεταβολισμό της γλυκόζης, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αθηροσκλήρωση (Hoyos, Drager et al. 2017).

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί την ανισορροπία μεταξύ των οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών συστημάτων του οργανισμού και έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή και απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Έχει συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκλήρωση. Διάφορες μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίπτωση του ΣΑΑΥ στο οξειδωτικό στρες, με όλες τις δυσκολίες που έχει η μελέτη του οργανισμού σε μικροκυτταρικό επίπεδο (Svatikova, Wolk et al. 2005).

Η συστηματική φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Πολλοί πιστεύουν ότι το ΣΑΑΥ αποτελεί μία κατάσταση χαμηλού βαθμού φλεγμονής. Η άποψη αυτή ενισχύεται από τη συσχέτιση του ΣΑΑΥ με διάφορους δείκτες φλεγμονής, όπως η IL-6 (Chami, Fontes et al. 2013) και η CRP (Yokoe, Minoguchi et al. 2003).

Η σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και δυσλιπιδαιμίας έχει φανεί σε διάφορες πολυκεντρικές μελέτες σε βαθμό που κάποιοι να υποστηρίζουν ότι το ΣΑΑΥ αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για δυσλιπιδαιμία (Newman, Nieto et al. 2001). Πιθανόν, το ΣΑΑΥ να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του οργανισμού να μεταβολίζει το λίπος (Phillips, Yee et al. 2011).

Έχει φανεί ακόμη σε διάφορες μελέτες, η σχέση του ΣΑΑΥ με το μεταβολισμό της ινσουλίνης και κυρίως ως προγνωστικός παράγοντας της αντίστασης στην ινσουλίνη (Priou, Le Vaillant et al. 2012) και κατ' επέκταση της ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, ο οποίος αποτελεί ένα από τους πιο ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Μελέτες που έχουν εξετάσει τις συνέπειες της θεραπείας με CPAP στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στην ανοχή στη γλυκόζη έχουν δείξει βελτίωση κάποιων δεικτών σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με CPAP (Weinstock, Wang et al. 2012) παρέχοντας κάποιες περαιτέρω ενδείξεις για τη συσχέτιση του ΣΑΑΥ με το Σακχαρώδη Διαβήτη. Βέβαια υπάρχουν και αρνητικές μελέτες που πιθανά να αντανάκλα την ετερογένεια στο σχεδιασμό, τη διάρκεια και τη συμμόρφωση στη θεραπεία των μελετών.

Όσον αφορά στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία πρόκειται για την μειωμένη ικανότητα του ενδοθηλίου για αγγειοδιαστολή λόγω της απώλειας απόκρισης του σήματος του Οξειδίου του Αζώτου (NO). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη αθηροσκλήρωσης και προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά καρδιακά συμβάματα (Hoyos, Melehan et al. 2015). Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για τη συσχέτιση του ΣΑΑΥ με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν γενικώς δείξει ότι η θεραπεία με CPAP έχει θετική επίπτωση στη λειτουργία του ενδοθηλίου (Phillips, Yee et al. 2011) και κατά συνέπεια το ΣΑΑΥ φαίνεται να συσχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Ip, Tse et al. 2004).

Σταθερά στοιχεία από μελέτες έχουν συσχετίσει ισχυρά το ΣΑΑΥ με την αθηροσκλήρωση (Drager, Polotsky et al. 2011). Αυτός ο συσχετισμός έχει φανεί όχι μόνο σε υγιή κατά τα άλλα άτομα που πάσχουν από ΣΑΑΥ (Drager, Bortolotto et al. 2005), αλλά επίσης και σε ασθενείς που πάσχουν από διάφορες άλλες συννοσηρότητες, όπως η Αρτηριακή Υπέρταση (Drager, Bortolotto et al. 2009) ή το μεταβολικό σύνδρομο (Drager, Bortolotto et al. 2010). Σημαντική είναι η συσχέτιση, πιο συγκεκριμένα, με την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων και άρα κατ' επέκταση με τη ΣΝ (Sorajja, Gami et al. 2008). Η συσχέτιση του ΣΑΑΥ με προαθηρωματικές καταστάσεις είναι επίσης καλά τεκμηριωμένη, όπως με την Αρτηριακή Υπέρταση, και ιδιαίτερα με ανθεκτικές μορφές της (Pedrosa, Drager et al. 2011).

Συμπερασματικά φαίνεται μία παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ του ΣΑΑΥ με καλά τεκμηριωμένους αθηρογενετικούς μηχανισμούς, όπως η φλεγμονή

(Lui, Lam et al. 2009), το οξειδωτικό στρες (Lavie 2003), η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Hoyos, Melehan et al. 2015), η αντίσταση στην ινσουλίνη (Kent, McNicholas et al. 2015) και η δυσλειτουργία στο μεταβολισμό των λιπιδίων (Li, Thorne et al. 2005) και κατά συνέπεια η πιθανότητα για συσχέτιση του ΣΑΑΥ με τη ΣΝ είναι αρκετά υψηλή. Το παρακάτω σχήμα παρουσιάζει γραφικά τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν το ΣΑΑΥ με την καρδιαγγειακή νόσο.



Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν μελετήσει τη συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και ΣΝ. Ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ σε ασθενείς που πάσχουν από Ισχαιμική Καρδιοπάθεια έχει υπολογιστεί στο 45-70% (Peker, Hedner et al. 2000). Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ΣΑΑΥ στη μέση ηλικία αυξάνει το κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα σε μέση επταετή παρακολούθηση (Peker, Carlson et al. 2006). Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες κοόρτης έχουν δείξει την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΑΑΥ, όπως η Wisconsin Sleep cohort, στην οποία το σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ συσχετίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας με καρδιαγγειακή θνησιμότητα (Punjabi, Caffo et al. 2009). Η Australian Busselton Study παρόλο που δεν συμπεριέλαβε στα καταληκτικά της σημεία τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, συσχέτισε το ΣΑΑΥ με την θνησιμότητα από κάθε αίτιο (Marshall, Wong et al. 2008).

Ισχυρή ένδειξη της συσχέτισης μεταξύ του ΣΑΑΥ και του καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελεί το διαφορετικό χρονικό πρότυπο του ρίσκου για αιφνίδιο θάνατο αυτών των ασθενών. Φαίνεται ότι οι ασθενείς που πάσχουν με ΣΑΑΥ παρουσιάζουν μία υψηλή στατιστική πιθανότητα για αιφνίδιο θάνατο από καρδιακά αίτια κατά τη διάρκεια του ύπνου, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, στον οποίο εκείνες τις ώρες παρουσιάζεται μία ακριβώς αντίθετη τάση, με το ναδίρ της πιθανότητας για αιφνίδια καρδιακό θάνατο να παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια του ύπνου (Gami , Howard et al. 2005).

Ακόμα μία ισχυρή ένδειξη για τη συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και του καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελεί η επίδραση της θεραπείας του ΣΑΑΥ στον

καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τυχαιοποιημένες μελέτες γενικώς αναφέρουν μία μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε θνητότητα και θνησιμότητα μετά από θεραπεία με CPAP (Anandam, Patil et al. 2013), η οποία αποτελεί το θεμέλιο λίθο της θεραπείας του συνδρόμου. Ιδιαίτερα οι Marin et al. έδειξαν μετά από δεκαετή παρακολούθηση ότι σε μη θεραπευόμενο σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ τα μη θανατηφόρα καρδιακά συμβάματα και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα αυξήθηκε σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία για ΣΑΑΥ (Marin, Carrizo et al. 2005). Επιπλέον, η χρήση CPAP σε ασθενείς που έχουν διαπιστωμένα ΣΝ έχει συσχετιστεί με μείωση του ρίσκου για Καρδιαγγειακά συμβάματα (Milleron, Pilliere et al. 2004).

Ωστόσο, η θετική επίπτωση της θεραπείας του ΣΑΑΥ δεν αποδείχτηκε στη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη SAVE, όπου σε μετρίας σοβαρότητας ΣΑΑΥ δεν φάνηκε διαφορά μεταξύ χρήσης CPAP και γενικότερης θεραπείας στο τελικό καταληκτικό σημείο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που είχαν εγκαταστημένη ΣΝ (McEvoy, Antic et al. 2016). Αυτό το γεγονός κατέδειξε την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα πάνω στο ζήτημα της συσχέτισης του ΣΑΑΥ και της ΣΝ, προκειμένου να διερευνηθούν οι πολύπλοκες παθοφυσιολογικές οδοί που συνδέουν τις δύο οντότητες (Araslanova, Paradis et al. 2017).

Η ΣΝ αποτελεί τον πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για μυοκαρδιακή ισχαιμία και τη συχνότερη αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες (Deloukas, Kanoni et al. 2013). Αποτελεί επίσης την κλινική οντότητα που καταναλώνει τους περισσότερους πόρους των συστημάτων υγείας παγκοσμίως (Go, Mozaffarian et al. 2014).

Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τους παράγοντες κινδύνου για ΣΝ και έχουν δείξει ένα πολύπλοκο σύστημα μεταβολικών, γενετικών, περιβαλλοντικών και κοινωνικών παραγόντων (Roberts 2014). Οι ασθενείς που πάσχουν από ΣΝ έχουν αυξημένη συχνότητα στο ΣΑΑΥ (Moore, Rabben et al. 1996). Με τις νεότερες τεχνικές αξιολόγησης της ΣΝ, όπως η καρδιακή αξονική τομογραφία, έχει βρεθεί θετική συσχέτιση μεταξύ της επασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών και της σοβαρότητας του ΣΑΑΥ (Inami, Seino et al. 2012). Συγκεκριμένα οι Inami et al. μελετώντας 83 ασθενείς που έπασχαν από σοβαρού βαθμού ΣΑΑΥ βρέθηκε να παρουσιάζουν αυξημένο φορτίο αθηροσκλήρωσης στεφανιαίων αρτηριών στην αξονική τομογραφία, ενώ και το Gensini score τους ήταν πολύ υψηλό (Inami, Seino et al. 2012). Επιπλέον, οι Soraja et al. μελετώντας 202 ασθενείς χωρίς κλινική ΣΝ, βρήκαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ΣΑΑΥ και υποκλινικής ΣΝ (Sorajja, Gami et al. 2008).

Επιπρόσθετα αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει ότι το ΣΑΑΥ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΣΝ (Schafer, Koehler et al. 1999, McNicholas and Bonsignore 2007). Η προοπτική, διαχρονική μελέτη Sleep Health Heart Study βρήκε ότι το ΣΑΑΥ αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για ανάπτυξη ΣΝ και Καρδιακής Ανεπάρκειας στους άντρες ηλικιών από 40 έως 70 ετών (Gottlieb, Yenokyan et al. 2010). Τα αποτελέσματα αυτά, όμως, δεν πρέπει να λαμβάνονται ως δεδομένα σε όλες τις μελέτες, ούτε μπορούν να γενικευτούν σε όλους τους πληθυσμούς, καθώς εξακολουθεί να υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ των μελετών (Newman, Nieto et al. 2001).

Τα ΟΣΣ είναι η κύρια εκδήλωση της ΣΝ. Περιλαμβάνουν το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI), το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) και την ασταθή στηθάγχη (UA) (Amsterdam, Wenger et al. 2014). Αφορούν το 1% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως και αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου (Peppard, Young et al. 2013). Οι ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιακά συμβάματα (Lee, Khoo et al. 2009).

Υπάρχουν πολλές μελέτες που προσπάθησαν να διερευνήσουν το συσχετισμό του ΣΑΑΥ με τα ΟΣΣ, όσον αφορά στον επιπολασμό του, καθώς και στις επιπτώσεις που μπορεί να έχει στην πρόγνωση των ασθενών αυτών. Μία περίληψη των σημαντικότερων από αυτές φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Όνομα Μελέτης	Συγγραφείς	Δημοσίευση
Predictors of obstructive sleep apnoea in patients admitted for acute coronary syndrome.	de Batlle J, Turino C, Sánchez-de-la-Torre A, Abad J, Duran-Cantolla J, McEvoy RD, Antic NA, Mediano O, Cabriada V, Masdeu MJ, Teran J, Valls J, Barbé F, Sánchez-de-la-Torre M; Spanish Sleep Group.	Eur Respir J. 2017 Mar 15;49(3). pii: 1600550. doi: 10.1183/13993003.00550-2016.
Cardiovascular Events in Moderately to Severely Obese Obstructive Sleep Apnea Patients on Positive Airway Pressure Therapy.	Marotta AM, Borel JC, Galerneau LM, Tamisier R, Bonsignore MR, Pépin JL.	Respiration. 2017;93(3):179-188. doi: 10.1159/00045498.
Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary	Koo CY, de la Torre AS, Loo G, Torre MS, Zhang J, Duran-Cantolla J, Li R, Mayos M, Sethi R, Abad J, Furlan SF, Coloma R, Hein	Heart Lung Circ. 2017 May;26(5):486-494. doi: 10.1016/j.hlc.2016.0

<p>Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study.</p>	<p>T, Ho HH, Jim MH, Ong TH, Tai BC, Turino C, Drager LF, Lee CH, Barbe F.</p>	<p>9.010.</p>
<p>Prevalence of sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome: a systemic review and meta-analysis. Sleep Breath.</p>	<p>Huang Z, Zheng Z, Luo Y, Li S, Zhu J, Liu J.</p>	<p>Sleep Breath. 2017 Mar;21(1):217-226. doi: 10.1007/s11325-016-1398-9.</p>
<p>Effect of Patient Sex on the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Newly Diagnosis of Obstructive Sleep Apnoea Admitted by an Acute Coronary Syndrome.</p>	<p>Sánchez-de-la-Torre A, Abad J, Durán-Cantolla J, Mediano O, Cabriada V, Masdeu MJ, Terán J, Masa JF, de la Peña M, Aldomá A, Worner F, Valls J, Barbé F, Sánchez-de-la-Torre M; Spanish Sleep Group.</p>	<p>PLoS One. 2016 Jul 14;11(7):e0159207. doi: 10.1371/journal.pon0159207. eCollection 2016.</p>
<p>The Determining Risk of Vascular Events Apnea Monitoring</p>	<p>Koo BB, Won C, Selim BJ, Qin L, Jeon S, Redeker NS, Bravata DM, Strohl</p>	<p>Sleep Breath. 2016 May;20(2):893-900. doi:</p>

(DREAM) study: design, rationale, and methods.	KP, Concato J, Zinchuk AV, Yaggi HK	10.1007/s11325-015-1254-3.
Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome.	Barbé F, Sánchez-de-la-Torre A, Abad J, Durán-Cantolla J, Mediano O, Amilibia J, Masdeu MJ, Florés M, Barceló A, de la Peña M, Aldomá A, Worner F, Valls J, Castellà G, Sánchez-de-la-Torre M; Spanish Sleep Network.	Eur Respir J. 2015 Feb;45(2):419-27. doi: 10.1183/09031936.00071714.
Very early screening for sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome in patients without acute heart failure.	Van den Broecke S, Jobard O, Montalescot G, Bruyneel M, Ninane V, Arnulf I, Similowski T, Attali V.	Sleep Med. 2014 Dec;15(12):1539-46. doi: 10.1016/j.sleep.2014.06.017.
Prognostic implication of obstructive sleep apnea diagnosed by post-discharge sleep study in patients presenting with	Loo G, Tan AY, Koo CY, Tai BC, Richards M, Lee CH.	Sleep Med. 2014 Jun;15(6):631-6. doi: 10.1016/j.sleep.201

acute coronary syndrome.	4.02.009.
Rationale and methodology of the impact of continuous positive airway pressure on patients with ACS and nonsleepy OSA: the ISAACC Trial.	Esquinas C, Sánchez-de-la Torre M, Aldomá A, Flores M, Martínez M, Barceló A, Barbé F; Spanish Sleep Network. Clin Cardiol. 2013 Sep;36(9):495-501. doi: 10.1002/clc.22166.
Sleep-disordered breathing in ischemic stroke and transient ischemic attack: effects on short- and long-term outcome and efficacy of treatment with continuous positive airways pressure-- rationale and design of the SAS CARE study.	Cereda CW, Petrini L, Azzola A, Ciccone A, Fischer U, Gallino A, Györik S, Gugger M, Mattis J, Lavie L, Limoni C, Nobili L, Manconi M, Ott S, Pons M, Bassetti CL. Int J Stroke. 2012 Oct;7(7):597-603. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00836.x.
Behaviour and course of sleep	BaHamman A, Al-Mobeireek A, Al-Nozha M, Int J Clin Pract. 2005

disordered breathing in Al-Tahan A, Binsaeed A. Aug;59(8):874-80.
patients with acute
coronary syndromes.

Benefits of obstructive Milleron O, Pillière R, Eur Heart J. 2004
sleep apnoea treatment Foucher A, de Roquefeuil May;25(9):728-34.
in coronary artery F, Aegerter P, Jondeau G,
disease: a long-term Raffestin BG, Dubourg O.
follow-up study.

Όλες οι μελέτες συγκλίνουν στον υψηλό επιπολασμό του ΣΑΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ, ο οποίος έχει υπολογιστεί έως και 65,7% (Lee, Khoo et al. 2009). Ωστόσο, φαίνεται να υπάρχει μία τάση υποδιάγνωσης του συνδρόμου (Ludka, Stepanova et al. 2014), ιδιαίτερα σε αυτούς ακριβώς τους ασθενείς. Αυτό, ίσως οφείλεται στα υπάρχοντα διαγνωστικά μέσα καθώς ως μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ θεωρείται η πολυυπνογραφία (Van de Water, Holmes et al. 2011), η οποία όμως έχει διάφορους περιορισμούς όσον αφορά στο κόστος και στη διαθεσιμότητα, που περιορίζουν αισθητά την κλινική της χρήση (Netzer NC et al., 1999). Τα ερωτηματολόγια για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου για ΣΑΑΥ, αποτελούν έναν εύχρηστο και φθηνό τρόπο αξιολόγησης των ασθενών (Jesus, Dias-Filho et al. 2010).

Το ερωτηματολόγιο STOP-Bang (ακρώνυμο για Snoring, Tiredness, Observed apnoea, high blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference και Gender) αρχικά είχε αναπτυχθεί και σταθμιστεί για χρήση σε χειρουργικούς ασθενείς (Chung, Yegneswaran et al. 2008). Είναι εργαλείο αυτοαξιολόγησης και αποτελείται από οκτώ ερωτήσεις με θετική (Ναι) ή αρνητική (Όχι) απάντηση. Όταν το αποτέλεσμα είναι ≥ 3 πόντους (θετικές απαντήσεις), τότε διαγιγνώσκει την πιθανότητα ύπαρξης του ΣΑΑΥ με ευαισθησία 83.6%, ειδικότητα 56.4%, θετική προγνωστική αξία (PPV) 81.0% και αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 60.8% (Chung, Yegneswaran et al. 2008). Το ερωτηματολόγιο STOP-Bang έχει σταθμιστεί στα ελληνικά (Tsara, Steiropoulos et al. 2016). Επιπλέον έχει αποδειχθεί η αξία του ως ένα

εύχρηστο εργαλείο διαστρωμάτωσης της πιθανότητας ύπαρξης ΣΑΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ (McCormack, Pabla et al. 2012).

Το ερωτηματολόγιο Berlin περιλαμβάνει ερωτήσεις για Ροχαλητό (κατηγορία 1), ημερήσια υπνηλία (κατηγορία 2) και Αρτηριακή Υπέρταση και το Δείκτη Μάζας Σώματος (κατηγορία 3). Αποτελεί ένα εύχρηστο εργαλείο για διαστρωμάτωση της πιθανότητας ύπαρξης ΣΑΑΥ σε ασθενείς (Netzer, Stoohs et al. 1999). Έχει σταθμιστεί στα ελληνικά (Bouloukaki, Komninos et al. 2013), ενώ έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ (Jesus, Dias-Filho et al. 2010).

Η κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS) αποτελεί ένα ερωτηματολόγιο αυτοαξιολόγησης, το οποίο δίνει μία μετρήσιμη ένδειξη της συνολικής ημερήσιας υπνηλίας του ατόμου κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα (Johns 1991). Σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΑΥ, το αποτέλεσμα της ESS έχει συσχετιστεί θετικά με τον Απνοϊκό δείκτη (AHI) και το ελάχιστο κορεσμό του Οξυγόνου (SaO₂) που καταγράφεται κατά τη νύκτα, μετατρέποντας το ESS σε ένα προγνωστικό δείκτη για την ύπαρξη ΣΑΑΥ (Johns MW, 1991). Έχει σταθμιστεί στα ελληνικά (Tsara, Serasli et al. 2004), ενώ έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την αξιολόγηση ασθενών που έχουν υποστεί ΟΣΣ (Szymanski, Filipiak et al. 2013, Shimazu, Hirashiki et al. 2015, Wu, Yuan et al. 2016).

2. Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση του υπολογιζόμενου επιπολασμού του ΣΑΑΥ , μέσω σταθμισμένων ερωτηματολογίων, σε πληθυσμό ασθενών που νοσηλεύτηκαν για ΟΣΣ.

3. Ασθενείς και Μέθοδος

Η εργασία ήταν μία συγχρονική μελέτη παρατήρησης (cross-sectional study) 80 ασθενών που εισήχθησαν διαδοχικά στη Στεφανιαία Μονάδα της Καρδιολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Βέροιας μεταξύ Δεκεμβρίου 2017 και Μαρτίου 2018 λόγω ΟΣΣ και αξιολογήθηκαν για την πιθανότητα συννοσηρότητας για ΣΑΑΥ με τη χρήση των ερωτηματολογίων STOP-Bang, Berlin και την κλίμακα ημερήσιας υπνηλίας Epworth.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η άρνηση συμμετοχής στην έρευνα, η διακομιδή σε άλλο νοσοκομείο, καθώς και ασθενείς, οι οποίοι δε βρίσκονταν σε διανοητική κατάσταση για να απαντήσουν στα ερωτηματολόγια.

Τα κριτήρια ένταξης ήταν η διάγνωση ΟΣΣ, σύμφωνα με τον τρίτο καθολικό ορισμό του Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (Thygesen, Alpert et al. 2012) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, δηλαδή διάγνωση του ΟΣΣ μέσω του ιατρικού ιστορικού και τουλάχιστον ενός από τα παρακάτω: ΗΚΓραφικές αλλαγές συμβατές με ΟΣΣ, αύξηση βιοδεικτών συμβατών με μυοκαρδιακή ισχαιμία και καταγραφή ΣΝ με επεμβατική μέθοδο (στεφανιογραφία).

Η μελέτη εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γενικού Νοσοκομείου Βέροιας σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα επιστημονικής ηθικής (Declaration of Helsinki), ενώ υπογεγραμμένη συγκατάθεση πάρθηκε από όλους τους ασθενείς.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, που αφορούσαν στο προηγούμενο ιατρικό ιστορικό τους και τις συνήθειες ζωής συλλέχθηκαν με τη χρήση πρότυπου ερωτηματολογίου σε συνδυασμό με στοιχεία από τον ιατρικό τους φάκελο. Για τον υπολογισμό του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) μετρήθηκε το ύψος και το βάρος των ασθενών και υπολογίστηκε διαιρώντας το βάρος (σε κιλά) με το τετράγωνο του ύψους τους (σε μέτρα).

Ερωτηματολόγια

Η πιθανότητα ύπαρξης ΣΑΑΥ υπολογίστηκε με τη χρήση των ερωτηματολογίων STOP-Bang και Berlin και η εκτίμηση της ημερήσιας υπνηλίας με τη χρήση της κλίμακας Erworth. Η υψηλή ευαισθησία των τριών μεθόδων για την αρχική εκτίμηση της πιθανότητας ύπαρξης ΣΑΑΥ σε ασθενείς έχει καταδειχθεί (Ramachandran and Josephs 2009).

Το ερωτηματολόγιο STOP-Bang αποτελείται από τέσσερις ερωτήσεις: S- Ροχαλίζεις δυνατά; (δυνατότερα από ότι μιλάς ή αρκετά δυνατά ώστε να ακούγεται μέσα από κλειστές πόρτες). T- Νιώθεις κουρασμένος, καταπονημένος ή νυσταγμένος κατά τη διάρκεια της ημέρας; O- Έχει παρατηρήσει κανείς ότι σταματάς να αναπνέεις κατά τη διάρκεια του ύπνου σου; P- Έχεις υπέρταση ή παίρνεις αγωγή για υψηλή αρτηριακή πίεση; Επιπλέον, αξιολογεί τέσσερις ακόμα παράγοντες: B- BMI (Δείκτης Μάζας Σώματος) BMI πάνω από 35kg/m²; A- Είσαι πάνω από 50 ετών; N- Περίμετρος αυχένα πάνω από 40cm; G- Είστε άντρας; Όλες οι ερωτήσεις του ερωτηματολογίου έχουν σχεδιαστεί ώστε να απαντιούνται με «Ναι» ή «Όχι». Με περισσότερες από τρεις θετικές απαντήσεις, οι ασθενείς ταξινομούνται ως

«υψηλού κινδύνου» και με δύο ή λιγότερες θετικές απαντήσεις, ταξινομούνται ως «χαμηλού κινδύνου» (Chung, Yegneswaran et al. 2008).

Το ερωτηματολόγιο Berlin αποτελείται από τρεις κατηγορίες ερωτήσεων οι οποίες αφορούν στο ροχαλητό (κατηγορία 1), την ημερήσια υπνηλία (κατηγορία 2), την αρτηριακή υπέρταση και το Δείκτη Μάζας Σώματος (κατηγορία 3). Θεωρείται θετικό όταν οι απαντήσεις υποδηλώνουν συχνά συμπτώματα (>3-4 φορές την εβδομάδα) για τις πρώτες δύο κατηγορίες, ενώ είναι θετικό όταν στην τρίτη κατηγορία υπάρχει ιατρικό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης ή Δείκτης Μάζας Σώματος >30 kg/m². Οι ασθενείς κατατάσσονται αναλόγως σε υψηλού κινδύνου για ΣΑΑΥ ή χαμηλού κινδύνου για ΣΑΑΥ (Netzer, Stoohs et al. 1999).

Η κλίμακα εκτίμησης ημερήσιας υπνηλίας Erworth είναι ένα εργαλείο αυτοαξιολόγησης της ημερήσιας υπνηλίας του ασθενούς. Ο ασθενής απαντάει στην πιθανότητα να αποκοιμηθεί σε οκτώ διαφορετικές περιπτώσεις της καθημερινής ζωής. Η πιθανότητα του να αποκοιμηθεί ταξινομείται με κλίμακα από μηδέν έως τρία: 0- Καμία πιθανότητα να αποκοιμηθεί. 1- Μικρή πιθανότητα να αποκοιμηθεί. 2- Μέτρια πιθανότητα να αποκοιμηθεί. 3- Μεγάλη πιθανότητα να αποκοιμηθεί. Οι απαντήσεις των ερωτήσεων αθροίζονται και το άθροισμα τους μπορεί να κυμανθεί από μηδέν έως είκοσι τέσσερα. Κατά αυτόν τον τρόπο, ανάλογα με τα αποτελέσματα του ESS οι ασθενείς ταξινομούνται σε «Χαμηλού Κινδύνου» για ημερήσια υπνηλία και σε «Υψηλού Κινδύνου» για ημερήσια υπνηλία (Johns 1991).

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών εκφράστηκαν ως μέσοι όροι (με τυπικές αποκλίσεις) και μετρήθηκαν ως ποσοστά. Τα χαρακτηριστικά της

ομάδας «Υψηλού Κινδύνου» με τα χαρακτηριστικά της «Χαμηλού Κινδύνου» για ΣΑΑΥ συγκρίθηκαν με τη χρήση 2-tailed T test (Pearson), ενώ δημιουργήθηκε ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης (Linear regression) για το συσχετισμό των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών με την πιθανότητα ύπαρξης ΣΑΑΥ και υπολογίστηκε ο λόγος των σχετικών πιθανοτήτων. Οι τρεις μέθοδοι συγκρίθηκαν μεταξύ τους με το Cohen's kappa coefficient (κ) για να βρεθεί το μέγεθος της μεταξύ τους συμφωνίας (McHugh 2012). Για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα IBM SPSS version 20 για Windows 10.

4. Αποτελέσματα

Ογδόντα ασθενείς με ΟΣΣ συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Τα βασικά επιδημιολογικά τους χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στους πίνακες 1, 2 και 3 που ακολουθούν ανάλογα με το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε.

Μεταβλητή	Συνολικά (n=80)	Υψηλού Ρίσκου για ΣΑΑΥ (n=48)	Χαμηλού Ρίσκου για ΣΑΑΥ (n=32)	Exp(B)
Δημογραφικά				
• Ηλικία(Χρόνια), μέση, ±ΤΑ	63,7±11	61,8±11	66,6±10,7	1,046
• Άρρεν Φύλο, n (%)	59 (73,75)	34(77,1)	25(78,125)	2,534
• Δείκτης Μάζας Σώματος, μέση, ±ΤΑ	27,7±2,25	27,6±2,2	27,9±2,2	1,073
• Κάπνισμα	47(58,75)	27(56,3))	20(62,5)	1,992
Ιατρικό Ιστορικό				
• Αρτηριακή Υπέρταση, n (%)	60(75)	37(77,1)	23(71,9)	2,645
• Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	20(25)	8(16,7)	12(37,5)	1,8
• Δυσλιπιδαιμία, n (%)	55(68,75)	28(58,1)	27(84,4)	4.488
• Νεφρική Ανεπάρκεια, n (%)	12(15)	5(10,4)	7(21,9)	1,836

• Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου, n (%)	17(21,25)	8(16,7)	9(28,1)	
• Ιστορικό Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου, n (%)	6(7,5)	3(6,3)	3(9,4)	0,46
Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο				
• STEMI, n (%)	22(27,5)	14(29,5)	8(25)	1,164
• NSTEMI, n (%)	24(30)	12(25)	12(37,5)	1,629
• Ασταθής Στηθάγχη, n (%)	34(42,5)	22(45,8)	12(37,5)	1,168
Θεραπεία κατά τη Νοσηλεία				
• PCI, n (%)	36(45)	24(50)	12(37,5)	0,071
• CABG, n (%)	18(22,5)	7(14,6)	11(34,4)	0,999
• Φαρμακευτική, n (%)	26(32,5)	17(35,4)	9(28,1)	3,141

Πίνακας 1: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών υψηλού και χαμηλού κινδύνου για ΣΑΑΥ σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο **Berlin** και λόγος σχετικών πιθανοτήτων κάθε επιδημιολογικού παράγοντα (95% βαθμός εμπιστοσύνης)

Μεταβλητή	Συνολικά (n=80)	Υψηλού Ρίσκου για ΣΑΑΥ (n=45)	Χαμηλού Ρίσκου για ΣΑΑΥ (n=35)	Exp(B)
Δημογραφικά				
• Ηλικία(Χρόνια), μέση, ±ΤΑ	63,7±11	61,6±10,6	66,5±11,1	0,029
• Άρρεν Φύλο, n (%)	59 (73,75)	33(73,3)	26(74,3)	1,495
• Δείκτης Μάζας Σώματος, μέση, ±ΤΑ	27,7±2,25	27,5±2,3	27,9±2,3	1,096
• Κάπνισμα	47(58,75)	26(57,8)	21(60)	0,832
Ιατρικό Ιστορικό				
• Αρτηριακή Υπέρταση, n (%)	60(75)	34(75,6)	26(74,3)	3,012
• Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	20(25)	7(15,6)	13(37,1)	0,126
• Δυσλιπιδαιμία, n (%)	55(68,75)	26(57,8)	29(82,9)	3,159
• Νεφρική Ανεπάρκεια, n (%)	12(15)	4(8,9)	8(22,9)	2,697 ³²

• Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου, n (%)	17(21,25)	8(17,8)	9(25,7)	1,819
Μεταβλητή	Συνολικά (n=80)	Υψηλού Ρίσκου για ΣΑΑΥ (n=38)	Χαμηλού Ρίσκου για ΣΑΑΥ (n=42)	Exp(B)
Σύνδρομο				
• STEMI, n (%)	22(27,5)	13(28,9)	14(40)	3,1
• NSTEMI, n (%)	24(30)	10(22,2)	10(28,6)	2,183
• Ασταθής Στηθάγχη, n (%)	34(42,5)	22(48,9)	11(31,4)	2,599
Θεραπεία κατά τη Νοσηλεία				
• PCI, n (%)	36(45)	22(48,9)	14(40)	0,733
• CABG, n (%)	18(22,5)	8(17,8)	10(28,6)	0,868
• Φαρμακευτική, n (%)	26(32,5)	15(33,3)	11(31,4)	1,705

Πίνακας 2: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών υψηλού και χαμηλού κινδύνου για ΣΑΑΥ σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο **STOP-Bang** και λόγος σχετικών πιθανοτήτων κάθε επιδημιολογικού παράγοντα (95% βαθμός εμπιστοσύνης)

Δημογραφικά				
• Ηλικία(Χρόνια), μέση, ±ΤΑ	63,7±11	61,8±11	65,5±10,8	0,155
• Άρρεν Φύλο, n (%)	59 (73,75)	27(71,1)	32(76,1)	0,909
• Δείκτης Μάζας Σώματος, μέση, ±ΤΑ	27,7±2,25	27,5±2,39	27,9±2,13	1,093
• Κάπνισμα	47(58,75)	23(60,5)	24(57,1)	1,095
Ιατρικό Ιστορικό				
• Αρτηριακή Υπέρταση, n (%)	60(75)	29(76,3)	31(73,8)	1,222
• Σακχαρώδης Διαβήτης, n (%)	20(25)	6(15,8)	14(33,3)	0,875
• Δυσλιπιδαιμία, n (%)	55(68,75)	22(57,9)	31(73,8)	0,563
• Νεφρική Ανεπάρκεια, n (%)	12(15)	4(10,5)	8(19)	1,000
• Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου, n (%)	17(21,25)	7(18,4)	10(23,8)	1,032
• Ιστορικό Αγγειακού	6(7,5)	3(7,9)	3(7,1)	1,114

Εγκεφαλικού				
Επεισοδίου, n (%)				
Οξύ Στεφανιαίο				
Σύνδρομο				
• STEMI, n (%)	22(27,5)	13(34,2)	9(21,4)	1,267
• NSTEMI, n (%)	24(30)	10(26,3)	14(33,3)	0,547
• Ασταθής Στηθάγχη, n (%)	34(42,5)	15(39,5)	19(45,2)	1,105
Θεραπεία κατά τη				
Νοσηλεία				
• PCI, n (%)	36(45)	21(55,3)	15(35,7)	1,532
• CABG, n (%)	18(22,5)	7(18,4)	11(26,2)	0,416
• Φαρμακευτική, n (%)	26(32,5)	10(26,3)	16(38,1)	0,826

Πίνακας 3: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών υψηλού και χαμηλού κινδύνου για ΣΑΑΥ σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο **Epworth** και λόγος σχετικών πιθανοτήτων κάθε επιδημιολογικού παράγοντα (95% βαθμός εμπιστοσύνης)

Ως Υψηλού Κινδύνου για ΣΑΑΥ σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο Berlin διαγνώστηκαν 48 ασθενείς ή 60%, ενώ σύμφωνα με το STOP-Bang 45 ή 56,25%. Υψηλού Κινδύνου για ημερήσια υπνηλία σύμφωνα με την κλίμακα Epworth διαγνώστηκαν 38 ασθενείς ή 47,5%.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι τον υψηλότερο δείκτη σχετικών πιθανοτήτων φαίνεται ότι έχουν ως παράγοντες κινδύνου, το άρρεν φύλο, το κάπνισμα και η δυσλιπιδαιμία, ιδιαίτερα σύμφωνα με τα ερωτηματολόγια Berlin και STOP-Bang.

Όσον αφορά στη σύγκριση μεταξύ των ερωτηματολογίων παρατηρείται ένα πολύ υψηλό επίπεδο συμφωνίας μεταξύ τους.

Με την μεταβλητή Kappa να είναι 0,821 μεταξύ Berlin και STOP-Bang, 0,821 μεταξύ 0,703 μεταξύ Berlin και Epworth και 0,826 μεταξύ STOP-Bang και Epworth φαίνεται η υψηλή συσχέτιση των αποτελεσμάτων τους ανεξαρτήτως του παράγοντα της τύχης.

	Kappa	Asymp. Std. Error	Approx. T	Approx. Sig
Berlin - Stop Bang Cross tabulation	0,821	0,065	7,361	0,000
Berlin - Epworth Crosstabulation	0,703	0,077	6,490	0,000
StopBang - Epworth Crosstabulation	0,826	0,062	7,503	0,000

5. Συζήτηση

Η μελέτη υπολογίζει ως υψηλό τον επιπολασμό του ΣΑΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ. Το εύρημα αυτό τείνει να αποδειχθεί κοινός τόπος σε πολλές μελέτες (Leao, Conde et al. 2016) παρά την τάση υποδιάγνωσης του ΣΑΑΥ στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (Ludka, Stepanova et al. 2014).

Οι σύγχρονες τεχνικές διάγνωσης του ΣΑΑΥ, όπως η πολυυπνογραφία, παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες σε κόστος και διαθεσιμότητα προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ευρέως στους ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ (Ludka, Stepanova et al. 2014). Τα ερωτηματολόγια για διαστρωμάτωση του κινδύνου αποτελούν μία φθηνή και αποτελεσματική μέθοδο για την αρχική διαστρωμάτωση του κινδύνου για ΣΑΑΥ (Jesus, Dias-Filho et al. 2010).

Η αξία αυτής της διαστρωμάτωσης σχετίζεται άμεσα με την αποδοχή του ΣΑΑΥ ως ενός ανερχόμενου προγνωστικού παράγοντα για καρδιαγγειακό κίνδυνο (Jesus, Dias-Filho et al. 2010). Η συσχέτιση αυτή έχει μερικώς μελετηθεί και δεν είναι πλήρως αποδεκτή (Gami, Hodge et al. 2007).

Το ΣΑΑΥ έχει σχετιστεί με δείκτες πρώιμης αθηροσκλήρωσης (Drager, Bortolotto et al. 2005), ενώ ο επιπολασμός της ΣΝ είναι υψηλότερος σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΑΑΥ (Deloukas, Kanoni et al. 2013). Σε μακράς διάρκειας πολυκεντρικές μελέτες, το ΣΑΑΥ έχει συσχετιστεί με σημαντική αύξηση του σύνθετου καταληκτικού σημείου θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων σε μέση πενταετή παρακολούθηση (Moore, Rabben et al. 1996). Ενώ, σημαντικό είναι το

γεγονός ότι έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με ΣΑΑΥ έχουν υψηλότερο κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο κατά τη διάρκεια του ύπνου αντίθεση με τον υπόλοιπο πληθυσμό (Gami, Howard et al. 2005).

Οι Milleron et al. μελέτησαν σε 54 ασθενείς που είχαν διαπιστωμένη ΣΝ τα αποτελέσματα της θεραπείας με CPAP και βρέθηκε ότι η θεραπεία αυτή σε πενταετή παρακολούθηση προκαλούσε μία πτώση της συχνότητας των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς αυτούς (Milleron, Pilliere et al. 2004).

Οι BaHamman et al. μελέτησαν τις διαφορές στις αναπνευστικές διαταραχές κατά τον ύπνο πριν και έξι μήνες μετά από ΟΣΣ και παρατήρησαν μία στατιστικά σημαντική πτώση των κεντρικών απνοιών, ενώ αντιθέτως οι αποφρακτικής αιτιολογίας άπνοιες παρέμειναν σταθερές (BaHamman, Al-Mobeireek et al. 2005).

Οι Loo et al., μελέτησαν την προγνωστική σημασία του ΣΑΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ και βρήκαν ότι η διάγνωση του ΣΑΑΥ συσχετιζόταν ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου με καρδιαγγειακά συμβάματα σε 24 μήνες παρακολούθησης (Loo, Tan et al. 2014).

Οι Van den Broecke et al., χρησιμοποίησαν καταγραφές τύπου III για την πρώιμη διάγνωση των αναπνευστικών διαταραχών κατά τον ύπνο μετά από ΟΣΣ και βρήκαν έναν υψηλό επιπολασμό των κεντρικής αιτιολογίας απνοιών κατά τον ύπνο σημειώνοντας την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση του φαινομένου (Van den Broecke, Jobard et al. 2014).

Οι Barbé et al., έδειξαν τη σημασία της διάγνωσης του ΣΑΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ, ως πρώιμου δείκτη διαστρωμάτωσης του κινδύνου, καθώς κατέδειξαν ότι το ΣΑΑΥ σχετιζόταν με την αύξηση της μυοκαρδιακής νέκρωσης, τον αριθμό των πάσχοντων στεφανιαίων αγγείων, καθώς και με τη διάρκεια της παραμονής των ασθενών στη Στεφανιαία Μονάδα (Barbe, Sanchez-de-la-Torre et al. 2015).

Οι Sánchez-de-la-Torre et al. μελέτησαν ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ και πάσχουν από ΣΑΑΥ και βρήκαν το άρρεν φύλο να παίζει σημαντικό ρόλο στη σοβαρότητα της ΣΝ στους ασθενείς αυτούς, καθώς στους άντρες υπήρχε η τάση τα πάσχοντα αγγεία και ο αριθμός των ενδοπροθέσεων να είναι μεγαλύτερος (Sanchez-de-la-Torre, Abad et al. 2016).

Μία σημαντική μετανάλυση των Huang et al., επιβεβαίωσε τον υψηλό επιπολασμό του ΣΑΑΥ, αλλά και γενικότερα των αναπνευστικών διαταραχών κατά τον ύπνο σε όλους τους ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ, συμπεριλαμβάνοντας συνολικά 32 μελέτες (Huang, Zheng et al. 2017).

Επιπρόσθετα, οι Koo et al, μελετώντας τις μελέτες ISAAC και Sleep and Stent Study, βρήκαν σημαντικό το ρόλο της εθνικότητας όσον αφορά στον επιπολασμό του ΣΑΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ (Koo, de la Torre et al. 2017).

Οι Marotta et al., βρήκαν ότι σε παχύσαρκους ασθενείς η θεραπεία με CPAP παίζει προστατευτικό ρόλο σε ότι αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε μέση πενταετή παρακολούθηση (Marotta, Borel et al. 2017).

Οι de Battle et al., κατέδειξαν την πολυπλοκότητα της πολυπαραγοντικής σχέσης μεταξύ ΣΑΑΥ και ΟΣΣ μη μπορώντας να καταρτίσουν ένα μαθηματικό μοντέλο που να συσχετίζει τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ και της ΣΝ (de Battle, Turino et al. 2017).

Επιπλέον, μία μελέτη των Hein et al., δεν μπόρεσε να συσχετίσει τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ με τη σοβαρότητα της ΣΝ μετρημένης με το SYNTAX score (Hein T et al., 2013), καθιστώντας τη συσχέτιση των δύο κλινικών οντοτήτων πιο πολύπλοκη από ότι είχε υποθεθεί αρχικά. Επιπλέον, κάποιες μελέτες εικάζουν για πιθανό προστατευτικό ρόλο που μπορεί να παίζει το ΣΑΑΥ στο μέγεθος της μυοκαρδιακής ισχαιμίας μετά από ΟΣΣ (Sanchez-de-la-Torre, Soler et al. 2018), γεγονός που έχει αμφισβητηθεί έντονα από άλλες μελέτες (Masdeu, Teran et al. 2017).

Μεγάλη σημασία έχει και η πιθανότητα η θεραπεία του ΣΑΑΥ με CPAP να έχει επίπτωση στην πορεία της θεραπείας και πρόγνωσης των ΟΣΣ. Τα αποτελέσματα των μελετών προς το παρόν είναι διφορούμενα, ωστόσο, φαίνεται ότι, τουλάχιστον η συμμόρφωση με τη χρήση της CPAP αποτελεί θετικό προγνωστικό δείκτη για πενταετή επιβίωση των ασθενών που έχουν υποστεί ΟΣΣ (Cassar, Morgenthaler et al. 2007).

Στην παρούσα μελέτη ο υψηλός επιπολασμός του ΣΑΑΥ, τουλάχιστον σε ό, τι αφορά τη διαστρωμάτωση κινδύνου με τη χρήση ερωτηματολογίων, επιβεβαιώθηκε. Επίσης, αναδείχτηκαν ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες το άρρεν φύλο, το κάπνισμα και η δυσλιπιδαιμία, γεγονός που

συγκλίνει με την ερμηνεία της παθοφυσιολογίας τόσο του ΣΑΑΥ όσο και των ΟΣΣ.

Πιθανές αδυναμίες της μελέτης μας ήταν ο σχετικά μικρός αριθμός των συμμετεχόντων και η χρήση αποκλειστικά ερωτηματολογίων για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Παρόλο που η ακρίβεια των ερωτηματολογίων που χρησιμοποιήθηκαν έχει σταθμιστεί (Chiu, Chen et al. 2017), είναι δεδομένο ότι η ευαισθησία και ειδικότητα τους δε μπορεί να συγκριθεί ούτε με την πολυυπνογραφία ούτε με τις νεότερες τύπου III μεθόδους διάγνωσης του ΣΑΑΥ (Pereira, Driver et al. 2013). Ωστόσο, έχει ιδιαίτερη σημασία ότι η ακρίβεια των ερωτηματολογίων αυξάνεται τόσο σε ευαισθησία όσο και σε ειδικότητα, όταν διαγιγνώσκουν ασθενείς με υψηλή πιθανότητα για ΣΑΑΥ (El-Sayed 2012), όπως ενδεχομένως αποτελούν οι ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ.

Η διαστρωμάτωση του κινδύνου για ΣΑΑΥ φαίνεται ότι αποτελεί ουσιαστικό μέρος της πρώιμης εκτίμησης των ασθενών που έχουν υποστεί ΟΣΣ (Leao, Conde et al. 2016). Τα ερωτηματολόγια είναι η πιο εύχρηστη εναλλακτική επιλογή της πολυυπνογραφίας (Ramachandran and Josephs 2009), ενώ από ότι φάνηκε στη δική μας μελέτη, δεν παρουσιάζονται μεταξύ των τριών ερωτηματολογίων που χρησιμοποιήσαμε σημαντικές στατιστικές διαφορές.

6. Συμπεράσματα

Η σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και ΣΝ είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Ιδιαίτερη σημασία φαίνεται ότι έχει η διάγνωση του ΣΑΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ, ως μέσο διαστρωμάτωσης του κινδύνου για συνολική θνησιμότητα, όπως και για περαιτέρω θεραπεία. Το μεγάλο ποσοστό ασθενών υψηλού κινδύνου για ΣΑΑΥ μεταξύ ασθενών που έχουν υποστεί ΟΣΣ, αποτελεί μία σοβαρή ένδειξη για την παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ των δύο οντοτήτων. Ο υψηλός επιπολασμός του ΣΑΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ πρέπει να θεωρείται δεδομένος, ωστόσο η μεταξύ τους παθοφυσιολογική σχέση και ο ρόλος του ΣΑΑΥ στα ΟΣΣ πρέπει να διερευνηθεί περισσότερο. Με τη χρήση εύχρηστων ερωτηματολογίων είναι η δυνατή μία έγκαιρη διαστρωμάτωση κινδύνου για ΣΑΑΥ σε ασθενείς που έχουν υποστεί ΟΣΣ με πιθανή επίπτωση στην πορεία της θεραπείας τους.

7. Abstract

Introduction: Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS) is a clinical entity often under-diagnosed, although it has been associated with many cardiovascular complications, such as Coronary Artery Disease, Arterial Hypertension, Stroke, and Atrial Fibrillation. The main and most serious manifestation of coronary artery disease are Acute Coronary Syndromes (ACS), which are ST elevated myocardial infarction (STEMI), Non ST elevated myocardial infarction (NSTEMI) and Unstable Angina (UA). Polysomnography is the method of choice for the diagnosis of OSAS, but it has been shown that the use of validated questionnaires is a reliable alternative for the stratification of the possibility of OSAS diagnosis in a patient.

Aim: The purpose of the study was to investigate the likelihood of OSAS diagnosis in patients, who had undergone an ACS.

Patients-Methods: Eighty patients who were hospitalized for an ACS in our hospital clinic were weighted for the likelihood of OSAS with the STOP-Bang questionnaire and Berlin questionnaire, and assessed for excessive daytime sleepiness with Epworth Sleepiness Scale within thirty days of the onset of the ACS.

Results: Depending on the questionnaire used, 48 (based on Berlin) and 45 (based on STOP-Bang) patients were found to be at high risk for OSAS, while 32 (based on Berlin), 35 (based on STOP-Bang) patients were not at risk of suffering from OSAS. Also, 38 patients were likely to suffer from excessive daytime sleepiness risk according to the Epworth scale.

Conclusions: The high proportion of high-risk patients for OSAS among ACS patients is a serious indication of a pathophysiological correlation between the two entities. By using easy-to-use questionnaires, it is possible to timely risk stratification for OSAS in patients who suffered an ACS, with a possible effect on the course of their treatment.

8. Βιβλιογραφία

1. Ahmad, M., D. Makati and S. Akbar (2017). "Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea." International Journal of Hypertension **2017**: 1848375.
2. Amsterdam, E. A., N. K. Wenger, R. G. Brindis, D. E. Casey, Jr., T. G. Ganiats, D. R. Holmes, Jr., A. S. Jaffe, H. Jneid, R. F. Kelly, M. C. Kontos, G. N. Levine, P. R. Liebson, D. Mukherjee, E. D. Peterson, M. S. Sabatine, R. W. Smalling and S. J. Zieman (2014). "2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." J Am Coll Cardiol **64**(24): e139-e228.
3. Anandam, A., M. Patil, M. Akinnusi, P. Jaoude and A. A. El-Solh (2013). "Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study." Respirology **18**(8): 1184-1190.
4. Araslanova, R., J. Paradis and B. W. Rotenberg (2017). "Publication trends in obstructive sleep apnea: Evidence of need for more evidence." World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg **3**(2): 72-78.
5. BaHammam, A., A. Al-Mobeireek, M. Al-Nozha, A. Al-Tahan and A. Binsaeed (2005). "Behaviour and time-course of sleep disordered

- breathing in patients with acute coronary syndromes." Int J Clin Pract **59**(8): 874-880.
6. Barbe, F., A. Sanchez-de-la-Torre, J. Abad, J. Duran-Cantolla, O. Mediano, J. Amilibia, M. J. Masdeu, M. Flores, A. Barcelo, M. de la Pena, A. Aldoma, F. Worner, J. Valls, G. Castella and M. Sanchez-de-la-Torre (2015). "Effect of obstructive sleep apnoea on severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome." Eur Respir J **45**(2): 419-427.
 7. Cassar, A., T. I. Morgenthaler, R. J. Lennon, C. S. Rihal and A. Lerman (2007). "Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention." J Am Coll Cardiol **50**(14): 1310-1314.
 8. Chami, H. A., J. D. Fontes, R. S. Vasan, J. F. Keaney, Jr., G. T. O'Connor, M. G. Larson, E. J. Benjamin and D. J. Gottlieb (2013). "Vascular inflammation and sleep disordered breathing in a community-based cohort." Sleep **36**(5): 763-768c.
 9. Chiu, H. Y., P. Y. Chen, L. P. Chuang, N. H. Chen, Y. K. Tu, Y. J. Hsieh, Y. C. Wang and C. Guilleminault (2017). "Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis." Sleep Med Rev **36**: 57-70.
 10. Chung, F., B. Yegneswaran, P. Liao, S. A. Chung, S. Vairavanathan, S. Islam, A. Khajehdehi and C. M. Shapiro (2008). "Validation of the

- Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients." Anesthesiology **108**(5): 822-830.
11. Chung, S. A., H. Yuan and F. Chung (2008). "A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists." Anesth Analg **107**(5): 1543-1563.
 12. Dart, R. A., J. R. Gregoire, D. D. Gutterman and S. H. Woolf (2003). "The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing." Chest **123**(1): 244-260.
 13. de Batlle, J., C. Turino, A. Sanchez-de-la-Torre, J. Abad, J. Duran-Cantolla, R. D. McEvoy, N. A. Antic, O. Mediano and V. Cabriada (2017). "Predictors of obstructive sleep apnoea in patients admitted for acute coronary syndrome." **49**(3).
 14. Deloukas, P., S. Kanoni, C. Willenborg, M. Farrall, T. L. Assimes, J. R. Thompson, E. Ingelsson, D. Saleheen, J. Erdmann, B. A. Goldstein, K. Stirrups, I. R. Konig, J. B. Cazier, A. Johansson, A. S. Hall, J. Y. Lee, C. J. Willer, J. C. Chambers, T. Esko, L. Folkersen, A. Goel, E. Grundberg, A. S. Havulinna, W. K. Ho, J. C. Hopewell, N. Eriksson, M. E. Kleber, K. Kristiansson, P. Lundmark, L. P. Lytikainen, S. Rafelt, D. Shungin, R. J. Strawbridge, G. Thorleifsson, E. Tikkanen, N. Van Zuydam, B. F. Voight, L. L. Waite, W. Zhang, A. Ziegler, D. Absher, D. Altshuler, A. J. Balmforth, I. Barroso, P. S. Braund, C. Burgdorf, S. Claudi-Boehm, D. Cox, M. Dimitriou, R. Do, A. S. Doney, N. El

Mokhtari, P. Eriksson, K. Fischer, P. Fontanillas, A. Franco-Cereceda, B. Gigante, L. Groop, S. Gustafsson, J. Hager, G. Hallmans, B. G. Han, S. E. Hunt, H. M. Kang, T. Illig, T. Kessler, J. W. Knowles, G. Kolovou, J. Kuusisto, C. Langenberg, C. Langford, K. Leander, M. L. Lokki, A. Lundmark, M. I. McCarthy, C. Meisinger, O. Melander, E. Mihailov, S. Maouche, A. D. Morris, M. Muller-Nurasyid, K. Nikus, J. F. Peden, N. W. Rayner, A. Rasheed, S. Rosinger, D. Rubin, M. P. Rumpf, A. Schafer, M. Sivananthan, C. Song, A. F. Stewart, S. T. Tan, G. Thorgeirsson, C. E. van der Schoot, P. J. Wagner, G. A. Wells, P. S. Wild, T. P. Yang, P. Amouyel, D. Arveiler, H. Basart, M. Boehnke, E. Boerwinkle, P. Brambilla, F. Cambien, A. L. Cupples, U. de Faire, A. Dehghan, P. Diemert, S. E. Epstein, A. Evans, M. M. Ferrario, J. Ferrieres, D. Gauguier, A. S. Go, A. H. Goodall, V. Gudnason, S. L. Hazen, H. Holm, C. Iribarren, Y. Jang, M. Kahonen, F. Kee, H. S. Kim, N. Klopp, W. Koenig, W. Kratzer, K. Kuulasmaa, M. Laakso, R. Laaksonen, J. Y. Lee, L. Lind, W. H. Ouwehand, S. Parish, J. E. Park, N. L. Pedersen, A. Peters, T. Quertermous, D. J. Rader, V. Salomaa, E. Schadt, S. H. Shah, J. Sinisalo, K. Stark, K. Stefansson, D. A. Tregouet, J. Virtamo, L. Wallentin, N. Wareham, M. E. Zimmermann, M. S. Nieminen, C. Hengstenberg, M. S. Sandhu, T. Pastinen, A. C. Syvanen, G. K. Hovingh, G. Dedoussis, P. W. Franks, T. Lehtimaki, A. Metspalu, P. A. Zalloua, A. Siegbahn, S. Schreiber, S. Ripatti, S. S. Blankenberg, M. Perola, R. Clarke, B. O. Boehm, C. O'Donnell, M. P. Reilly, W. Marz, R. Collins, S. Kathiresan, A. Hamsten, J. S. Kooner, U. Thorsteinsdottir, J. Danesh, C. N. Palmer, R. Roberts, H. Watkins,

- H. Schunkert and N. J. Samani (2013). "Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease." Nat Genet **45**(1): 25-33.
15. Drager, L. F., L. A. Bortolotto, E. M. Krieger and G. Lorenzi-Filho (2009). "Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis." Hypertension **53**(1): 64-69.
16. Drager, L. F., L. A. Bortolotto, M. C. Lorenzi, A. C. Figueiredo, E. M. Krieger and G. Lorenzi-Filho (2005). "Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea." Am J Respir Crit Care Med **172**(5): 613-618.
17. Drager, L. F., L. A. Bortolotto, C. Maki-Nunes, I. C. Trombetta, M. J. Alves, R. F. Fraga, C. E. Negrao, E. M. Krieger and G. Lorenzi-Filho (2010). "The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome." Atherosclerosis **208**(2): 490-495.
18. Drager, L. F., V. Y. Polotsky and G. Lorenzi-Filho (2011). "Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis." Chest **140**(2): 534-542.
19. El-Sayed, I. H. (2012). "Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea." Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis **61**(4): 433-441.

20. Gami, A. S., D. O. Hodge, R. M. Herges, E. J. Olson, J. Nykodym, T. Kara and V. K. Somers (2007). "Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation." J Am Coll Cardiol **49**(5): 565-571.
21. Gami , A. S., D. E. Howard , E. J. Olson and V. K. Somers (2005). "Day–Night Pattern of Sudden Death in Obstructive Sleep Apnea." New England Journal of Medicine **352**(12): 1206-1214.
22. Go, A. S., D. Mozaffarian, V. L. Roger, E. J. Benjamin, J. D. Berry, M. J. Blaha, S. Dai, E. S. Ford, C. S. Fox, S. Franco, H. J. Fullerton, C. Gillespie, S. M. Hailpern, J. A. Heit, V. J. Howard, M. D. Huffman, S. E. Judd, B. M. Kissela, S. J. Kittner, D. T. Lackland, J. H. Lichtman, L. D. Lisabeth, R. H. Mackey, D. J. Magid, G. M. Marcus, A. Marelli, D. B. Matchar, D. K. McGuire, E. R. Mohler, 3rd, C. S. Moy, M. E. Mussolino, R. W. Neumar, G. Nichol, D. K. Pandey, N. P. Paynter, M. J. Reeves, P. D. Sorlie, J. Stein, A. Towfighi, T. N. Turan, S. S. Virani, N. D. Wong, D. Woo and M. B. Turner (2014). "Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association." Circulation **129**(3): e28-e292.
23. Gottlieb, D. J., G. Yenokyan, A. B. Newman, G. T. O'Connor, N. M. Punjabi, S. F. Quan, S. Redline, H. E. Resnick, E. K. Tong, M. Diener-West and E. Shahar (2010). "Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study." Circulation **122**(4): 352-360.

24. Guilleminault, C., S. J. Connolly and R. A. Winkle "Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome." American Journal of Cardiology **52**(5): 490-494.
25. Hoyos, C. M., L. F. Drager and S. R. Patel (2017). "OSA and cardiometabolic risk: What's the bottom line?" Respirology **22**(3): 420-429.
26. Hoyos, C. M., K. L. Melehan, P. Y. Liu, R. R. Grunstein and C. L. Phillips (2015). "Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature." Sleep Med Rev **20**: 15-26.
27. Huang, Z., Z. Zheng, Y. Luo, S. Li, J. Zhu and J. Liu (2017). "Prevalence of sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome: a systemic review and meta-analysis." Sleep Breath **21**(1): 217-226.
28. Inami, T., Y. Seino, T. Otsuka, M. Yamamoto, N. Kimata, D. Murakami, M. Takano, T. Ohba, C. Ibuki and K. Mizuno (2012). "Links between sleep disordered breathing, coronary atherosclerotic burden, and cardiac biomarkers in patients with stable coronary artery disease." J Cardiol **60**(3): 180-186.
29. Ip, M. S., H. F. Tse, B. Lam, K. W. Tsang and W. K. Lam (2004). "Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment." Am J Respir Crit Care Med **169**(3): 348-353.

30. Jesus, E. V., E. B. Dias-Filho, M. Mota Bde, L. Souza, C. Marques-Santos, J. B. Rocha, J. L. Oliveira, A. C. Sousa and J. A. Barreto-Filho (2010). "Suspicion of obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire predicts events in patients with acute coronary syndrome." Arg Bras Cardiol **95**(3): 313-320.
31. Johns, M. W. (1991). "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale." Sleep **14**(6): 540-545.
32. Kent, B. D., W. T. McNicholas and S. Ryan (2015). "Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea." J Thorac Dis **7**(8): 1343-1357.
33. Kohler, M. and J. R. Stradling (2010). "Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea." Nat Rev Cardiol **7**(12): 677-685.
34. Koo, C.-Y., A. S. de la Torre, G. Loo, M. S.-d.-I. Torre, J. Zhang, J. Duran-Cantolla, R. Li, M. Mayos, R. Sethi, J. Abad, S. F. Furlan, R. Coloma, T. Hein, H.-H. Ho, M.-H. Jim, T.-H. Ong, B.-C. Tai, C. Turino, L. F. Drager, C.-H. Lee and F. Barbe (2017). "Effects of Ethnicity on the Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pooled Analysis of the ISAACC Trial and Sleep and Stent Study." Heart, Lung and Circulation **26**(5): 486-494.
35. Lavie, L. (2003). "Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder." Sleep Med Rev **7**(1): 35-51.

36. Leao, S., B. Conde, P. Fontes, T. Calvo, A. Afonso and I. Moreira (2016). "Effect of Obstructive Sleep Apnea in Acute Coronary Syndrome." Am J Cardiol **117**(7): 1084-1087.
37. Lee, C. H., S. M. Khoo, B. C. Tai, E. Y. Chong, C. Lau, Y. Than, D. X. Shi, L. C. Lee, A. Kailasam, A. F. Low, S. G. Teo and H. C. Tan (2009). "Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion." Chest **135**(6): 1488-1495.
38. Li, J., L. N. Thorne, N. M. Punjabi, C. K. Sun, A. R. Schwartz, P. L. Smith, R. L. Marino, A. Rodriguez, W. C. Hubbard, C. P. O'Donnell and V. Y. Polotsky (2005). "Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice." Circ Res **97**(7): 698-706.
39. Loo, G., A. Y. Tan, C. Y. Koo, B. C. Tai, M. Richards and C. H. Lee (2014). "Prognostic implication of obstructive sleep apnea diagnosed by post-discharge sleep study in patients presenting with acute coronary syndrome." Sleep Med **15**(6): 631-636.
40. Ludka, O., R. Stepanova, M. Vyskocilova, L. Galkova, M. Mikolaskova, M. Belehrad, J. Kostalova, Z. Mihalova, A. Drozdova, J. Hlasensky, M. Gacik, L. Pudilova, T. Mikusova, B. Fischerova, F. Sert-Kuniyoshi, V. K. Somers, J. Spinar and T. Kara (2014). "Sleep apnea prevalence in acute myocardial infarction--the Sleep Apnea in Post-acute Myocardial Infarction Patients (SAPAMI) Study." Int J Cardiol **176**(1): 13-19.

41. Lui, M. M., J. C. Lam, H. K. Mak, A. Xu, C. Ooi, D. C. Lam, J. C. Mak, P. L. Khong and M. S. Ip (2009). "C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity." Chest **135**(4): 950-956.
42. Marin, J. M., S. J. Carrizo, E. Vicente and A. G. Agusti (2005). "Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study." Lancet **365**(9464): 1046-1053.
43. Marotta, A. M., J. C. Borel, L. M. Galerneau, R. Tamisier, M. R. Bonsignore and J. L. Pepin (2017). "Cardiovascular Events in Moderately to Severely Obese Obstructive Sleep Apnea Patients on Positive Airway Pressure Therapy." Respiration **93**(3): 179-188.
44. Marshall, N. S., K. K. Wong, P. Y. Liu, S. R. Cullen, M. W. Knuiman and R. R. Grunstein (2008). "Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study." Sleep **31**(8): 1079-1085.
45. Masdeu, M. J., J. Teran, J. Valls, F. Barbe, M. Sanchez-de-la-Torre, F. C. Maia, A. C. Goulart, L. F. Drager, H. L. Staniak, I. S. Santos, P. A. Lotufo and I. M. Bensenor (2017). "Impact of High Risk for Obstructive Sleep Apnea on Survival after Acute Coronary Syndrome: Insights from the ERICO Registry." Eur Respir J **108**(1): 31-37.
46. McCormack, D. J., R. Pabla, M. H. Babu, L. Dykes, P. Dale, R. A. Archbold, M. Pilling, A. Clifford, F. Cormack, A. Shipolini and A. M.

- Hogan (2012). "Undiagnosed sleep apnoea syndrome in patients with acute myocardial infarction: potential importance of the STOP-BANG screening tool for clinical practice." Int J Cardiol **155**(2): 342-343.
47. McEvoy, R. D., N. A. Antic, E. Heeley, Y. Luo, Q. Ou, X. Zhang, O. Mediano, R. Chen, L. F. Drager, Z. Liu, G. Chen, B. Du, N. McArdle, S. Mukherjee, M. Tripathi, L. Billot, Q. Li, G. Lorenzi-Filho, F. Barbe, S. Redline, J. Wang, H. Arima, B. Neal, D. P. White, R. R. Grunstein, N. Zhong and C. S. Anderson (2016). "CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea." N Engl J Med **375**(10): 919-931.
48. McHugh, M. L. (2012). "Interrater reliability: the kappa statistic." Biochemia Medica **22**(3): 276-282.
49. McNicholas, W. T. and M. R. Bonsignore (2007). "Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities." Eur Respir J **29**(1): 156-178.
50. Milleron, O., R. Pilliere, A. Foucher, F. de Roquefeuil, P. Aegerter, G. Jondeau, B. G. Raffestin and O. Dubourg (2004). "Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study." Eur Heart J **25**(9): 728-734.
51. Moee, T., T. Rabben, U. Wiklund, K. A. Franklin and P. Eriksson (1996). "Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease." Chest **109**(3): 659-663.

52. Netzer, N. C., R. A. Stoohs, C. M. Netzer, K. Clark and K. P. Strohl (1999). "Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome." Ann Intern Med **131**(7): 485-491.
53. Newman, A. B., F. J. Nieto, U. Guidry, B. K. Lind, S. Redline, T. G. Pickering and S. F. Quan (2001). "Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study." Am J Epidemiol **154**(1): 50-59.
54. Osman, A. M., S. G. Carter, J. C. Carberry and D. J. Eckert (2018). "Obstructive sleep apnea: current perspectives." Nat Sci Sleep **10**: 21-34.
55. Pedrosa, R. P., L. F. Drager, C. C. Gonzaga, M. G. Sousa, L. K. de Paula, A. C. Amaro, C. Amodeo, L. A. Bortolotto, E. M. Krieger, T. D. Bradley and G. Lorenzi-Filho (2011). "Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension." Hypertension **58**(5): 811-817.
56. Peker, Y., J. Carlson and J. Hedner (2006). "Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up." Eur Respir J **28**(3): 596-602.
57. Peker, Y., J. Hedner, H. Kraiczi and S. Loth (2000). "Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease." Am J Respir Crit Care Med **162**(1): 81-86.

58. Peppard, P. E., T. Young, J. H. Barnett, M. Palta, E. W. Hagen and K. M. Hla (2013). "Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults." Am J Epidemiol **177**(9): 1006-1014.
59. Pereira, E. J., H. S. Driver, S. C. Stewart and M. F. Fitzpatrick (2013). "Comparing a combination of validated questionnaires and level III portable monitor with polysomnography to diagnose and exclude sleep apnea." J Clin Sleep Med **9**(12): 1259-1266.
60. Phillips, C. L., B. J. Yee, N. S. Marshall, P. Y. Liu, D. R. Sullivan and R. R. Grunstein (2011). "Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial." Am J Respir Crit Care Med **184**(3): 355-361.
61. Priou, P., M. Le Vaillant, N. Meslier, S. Chollet, P. Masson, M. P. Humeau, T. Pigeanne, A. Bizieux-Thaminy, F. Goupil and F. Gagnadoux (2012). "Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes." Diabetes Care **35**(9): 1902-1906.
62. Punjabi, N. M., B. S. Caffo, J. L. Goodwin, D. J. Gottlieb, A. B. Newman, G. T. O'Connor, D. M. Rapoport, S. Redline, H. E. Resnick, J. A. Robbins, E. Shahar, M. L. Unruh and J. M. Samet (2009). "Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study." PLoS Med **6**(8): e1000132.

63. Ramachandran, S. K. and L. A. Josephs (2009). "A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea." Anesthesiology **110**(4): 928-939.
64. Roberts, R. (2014). "Genetics of coronary artery disease: an update." Methodist Debaquey Cardiovasc J **10**(1): 7-12.
65. Romero, E., B. Krakow, P. Haynes and V. Ulibarri (2010). "Nocturia and snoring: predictive symptoms for obstructive sleep apnea." Sleep Breath **14**(4): 337-343.
66. Sanchez-de-la-Torre, A., J. Abad, J. Duran-Cantolla, O. Mediano, V. Cabriada, M. J. Masdeu, J. Teran, J. F. Masa, M. de la Pena, A. Aldoma, F. Worner, J. Valls, F. Barbe and M. Sanchez-de-la-Torre (2016). "Effect of Patient Sex on the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Newly Diagnosis of Obstructive Sleep Apnoea Admitted by an Acute Coronary Syndrome." PLoS One **11**(7): e0159207.
67. Sanchez-de-la-Torre, A., X. Soler, F. Barbe, M. Flores, A. Maisel, A. Malhotra, M. Rue, S. Bertran, A. Aldoma, F. Worner, J. Valls, C. H. Lee, C. Turino, E. Galera, J. de Batlle and M. Sanchez-de-la-Torre (2018). "Cardiac Troponin Values in Patients With Acute Coronary Syndrome and Sleep Apnea: A Pilot Study." Chest **153**(2): 329-338.
68. Sanchez-de-la-Torre, M., F. Campos-Rodriguez and F. Barbe (2013). "Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease." Lancet Respir Med **1**(1): 61-72.

69. Schafer, H., U. Koehler, S. Ewig, E. Hasper, S. Tasci and B. Luderitz (1999). "Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease." Cardiology **92**(2): 79-84.
70. Shimazu, S., A. Hirashiki, Y. Kamimura, Y. Nakano, S. Adachi, T. Kondo and T. Murohara (2015). "Assessment of respiratory disturbance index determined with a non-restrictive monitor and of autonomic nervous system parameters in heart failure patients: A pilot study." J Cardiol **66**(3): 218-223.
71. Somers, V. K., M. E. Dyken, M. P. Clary and F. M. Abboud (1995). "Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea." The Journal of Clinical Investigation **96**(4): 1897-1904.
72. Sorajja, D., A. S. Gami, V. K. Somers, T. R. Behrenbeck, A. Garcia-Touchard and F. Lopez-Jimenez (2008). "Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease." Chest **133**(4): 927-933.
73. Svatikova, A., R. Wolk, L. O. Lerman, L. A. Juncos, E. L. Greene, J. P. McConnell and V. K. Somers (2005). "Oxidative stress in obstructive sleep apnoea." Eur Heart J **26**(22): 2435-2439.
74. Szymanski, F. M., K. J. Filipiak, A. Hrynkiewicz-Szymanska, G. Karpinski and G. Opolski (2013). "Clinical characteristics of patients with acute coronary syndrome at high clinical suspicion for obstructive sleep apnea syndrome." Hellenic J Cardiol **54**(5): 348-354.

75. Thygesen, K., J. S. Alpert, A. S. Jaffe, M. L. Simoons, B. R. Chaitman, H. D. White, H. A. Katus, B. Lindahl, D. A. Morrow, P. M. Clemmensen, P. Johanson, H. Hod, R. Underwood, J. J. Bax, R. O. Bonow, F. Pinto, R. J. Gibbons, K. A. Fox, D. Atar, L. K. Newby, M. Galvani, C. W. Hamm, B. F. Uretsky, P. G. Steg, W. Wijns, J. P. Bassand, P. Menasche, J. Ravkilde, E. M. Ohman, E. M. Antman, L. C. Wallentin, P. W. Armstrong, M. L. Simoons, J. L. Januzzi, M. S. Nieminen, M. Gheorghide, G. Filippatos, R. V. Luepker, S. P. Fortmann, W. D. Rosamond, D. Levy, D. Wood, S. C. Smith, D. Hu, J. L. Lopez-Sendon, R. M. Robertson, D. Weaver, M. Tendera, A. A. Bove, A. N. Parkhomenko, E. J. Vasilieva and S. Mendis (2012). "Third universal definition of myocardial infarction." Circulation **126**(16): 2020-2035.
76. Troxel, W. M., D. J. Buysse, K. A. Matthews, K. E. Kip, P. J. Strollo, M. Hall, O. Drumheller and S. E. Reis (2010). "Sleep Symptoms Predict the Development of the Metabolic Syndrome." Sleep **33**(12): 1633-1640.
77. Tsara, I., P. Steiropoulos, E. Perantoni, A. Chasioti and V. Tsara (2016). "AB021. Validation of the Greek translation of the STOP-Bang questionnaire in a sleep clinic population." Annals of Translational Medicine **4**(22): AB021.

78. Tsara, V., E. Serasli, A. Amfilochiou, T. Constantinidis and P. Christaki (2004). "Greek version of the Epworth Sleepiness Scale." Sleep Breath **8**(2): 91-95.
79. Van de Water, A. T., A. Holmes and D. A. Hurley (2011). "Objective measurements of sleep for non-laboratory settings as alternatives to polysomnography--a systematic review." J Sleep Res **20**(1 Pt 2): 183-200.
80. Van den Broecke, S., O. Jobard, G. Montalescot, M. Bruyneel, V. Ninane, I. Arnulf, T. Similowski and V. Attali (2014). "Very early screening for sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome in patients without acute heart failure." Sleep Med **15**(12): 1539-1546.
81. Virolainen, J., M. Ventila, H. Turto and M. Kupari (1995). "EFFECT OF NEGATIVE INTRATHORACIC PRESSURE ON LEFT-VENTRICULAR PRESSURE DYNAMICS AND RELAXATION." Journal of Applied Physiology **79**(2): 455-460.
82. Wang, H., J. D. Parker, G. E. Newton, J. S. Floras, S. Mak, K. L. Chiu, P. Ruttanaumpawan, G. Tomlinson and T. D. Bradley (2007). "Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure." J Am Coll Cardiol **49**(15): 1625-1631.
83. Weinstock, T. G., X. Wang, M. Rueschman, F. Ismail-Beigi, J. Aylor, D. C. Babineau, R. Mehra and S. Redline (2012). "A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea." Sleep **35**(5): 617-625b.

84. Wu, H., X. Yuan, L. Wang, J. Sun, J. Liu and Y. Wei (2016). "The Relationship Between Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Inflammatory Markers and Quality of Life in Subjects With Acute Coronary Syndrome." Respir Care **61**(9): 1207-1216.
85. Yaggi, H. K., J. Concato, W. N. Kernan, J. H. Lichtman, L. M. Brass and V. Mohsenin (2005). "Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death." N Engl J Med **353**(19): 2034-2041.
86. Yokoe, T., K. Minoguchi, H. Matsuo, N. Oda, H. Minoguchi, G. Yoshino, T. Hirano and M. Adachi (2003). "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 **107**(8): 1129-1134.
87. Young, T., P. E. Peppard and D. J. Gottlieb (2002). "Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective." Am J Respir Crit Care Med **165**(9): 1217-1239.
88. Yumino, D., Y. Tsurumi, A. Takagi, K. Suzuki and H. Kasanuki (2007). "Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome." Am J Cardiol **99**(1): 26-30.