

# OSAS患者阻塞性睡眠呼吸暂停严重程度与血管内皮功能改变相关研究

吕欣欣<sup>1</sup>, 张志鹏<sup>2</sup>, 王 硕<sup>3</sup>, 王斐颖<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>博兴县人民医院神经内科, 山东 博兴

<sup>2</sup>博兴县人民医院肿瘤科, 山东 博兴

<sup>3</sup>聊城市退役军人医院神经内科, 山东 聊城

<sup>4</sup>聊城市人民医院脑科医院神经内科, 山东 聊城

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月18日

## 摘要

目的: 探究阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)患者呼吸紊乱指数与血管内皮功能变化的关系。方法: 招募通过睡眠脑电图测定诊断为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的22例打鼾患者为实验组及17例睡眠正常者作为对照组进行相关研究, 获得研究对象的年龄、BMI、血压、颈围、腹围等基本资料, 利用血管内皮检测仪测定肱动脉基础内径(D0)、反应性充血后肱动脉内径(D1)和服用硝酸甘油后肱动脉内径(D2)。根据公式: 血流介导的血管扩张比(flow mediated dilatation, FMD) =  $[(D1 - D0)/D0] \times 100\%$ , 硝酸甘油介导的血管扩张比(nitroglycerin induced dilatation, NID) =  $[(D2 - D0)/D0] \times 100\%$ 分别计算血流介导的和口服硝酸甘油介导的血管内径扩张比, 与对照组进行比较, 探讨影响该血管直径变化率的主要因素。结果: 对试验组和对照组的超声检查结果进行对比, 两组在肱动脉基础内径和反应性充血后肱动脉内径上差异没有统计学意义( $P > 0.05$ ); 而在反应性充血后内径变化率和服用硝酸甘油后肱动脉内径、服用硝酸甘油后内径变化率等方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对两组间的AHI和血管内皮细胞功能指标结果进行比较, 结果显示差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时, 将内皮细胞功能与AHI做相关研究, 结果显示: AHI与内皮功能存在相关性, 且AHI越高, FMD和NID的值越低。结论阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者存在血管内皮功能性病变, 且随着AHI指数的增高, 血管内皮功能受损程度越严重。

## 关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 睡眠脑电图, 血管内皮功能

## Study of the Correlations between Vascular Endothelial Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

\*通讯作者。

文章引用: 吕欣欣, 张志鹏, 王硕, 王斐颖. OSAS患者阻塞性睡眠呼吸暂停严重程度与血管内皮功能改变相关研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7897-7904. DOI: 10.12677/acm.2023.1351104

Xinxin Lv<sup>1</sup>, Zhipeng Zhang<sup>2</sup>, Shuo Wang<sup>3</sup>, Feihao Wang<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Boxing People's Hospital, Boxing Shandong

<sup>2</sup>Department of Oncology, Boxing People's Hospital, Boxing Shandong

<sup>3</sup>Department of Neurology, Liaocheng Veterans Hospital, Liaocheng Shandong

<sup>4</sup>Department of Neurology, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng Shandong

Received: Apr. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 9<sup>th</sup>, 2023; published: May 18<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To investigate the correlation between polysomnography and vascular endothelial function in patients with OSAS. **Methods:** 22 patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome diagnosed by sleep electroencephalogram were selected as experimental group and 17 patients with normal sleep as control group. Obtain the study subjects' basic information such as age, BMI, blood pressure, neck circumference, and abdominal circumference, use the vascular endothelial detector to measure the basal diameter (D0) of brachial artery, the brachial artery diameter (D1) after reactive congestion and the brachial artery diameter (D2) after nitroglycerin administration. According to the formula  $FMD = [(D1 - D0)/D0] \times 100\%$ ,  $NID = [(D2 - D0)/D0] \times 100\%$ , the ratio of blood flow-mediated and oral nitroglycerin-mediated vasodilation was calculated respectively. The main factors affecting the rate of vasodilation were compared with the control group, and the pathological changes of vascular endothelial function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome were evaluated. **Results:** There was no significant difference in the basal diameter of the right brachial artery and the internal diameter of the brachial artery after reactive congestion between the experimental group and the control group ( $P > 0.05$ ), but there were significant differences in the change rate of the internal diameter of the brachial artery after reactive congestion, the change rate of the internal diameter of the brachial artery after taking nitroglycerin and the change rate of the internal diameter after taking nitroglycerin ( $P < 0.05$ ). Analyzing the results of AHI and vascular endothelial cell function between the two groups, the results showed that there was significant difference ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, the correlation between endothelial cell function and AHI was studied. The results showed that AHI was associated with endothelial function and the higher the AHI, the lower the values of FMD and NID. **Conclusion:** Patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome have functional lesions of vascular endothelium. With the increase of AHI index, the degree of vascular endothelial function damage was more serious.

## Keywords

Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Sleep Electroencephalogram, Vascular Endothelial Function

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome, SAS)是一种全身性的疾病,可引起多器官损伤[1]。它是非常常见的一种睡眠性疾病,该类疾病的主要特征是患者频繁地出现睡眠呼吸暂停,或者患者因呼吸不足(此时的患者没有呼吸停止,但患者的呼吸流量和强度不足,仅有正常值的50%以下),出现血氧饱和

度降低以及高碳酸血症的症状,引起患者发生酸中毒,从而出现睡眠结构紊乱。此类患者白天常常表现为嗜睡的症状,同时,患者也会出现疲劳,长期会引起患者的记忆力减退,部分患者甚至出现智力低下或者是人格的改变,严重者会出现心脑血管疾病或者是发生猝死[2]。睡眠呼吸暂停综合征患者中,有很大一部分的患者患有阻塞型睡眠呼吸暂停综合征。流行病学调查结果显示睡眠呼吸暂停综合征常见于中老年人群,在成人中的发生率为2%~4% [3],然而,发生 OSAS 的患者更大的比例是出现在老年人这一群体中,老年人中该病的发病率可以高达20%到40% [4]。有研究表明,威胁心血管疾病的一个客观独立的因素是阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,其发病率随年龄增长而增加,同时,在肥胖和男性患者中发病率明显增高[5]。目前有研究结果显示,OSAS 的发生和患者是否有高血压症状是密切相关的,有数据显示 OSAS 患者中,至少有半数以上的患者患有高血压;同时,患有高血压的患者也有半数同时出现 OSAS。因此,研究结果表明高血压是 OSAS 患者的一个独立的危险因素[6]。近些年,一些大型样本研究已经部分完成或正在进行。实验结果进一步证实了 OSAS 与心血管疾病的密切联系。和 OSAS 的发生独立相关,常见的可以引起 OSAS 的心血管疾病有高血压,心律失常和心力衰竭、肺动脉高压等疾病[7]。当然,也有部分研究人员提出,睡眠呼吸紊乱也有可能是引起患者发生胰岛素抵抗的独立危险因素[8],睡眠呼吸暂停患者无论是否肥胖或者无论其体型分布如何,都能对患者的胰岛素敏感性产生影响。其他研究结果显示,睡眠呼吸紊乱与胰岛素抵抗的关系主要受到患者 BMI 的影响,而在患者注意 BMI 的调整之后,患者睡眠呼吸紊乱的症状则会在一定程度上减轻或者消失[9]。而患者的呼吸系统疾病是否能引起胰岛素抵抗增强,还需要进一步探究。另外,国内外均有研究资料显示,OSAHS 还与脑血管疾病有着密切的相关性,OSAHS 患者如果病情严重且未采取积极的治疗措施,可导致远期病死率显著上升。由于血氧过低可刺激肾脏分泌过多的红细胞刺激因子(erythropoietin, EPO),从而导致继发性红细胞增多症,致使血液黏稠度升高,血流速度变慢,增加了患脑血栓的几率。同时,对于脑卒中,OSAHS 也是引发其病症的独立危险因素[6],OSAHS 患者在睡眠时发生缺血性脑卒中的可能性较高。OSAHS 导致中风发生、发展的可能机制是睡眠呼吸暂停时,频繁的气道阻塞可以导致高碳酸血症、胸腔负压、低氧血症及反复的觉醒,从而导致血流动力学异常、凝血系统异常、交感系统激活以及血管内的损伤[3]。

本研究希望对比分析在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者病程中影响血管内皮结构和功能发生病理变化的一系列因素;探究引发 OSAS 患者出现心脑血管疾病的生理性机制,并寻找能够相应采取干预措施的环节,实施早期干预,可有效预防患者心脑血管事件的发生,从而体现非常重要的临床意义。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 研究对象

#### 2.1.1. OSAS 组

共纳入 22 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者,男性占 15 例,女性占 7 例,根据 AHI 指数,将 OSAS 进一步分成轻、中、重三组,其中 AHI 5 次到 15 次每小时为轻度;而 16 次到 30 次每小时的为中度;30 次每小时以上的患者为重度。本实验中 AHI 的计算公式参考:  $AHI = (\text{总呼吸暂停次数} + \text{总低通气次数}) / \text{时间}(h)$ 。纳入标准:① 年龄:35~55 岁;② 接受教育 9 年或以上,无理解障碍;③ 无药物依赖及酒精依赖;④ 符合国际睡眠障碍分类成人 OSAS 诊断标准(第 3 版) [10]。排除标准:① 由中枢性疾病引起的睡眠呼吸紊乱患者;② 小颌畸形患者;③ 下颌退缩患者;④ 试验期间服用含中枢兴奋成分的药物或食品饮料者。该项研究的所有研究者均签署知情同意书。

#### 2.1.2. 对照组

共纳入 17 例健康志愿者,其中男性 11 例,女性 6 例。纳入标准:① 性别、年龄及受教育水平与

OSAS 组大致匹配；② 无严重躯体性疾病及睡眠障碍；③ 最近两周内未服用任何镇静催眠药物、抗精神病药物及其他影响睡眠的药物。排除标准：① 患有严重器质性疾病的(如肾功能不全、恶性肿瘤、精神疾病等)；② 试验期间服用含中枢兴奋成分的药物或食品饮料者。

## 2.2. 研究方法

### 2.2.1. 颈围、腹围、体重指数的测量

1) 颈围的测量：受试者采取坐姿，面朝前方，视线平视，上肢自然下垂，用米尺围住咽喉，测得颈部围。腹围的测量：取仰卧位，腰部呈自然放松，并测量腹部的最大腹围。体重身高指数：体重/身高<sup>2</sup> BMI  $\geq 28$  公斤/平方米的定义肥胖症。

### 2.2.2. 血管内皮机能的测量

1) 使用日本优奈克斯 UNEXEF38G 血管内皮检测仪；2) 受试者保持禁食状态，禁饮茶、咖啡等一天，使用 ACEI、CCB 和  $\beta$  受体阻滞剂的人至少停用一天；3) 根据 Celermajer [11]的方法及回声跟踪技术，让受试者休息至少 10 分钟，采取仰卧位，将探头至于肘上 2~5 cm 的肱动脉处，采用纵切面清楚地显示动脉前后壁，并获得理想界面用于测量；4) 肱动脉内皮依赖性血流介导的舒张功能(FMD)测定：取受试者仰卧位肘上 2~5 cm，在血管舒张末期测量，取心电图四个心动周期 R 波对应处的肱动脉内径，取平均值即为 D0；使用血压系袖带给右上臂加压至收缩压后再持续加压 50 mmHg，累计 5 min 后放气，1 min 内按上述方法再次测量肱动脉内径，所得结果即为 D1。根据公式  $FMD = [(D1 - D0)/D0] \times 100\%$  得出数值；5) 非内皮依赖性硝酸甘油介导的舒张功能(NID)测定：受试者休息 5~10 分钟，口服硝酸甘油片 0.25 mg，5 min 后测量此时的肱动脉内径(D2)。根据公式  $NID = [(D2 - D0)/D0] \times 100\%$  得出数值结果；6) 为了减少主观误差，上述测量均由相同的超声机器及医师操作。

### 2.2.3. 多导睡眠呼吸监测(PSG)

使用澳大利亚康迪公司遥测式 802 系列多导睡眠仪来监测病人的夜间睡眠和呼吸状态。监视时间超过 7 小时，并记录。使用软件 ProFusion PSG4 对患者入睡过程中的所有数据进行记录，包括患者的 EEG、眼动、肌电、心电图、鼻气流、胸部和腹部呼吸和血氧饱和度等变化。观察指标包括：睡眠和唤醒时间(分钟)，睡眠效率(SE)，呼吸暂停低通气指数(AHI)非快速眼动相(NREM)和快速眼动(REM)时间(分钟)，呼吸暂停时间(分钟)和次数等相关指标。本研究中的结果判读标准严格按照《美国睡眠学会睡眠及其相关事件判读手册》AASM2.4 版本执行。

## 2.3. 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行处理与分析。对符合正态分布的计量资料采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 进行描述，计数资料用例数和百分率(%)表示。两组计量资料的比较采用成组 t 检验，计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率检验。等级资料的比较采用秩和检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 一般临床资料及量表统计(见表 1)

22 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者男性 15 例，女性患者 7 例，性别比例为 2.14:1。17 例健康的研究对象中，男性 11 例，女性 6 例，性别比例为 1.83:1。22 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者年龄范围在 35~55 周岁，平均(50.32  $\pm$  4.63)岁，17 例健康的研究对象年龄范围在 38~55 周岁，平均(49.96  $\pm$  3.83)岁。和对照组相比较，两者的体重指数、颈围、腹围存在明显的差异，年龄大小不存在统

计学意义。

**Table 1.** Basic data of OSAS group and control group  
**表 1.** OSAS 组和对照组基本资料

项目	实验组(n = 22)	对照组(n = 17)	X <sup>2</sup> /t 值	P 值
年龄(岁)	50.32 ± 4.63	49.96 ± 3.83	0.259	0.797
性别(男)	15	11	0.052	0.819
BMI	23.57 ± 4.27	21.06 ± 2.47	1.298	0.032
颈围(cm)	41.71 ± 2.85	39.20 ± 2.22	1.801	0.035
腹围(cm)	88.35 ± 16.74	74.83 ± 23.43	1.792	0.021

### 3.2. 两组患者超声结果比较(见表 2)

实验组和对照组的各项超声检查结果进行对比, 两组在肱动脉基础内径和反应性充血后肱动脉内径上差异没有统计学意义( $P > 0.05$ ); 而在反应性充血后内径变化率和服用硝酸甘油后肱动脉内径、服用硝酸甘油后内径变化率等方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**Table 2.** Comparisons of ultrasonographic results between two groups  
**表 2.** 两组患者超声结果比较表

	实验组(n = 22)	对照组(n = 17)	t 值	P 值
右肱动脉基础内径 D0 (mm)	3.32 ± 1.63	3.72 ± 0.53	-0.970	0.338
反应性充血后肱动脉内径 D1 (mm)	3.58 ± 1.82	3.92 ± 0.41	-0.753	0.456
反应性充血后内径变化率(%)	7.12 ± 3.36	16.57 ± 3.32	-8.754	<0.001
服用硝酸甘油后肱动脉内径 D2 (mm)	3.87 ± 0.72	4.62 ± 0.69	-12.216	<0.001
服用硝酸甘油后内径变化率(%)	14.22 ± 5.38	23.35 ± 4.29	-5.725	<0.001

### 3.3. OSAS 严重程度与血管内皮关系

两组间的 AHI 和血管内皮细胞功能指标结果比较(见表 3), 结果显示差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时, 将内皮细胞功能与 AHI 做相关研究(见表 4), 结果显示: AHI 与内皮功能存在相关性, 且 AHI 越高, FMD 和 NID 的值越低。

**Table 3.** Comparison of AHI and vascular endothelial cell function indices in each group  
**表 3.** 各组 AHI 和血管内皮细胞功能指标比较

	AHI(次/小时)	FMD (%)	NID (%)
对照组(17 例)	2.82 ± 2.72	16.57 ± 3.32	23.35 ± 4.29
OSAS 组(22 例)	34.67 ± 8.2*	7.12 ± 3.36*	14.22 ± 5.38*
轻度 OSA (6 例)	10.27 ± 2.91	10.21 ± 2.58	16.08 ± 1.64
中度(12 例)	27.82 ± 5.84	7.48 ± 3.96	15.01 ± 3.02
重度(4 例)	55 ± 12.36	4.72 ± 2.38	12.98 ± 2.76

\* $P < 0.05$ .

**Table 4.** The correlation between endothelial cell function and AHI  
**表 4.** 内皮细胞功能与 AHI 相关性

项目	<i>r</i> 值	P 值
FMD	-0.744	0.013
NID	-0.812	0.025

#### 4. 讨论

睡眠呼吸暂停低通气综合症是一种常见的临床疾病，在人群中，男性发病率为 4%，老年女性为 2% [3]。其病理生理学变化是动脉血氧分压的降低，并增加了二氧化碳分压，导致 pH 降低，并增加了胸内负压，这对血管和其它重要器官的功能造成严重影响。本研究显示阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者存在血管内皮功能性病变，且随着 AHI 指数的增高，血管内皮功能受损程度越严重。

血管内皮细胞是血液和平滑肌之间的屏障，其具有重要的内分泌和生理功能，参与全身和局部血管功能的调节。血管内皮细胞的结构正常、功能完整对于保持血液畅通非常的重要。血管收缩功能的调节是基于血管内皮衍生的松弛因子的释放(EDRFs)和内皮衍生的收缩因子(EDCFs)之间的平衡。病理条件下，内皮的保护机制被破坏，其相关平衡被打破，导致 NO 水平下降，内皮素(endothelin, ET)分泌增加，出现内皮依赖性血管舒张降低。人体有两种类型的血管扩张反应：血管内皮依赖性和非内皮依赖性血管扩张。内皮依赖性的血管扩张是指乙酰胆碱引起内皮释放血管舒张因子，从而导致血管舒张反应性充血，完全依赖于内皮的结构和功能的完整性；非内皮依赖性血管舒张往往是由于一些药物引起的，如硝酸酯类药物，它依赖于平滑肌细胞。在关于血管内皮功能的创伤性或非侵入性评估的许多报告中表示[11]，血管内皮生理机能出现障碍后，内皮依赖性血管舒张水平(EDD)的降低会涉及整个动脉血管病变的过程中，即与心脑血管狭窄密切相关。

睡眠呼吸暂停导致的低氧血症可引起体内血管内皮细胞产生氧自由基和缺血再灌注损伤。据相关研究证实，这种内皮损伤机制会加速动脉血管管壁增厚，局部斑块增多以及易化血管内皮平滑肌细胞的增生，所以毫无疑问，阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征可引起内皮机能降低和导致动脉血管器质性病变。有相关实验结果表明，阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征会引起内皮生理机能病变(ED) [12]；与相应的对照组相比，阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血管内皮反应性显著降低。我们的分析结果显示在实验组和对照组之间的肱动脉同时出现应激性充血后的血管内径变化率是不同的。表明了依赖于血管内皮生理机能变化的血管舒张程度(EDD)降低和血管内皮生理机能病变，与上述分析吻合。除此之外，我们的分析结论显示，针对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者给予硝酸甘油后右侧肱动脉血管直径的变化率与对照组有明显的不同，这个现象表明不依赖于血管内皮生理机能病变的血管舒张(NDD)能力降低。可能的原因是阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征通过长期低氧血症、II 型呼吸衰竭、交感神经过度兴奋等作用，导致血管内皮平滑肌功能发生病变，从而出现非依赖于内皮生理机能病变的血管舒张能力的降低。最后在由神经、体液、血管内皮功能变化的共同参与下导致高血压。

国外研究表明，血管内皮功能改变对心脑血管疾病的预测作用独立于其他危险因素。Suwaidi 等[13]观察了一百五十七例患者，发现在相当长的跟踪调查里，内皮功能破坏患者的血管疾病发生情况明显高于内皮功能正常或轻度破坏的患者。近年来，Halcox 等[14]报道，内皮功能障碍也可预测正常者的血管事件。此外，肱动脉血管内皮生理性功能被认为是评价患有血压升高疾病的患者并发其他循环系统疾病的指标之一。有相关实验结果显示，治疗后的内皮生理性机制改善的一组病人，其心脑血管疾病的预后也有所好转[15]。

同时血管内皮直径变化率与心脑血管并发症如高血压、脑梗死相关。内皮功能改变可能是阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者合并心血管并发症的原因之一。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者患有心脑血管疾病的发病率由于所处不同年龄段而不同,国内目前基本上还未发表关系密切的流行病性资料。对于脑卒中, OSAHS 也是引发其病症的独立危险因素[16], OSAHS 患者在睡眠时发生缺血性脑卒中的可能性较高。由于夜间低氧可助使肾脏分泌红细胞刺激因子(EPO),从而导致红细胞继发性增多,致使血液高粘状态,增加了血栓形成的风险。通过以上综合分析, OSAS 患者血管内皮功能受损可能机制如下:反复发作的睡眠呼吸暂停会引起夜间高碳酸血症和低氧,其可刺激相关感受器引起交感神经兴奋性增高,同时激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致血压升高,血流的压力变化会刺激血管内皮细胞,同时低氧血症、高碳酸血症也会引起一系列氧化应激反应,产生如活性氧族、氧自由基等物质作用于血管内皮细胞,血管内皮细胞感受刺激后可释放血管活性物质,引起血管重构,同时会使血小板生长因子基因等表达,导致血栓形成。这些因素共同作用于靶器官,引起相关脏器损伤。

## 5. 总结

综上,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者存在血管内皮功能性病变,且随着 AHI 指数的增高,血管内皮功能受损程度越严重。所以临床发现阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者应该积极治疗,预防严重并发症的发生。本研究样本量有限,缺乏大规模随机对照研究,尚需进一步研究证实。

## 参考文献

- [1] Young, T., Finn, L., Peppard, P.E., *et al.* (2008) Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-Up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*, **31**, 1071-1078.
- [2] Yang, J., Li, X.P., Zhao, S.P., *et al.* (2006) The Effect of Different Doses of Fluvastatin on Inflammatory Markers in the Early Phase of Acute Coronary Syndrome. *Clinica Chimica Acta*, **368**, 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.12.029>
- [3] 彭辉. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 ACCESS 数据库的建立及应用[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [4] Resta, O., Foschinobarbaro, M.P., Bonfitto, P., *et al.* (2000) Prevalence and Mechanisms of Diurnal Hypercapnia in a Sample of Morbidly Obese Subjects with Obstructive Sleep Apnoea. *Respiratory Medicine*, **94**, 240-246. <https://doi.org/10.1053/rmed.1999.0732>
- [5] Hoffstein, V. and Mateika, S. (1994) Cardiac Arrhythmias, Snoring, and Sleep Apnea. *Chest*, **106**, 466-471. <https://doi.org/10.1378/chest.106.2.466>
- [6] Tassone, F., Lanfranco, F., Gianotti, L., *et al.* (2010) Obstructive Sleep Apnoea Syndrome Impairs Insulin Sensitivity Independently of Anthropometric Variables. *Clinical Endocrinology*, **59**, 374-379. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01859.x>
- [7] Pillar, G. and Lavie, P. (2011) Obstructive Sleep Apnea: Diagnosis, Risk Factors, and Pathophysiology. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 98, Elsevier, Amsterdam, 383-399. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52006-7.00025-3>
- [8] Ryan, C.F., Love, L.L., Peat, D., *et al.* (1999) Mandibular Advancement Oral Appliance Therapy for Obstructive Sleep Apnoea: Effect on Awake Calibre of the Velopharynx. *Thorax*, **54**, 972-977. <https://doi.org/10.1136/thx.54.11.972>
- [9] Ahmed, Q., Chungpark, M. and Jr., T.J. (1997) Cardiopulmonary Pathology in Patients with Sleep Apnea/Obesity Hypoventilation Syndrome. *Human Pathology*, **28**, 264-269. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(97\)90122-2](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(97)90122-2)
- [10] American Academy of Sleep Medicine (2014) International Classification of Sleep Disorders. 3rd Edition, American Academy of Sleep Medicine, Darien.
- [11] Miyauchi, T. and Masaki, T. (1999) Pathophysiology of Endothelin in the Cardiovascular System. *Annual Review of Physiology*, **61**, 391-415. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.61.1.391>
- [12] Quezado, Z.M.N., Natanson, C., Karzai, W., *et al.* (1998) Cardiopulmonary Effects of Inhaled Nitric Oxide in Normal Dogs and during *E. coli* Pneumonia and Sepsis. *Journal of Applied Physiology*, **84**, 107-115. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.1.107>
- [13] Suwaidi, J.A., Reddan, D.N., Williams, K., *et al.* (2002) Prognostic Implications of Abnormalities in Renal Function in

Patients with Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, **106**, 974-980.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000027560.41358.B3>

- [14] Garvie, N.W. and Halcox, J. (2002) P3. Gated Rest and Stress Myocardial SPECT: Does a Reduction in Ejection Fraction at Stress Imply “Stunned Myocardium”? *Nuclear Medicine Communications*, **23**, 406.  
<https://doi.org/10.1097/00006231-200204000-00083>
- [15] Gail, H.P. (2001) Radial Mixing in Protoplanetary Accretion Disks. I. Stationary Disc Models with Annealing and Carbon Combustion. *Astronomy & Astrophysics*, **378**, 192-213. <https://doi.org/10.1051/0004-6361:20011130>
- [16] Perticone, F., Perticone, M., Maio, R., Sciacqua, A., *et al.* (2015) Serum Alkaline Phosphatase Negatively Affects Endothelium-Dependent Vasodilation in Naïve Hypertensive Patients. *Hypertension*, **66**, 874-880.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06117>