

Uyku Bozuklukları ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Nural ERZURUM ALİM^{1*}, Şerife AYTEN²⁺

¹ Department of Nutrition and Dietetics, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

² Department of Nutrition and Dietetics, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

*Corresponding author: nalim@ybu.edu.tr

+Speaker: serife_9507@hotmail.com

Paper Type: Oral/Full Paper

Özet– Uyku bozuklukları toplumda yaygın olarak görülen bir halk sağlığı sorunudur. Uyku; zaman, ışık, beslenme gibi birçok çevresel faktörden etkilenen 24 saatte bir tekrar eden sirkadiyen ritmin önemli bir parçasıdır. Uyku bozuklukları; İnsomnia [kronik uykusuzluk], Obstrüktif Uyku Apnesi [OUA] ve Vardiyalı Çalışma Sendromu olarak sınıflandırılmaktadır. Obstrüktif uyku apnesi ve kronik uykusuzluk gibi çeşitli uyku bozuklukları, birçok sağlık problemleri ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmektedir. Kronik uykusuzluk kortizol seviyesi ve sempatik sinir sistemi belirteçlerinde artma, bağışıklık sistem belirteçlerinde azalma gibi birçok hormonal ve metabolik değişiklikler ile ilişkilidir. Obstrüktif Uyku Apnesi ise neden olduğu hipoksik stres ve uyarılar ile; endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, artmış arteriyel sertlik ve ateroskleroz ile ilişkili hormonal ve metabolik anormallikleri tetiklemektedir. Uyku bozuklukları neden olduğu bu hormonal ve metabolik değişikliklerle obezite, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkların uyku bozukluklarına neden olabileceği öne sürülmektedir.

Anahtar Kelimeler – Uyku bozuklukları, obstrüktif uyku apnesi, obezite, kardiyovasküler hastalıklar

Sleep Disorders and Cardiovascular Diseases

Abstract- Sleep disorders are a common public health problem. Sleep is an important part of the circadian rhythm affected by many external signals such as light, food, time and repeated each 24 hours. Sleeping disorders are classified as Obstructive Sleep Apnea, Insomnia [Chronic Insomnia] and Shift Work Syndrome. Various sleep disorders such as obstructive sleep apnea and chronic insomnia are associated with many health problems and impaired quality of life. Chronic insomnia causes hormonal and metabolic changes such as increased levels of cortisol and sympathetic nervous system markers and decreased immune system markers. Obstructive Sleep Apnea causes hypoxic stress and stimuli. This hypoxic stress and stimuli induces hormonal and metabolic abnormalities that cause endothelial dysfunction, hypertension, increased arterial stiffness and atherosclerosis. These hormonal and metabolic changes caused by sleep disorders were associated with the development of obesity, insulin resistance, diabetes, hypertension and cardiovascular diseases. In recent years, studies have indicated that cardiovascular diseases may cause sleep disorders.

Keywords – Sleep disorders, obstructive sleep apnea, obesity, cardiovascular diseases

I. GİRİŞ

Uygunun sağlık üzerine olan etkisi son yıllarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir [1]. Kısa uyku süresinin yaşam kalitesi, ruh hali, bilişsel işlev ve sağlık üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Kısa uyku süresi; davranışa bağlı uyku yoksunluğu, obstrüktif uyku apnesi, vardiyalı çalışma sendromu ve kronik uykusuzluk gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilmektedir. Obstrüktif uyku apnesi ve kronik uykusuzluk gibi çeşitli uyku bozuklukları, birçok sağlık problemleri ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmektedir. Uyku bozukluklarının neden olduğu olumsuz etkiler ve hastalıklar sağlık bakım kaynaklarının kullanımının artmasına ve iş gücü kaybına neden olmaktadır [2]. Uyku kalitesi ve süresi hücrel bağışıklığı ve sitokin seviyelerini etkilemektedir. Bu yüzden bireylerin bağışıklığı hafif uyku kaybıyla bile bozulabilmektedir [3,4]. Kısa uyku

süresi ve bozulmuş uyku, yarattığı metabolik ve endokrin değişikliklere bağlı olarak mortalite, koroner arter hastalığı, tip 2 diyabet, obezite ve hipertansiyon insidansının artması gibi sağlık sorunları ile ilişkilidir [5-11].

II. MATERYAL VE METOD

Bu derleme çalışmada PubMed, Science Direct ve Google Akademik gibi veri tabanlarından ‘Obstructive Sleep Apnea and cardiovascular diseases’, insomnia and cardiovascular diseases, ‘insomnia and immunity’, ‘sleep disorders and metabolic changes’, ‘sleep disorders and glucose metabolism’, ‘sleep disorders and obesity,’ anahtar kelimeleri ile literatür taraması yapılmış ve uyku bozuklukları ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki incelenmiştir.

III. KRONİK UYKUSUZLUK ve KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kronik uykusuzluk dünya genelinde yaygın olarak görülen bir halk sağlığı sorundur [1]. Yaklaşık olarak insan nüfusunun %35'ini etkilemektedir [1]. Kronik uyku kaybı; bozulmuş uyanıklığa ve performansa, bilişsel süreçlerin yavaşlamasına, depresif duyu durumuna ve dikkatte azalmaya neden olabilmektedir [3,4]. Kronik uykusuzluk, Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması tanımlayıcı kriterleri ile belirlenmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Kronik Uykusuzluğun Tanımlayıcı Kriterleri [12]

<p>A. Hasta veya hastanın bakıcısı veya ebeveynin aşağıdakilerden en az birini gözlemlemesi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Uykuya dalmada zorluk 2.Uykuyu sürdürmede zorluk 3.İstenilenden erken uyanma 4.Bir programa uygun bir şekilde uyumada direnç 5. Ebeveyn veya bakıcı müdahalesi olmadan uyumada zorluk
<p>B. Hasta veya hastanın bakıcısı veya ebeveyninin gece uyku güçlüğü ile ilgili aşağıdakilerden en az birini gözlemlemesi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Yorgunluk/Halsizlik 2.Dikkat, konsantrasyon veya hafızada bozulma 3.Bozulmuş sosyal, aile, meslek veya akademik performans 4.Ruhsal çöküntü / sinirlilik 5.Gündüz uykusuzluk 6.Davranışsal problemler 7.Azalmış motivasyon / enerji / girişim 8.Kazalar 9.Uyku ile ilgili endişe veya memnuniyetsizlik
<p>C. Bildirilen uyku / uyanıklık şikayetlerinin, uyku için yalnızca yetersiz fırsat veya yetersiz şartlar ile açıklanamaması</p>
<p>D. Uyku bozukluğu ve ilişkili gündüz semptomlarının haftada en az 3 kez ortaya çıkması</p>
<p>E. Uyku bozukluğu ve ilişkili gündüz semptomlarının en az 3 aydır mevcut olması</p>
<p>F. Uyku uyanıklığı zorluğunun, başka bir uyku bozukluğu tarafından daha iyi açıklanamaması</p>

Kronik uykusuzluk artan kortizol seviyesi ve sempatik sinir sistemi belirteçleri, azalan bağışıklık sistemi belirteçleri gibi metabolik ve hormonal değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişikliklere bağlı olarak kronik uykusuzluk obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişimi ile ilişkilidir.

A.Kronik Uykusuzluk ve İmmünite

İmmünite, adaptif ve doğuştan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Her ikisi de sirkadiyen ritimin en önemli parçası olan uyku ile düzenlenmektedir. Adaptif bağışıklık, organizmanın daha önce maruz kaldığı canlı bir patojene karşı edinilen bağışıklığı ifade etmektedir. Doğuştan gelen bağışıklık ise, maruz kalma saatlerinde yabancı maddeye karşı

gelişen savunma mekanizmaları olarak işlev görmektedir. Bağışıklık hücrelerinin dağılımı sirkadiyen ritim ile ilişkilidir. Uyku; doğal öldürücü hücrelerin gece boyunca daha da artmasıyla doğal bağışıklığın düzenlenmesinde rol almaktadır [10]. Kısa uyku süresi ile doğal öldürücü hücrelerde azalma ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerde artma görülmektedir [11]. Yapılan çalışmalarda; kısa uyku süresi ile aşıya karşı immün yanıtın azaldığı ve pnömoni, herpes zoster (zona), soğuk algınlığı gibi enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı gösterilmiştir [13-17].

B.Kronik Uykusuzluğun Sempatik ve Endokrin Sistem Üzerindeki Etkileri

Uyku, sempatik ve endokrin sistem üzerine etkili olmaktadır. Uyku kaybının kardiyovasküler hastalık ve obeziteye yol açmasındaki temel mekanizma olarak gösterilen proinflatuar durum, uykunun bu sistemler üzerine olan etkisiyle açıklanmaktadır. Uykuya dalmada zorluk çeken bireyler, bu semptomları olmayanlara göre belirgin bir şekilde artmış kardiyovasküler mortalite riskine sahip olduğu belirtilmektedir [28]. Bu ilişkinin altında yatan mekanizma kronik uykusuzluğun görüldüğü bireylerde artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi ile buna bağlı olarak gelişen vasküler endotel disfonksiyonu olarak belirtilmiştir [19,20-22]. Kısmi uyku yoksunluğu artan sempatik sinir sistemi aktivitesi ile ilişkilidir. Bir gece için 3 saatlik uyku kaybının sempatik sinir sistemi üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sadece uyku sırasında norepinefrin ve epinefrin düzeylerini arttırdığını gözlemlenmiştir [23]. Artan epinefrin ve norepinefrin, vazokonstriktif etkileri ile kan basıncını artırarak bireyleri hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklara yatkın hale getirmektedir. Farelerde 5 ay boyunca devam eden uyku bozukluğunun vasküler endotelial disfonksiyona ve artmış kan basıncı değişikliklerine neden olduğu belirtilmiştir [24].

Kronik uykusuzluk yaşayan bireylerin, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek kortikotropin ve kortizol seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır [25]. Kortikotropin ve kortizol ise organizmada meydana getirdiği metabolik bozukluklarla vazokonstriktördür. Bireyleri hipertansiyona ve kalp damar hastalıklarına yatkın hale getirmektedir.

Çalışmalar uykunun, iştah ve glikoz metabolizması üzerine olan etkisinin önemi de vurgulamaktadır [26,27,28]. Sağlıklı bireylerde uyku süresinin kısalmasının iştahı arttırdığı, glikoz toleransını ve insülin duyarlılığını azalttığı, kortizol seviyelerini ve sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir [29-32]. Özellikle derin uyku süresinin azalması, toplam uyku süresi aynı kalsa bile, insülin duyarlılığının ve glikoz toleransının azalmasına neden olmaktadır [33]. Rao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada beş gece sağlıklı uykuya sahip bireylerle, beş gece kısmi uyku yoksunluğuna [yataкта 4 saat] sahip bireyler karşılaştırılmıştır. Kısmi uyku yoksunluğuna sahip grupta azalmış insülin duyarlılığı, artmış kortizol, katekolamin seviyeleri gibi her biri artmış stres göstergesi olan bulgular saptanmıştır [34]. Kronik uykusuzluğun; artan açlık, bozulmuş glikoz toleransı ve ortaya çıkan diğer metabolik değişiklikler ile obezite, diyabet ve kardiyovasküler risk faktörlerinin artmasına neden olabileceği sonucuna varılmıştır [34].

IV. UYKU SÜRESİ ve KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Uyku süresinin 6 saatten az olması kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkma riskini önemli ölçüde arttırmaktadır

[36]. Hemşireler Sağlık Çalışması'ndan (Nurses' Health Study) elde edilen veriler, kısa uyku süresi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Çalışmaya katılan bireyler yaş, BKİ, sigara, diyabet ve hipertansiyon gibi faktörler yönünden eşleştirilerek 10 yıl boyunca izlenmiştir. 5 saatlik süreye eşit veya daha az uyku süresinin koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [37]. Ancak çalışmalarda uyku kalitesinin tam olarak değerlendirilememesi, değişen uyku süresi kesme değerleri ve değerlendirilen farklı popülasyonları değerlendirmek için soruların heterojen olması gibi nedenler çalışmaların sonuçlarında farklılıklara neden olmaktadır.

V. OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ ve KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Obstrüktif uyku apnesi [OUA] artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili bir uyku bozukluğudur. OUA, uyku sırasında hava akımını azaltan tam veya kısmi üst hava yolu obstrüksiyonu ve bununla ilgili olarak tekrarlayan ataklar şeklinde tanımlanmaktadır. Anatomik olarak dar faringeal hava yolu, OUA'nın temel nedeni olarak görülmektedir. OUA, faringeal duvarların anormal çökmesi, horlama, kuvvetli inspiratuar çaba ve aralıklı hipoksemi [kanın yeterli oksijene sahip olmaması] ile ilişkilidir. Bu yüzden sık sık uyarılma, horlama ve gündüz uykululuk, yorgunluk ve baş ağrısı semptomlarına sebep olmaktadır [38]. Uyku apnesi için potansiyel etiyolojik risk faktörleri ve sonuçları tablo 2'te gösterilmiştir [51]. Yapılan çalışmalarla OUA prevalansının Kafkaslarda, erkeklerde, yaşlılarda [40-70 yaş], postmenopoz dönemindeki kadınlarda, BKİ>35 kg / m² ve boyun çevresi ≥38 cm olan bireylerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir [36-38, 44]. Erkeklerde daha yüksek bir OUA prevalansının nedeni, üst solunum yolunun yapısı ve işlevindeki cinsiyete bağlı anotomik farklılık ile ilişkilendirilmiştir [39,40 ,43 ,44]. Kadınlarda, menopoz sonrası OUA daha sık görülmektedir. Bu durum cinsiyete özgü hormonların uyku sırasında solunumun modüle edilmesinde rol oynayabileceği ile ilişkilendirilmektedir [45].

Obez bireylerde BKİ, OUA için tek bir belirleyici değildir; çünkü OUA yağ miktarından çok vücut yağının merkezi dağılımı ile ilişkilidir [24]. Bununla birlikte, artmış bel çevresi, bel-kalça oranı ve boyun çevresi daha yüksek OUA prevalansı ile ilişkili olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir [46,47]. Özellikle, boyun çevresinin, bel çevresinden bağımsız olarak OUA ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [25]. Cizza ve arkadaşları boyun çevresinin [≥38 cm], obez kadınlarda OUA'yı saptamada bel çevresinden [≥108 cm] daha iyi bir belirleyici olduğu saptamıştır [46]. Yapılan başka bir çalışmada, 40 cm boyun çevresi kesme değerinin, yağın merkezi dağılımını saptamak için daha iyi bir belirleyici olduğu gösterilmiştir [48].

Obstrüktif Uyku Apnesinin şiddetinin tanısı ve değerlendirilmesi ve tedavi seçimine rehberlik etmek için altın standart yöntem polisomnografidir. Bu yöntem gece uykusu sırasında tam [apne] veya kısmi [hipoapne] üst hava yolu tıkanıklığı olaylarının sayısını analiz etmektedir. En az 10 saniye boyunca oronazal hava akımının tamamen durması apneik bir olayı tanımlamaktadır. Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi [AASM, 2012] tarafından önerilen hipopne tanımına göre, hava akışında en az 10 saniye için % 30'luk bir düşüş ve SaO₂'de % 3'lük bir düşüş veya bir uyarılma olayının birlikteliğini gerektirmektedir [42]. Uyku sırasında apne ya da hipopne ataklarının sayısı, polisomnografide OUA için tanı

kriteri olarak 5 ya da 5'e [AHI-5] eşit olan apne-hipopne indeksini [AHI] tanımlamaktadır [Tablo 3].

Tablo 2: Uyku Apnesi için Potansiyel Etiyolojik Risk Faktörleri ve Sonuçları [51]



Tablo 3: Apne veya Hipoapne İndeksine göre OUA Şiddeti [50]

OUA şiddeti	AHI [bir saatte meydana gelen apne ve hipoapne sayısı]
İlımlı	≥5 - <15
Orta	≥15- <30
Şiddetli	≥30

A.Obstrüktif Uyku Apnesi Ve Obezite

Obezite, OUA için en önemli risk faktördür. Prevalansındaki artış, OUA insidansını da etkilemektedir. Hava yolu duvarlarında adipoz dokusunun ektoptik birikimi, hem pasif hem de aktif üst solunum yolu işlevini etkilemektedir ve uyku sırasında üst hava yolu çöküşe yatkın olmaktadır [52]. Bunun yanısıra adipoz dokudan salınan inflamatuvar sitokinlerin de hava yolu duvarı için hasar verici etkisi bu durumu daha da kötüleştirmektedir. Ayrıca son yapılan çalışmalarda, OUA'nın da vücut ağırlığı artışı ve obeziteye neden olabileceği gösterilmiştir [53,54,55]. Ancak OUA'ya sahip bireylerde vücut ağırlığı artışı açıklamak için önerilen mekanizmalar henüz net değildir [56].

Obstrüktif Uyku Apnesi neden olduğu metabolik ve hormonal değişikliklerle obezite gelişimine neden olmaktadır. Bunun yanısıra OUA'nın sebep olduğu gündüz uykululuk ve yorgunluk hali ve bu durumun yarattığı fiziksel olarak inaktif durum, kötü beslenme koşulları ve enerji dengesi metabolizması parametrelerini değiştirebilecek depresyon da dahil olmak üzere duygu değişiklikleri vücut ağırlığı artışı ve obezite gelişimine sebep olmaktadır. OUA; leptin, ghrelin ve oreksin gibi iştah ve enerji ihtiyacını artıran ve obeziteye neden olan hormon değişiklikleri ile ilişkilidir [56].

Wisconsin Uyku Kohortuna göre, % 10'luk bir vücut ağırlığı artışı ile orta-şiddetli OUA gelişme ihtimalinin 6 kat artmıştır ve AHI'da yaş ve başlangıç vücut ağırlığından bağımsız olarak % 32'lik bir artışa neden olmuştur [57]. % 10'luk bir vücut ağırlığı kaybı ise, AHI'da % 26'lık bir düşme ve OUA şiddetinde azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, obezite ve OUA arasında çift yönlü bir ilişki vardır ve her iki durum da kardiyovasküler olay ve mortalite riskinde artışa neden olmaktadır.

B.Obstrüktif Uyku Apnesi ve Sebep Olduğu Hormonal ve Metabolik Değişikliklerin Kardiyovasküler Hastalık Gelişimi Üzerine Etkisi

Obstrüktif Uyku Apnesine sahip bireylerde görülen hipoksik stres ve uyarılar; endotel disfonksiyonuna, hipertansiyona, artmış arteriyel sertliğe ve ateroskleroza neden olan hormonal ve metabolik anormallikleri uyarılmaktadır [58]. OUA; vazoaaktif hormonlar, aldosteron hormonu, hipotalamik hipofiz adrenal [HPA] aksı, insülin benzeri büyüme faktörü-1 [IGF-1], leptin metabolizması üzerine etki etmektedir. OUA, yarattığı bu metabolik ve hormonal değişiklikler ile insülin direnci, tip-2 diyabet, obezite, hipertansiyon ve vasküler hasara neden olarak kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişimine yol açmaktadır.

Vazoaaktif Hormonlar

Obstrüktif Uyku Apnesi yüksek seviyelerde anjiyotensin II [59,60] ve endotelin [61] bulunan vazokonstriktör sistem aktivasyonuna neden olmaktadır. Vazokonstriktör sistem aktivasyonu OUA ile ilişkili hipertansiyon ve vasküler ve renal hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, endotelin tip A reseptör blokörünün [BQ123] kronik uygulamasının aralıklı hipoksinin neden olduğu kan basıncı artışını önlediğini gösterilmiştir [61]. Bu durum OUA'ya sahip bireylerde hipertansif sürece bağlı vasküler hasarın gelişiminden Endotelin-1'in sorumlu olduğunun bir kanıtıdır. OUA'lı farelerde hipoksiye yanıt olarak renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu da kan basıncı artışına neden olmaktadır. Ancak anjiyotensin reseptör blokörünün uygulanması, farelerde kan basıncının yükselmesini engellemediği gösterilmiştir [62].

Aldosteron

Hiperaldosteronizm, OUA ile ilişkili hipertansiyon için önemli bir nedendir. Yapılan bir çalışmada hipertansiyonu olan OUA'ya sahip bireylerde aldosteron düzeyinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [58]. Mineralokortikoid reseptör blokajının OUA'ya sahip bireylerde hipertansiyonun şiddetini azaltması bu durumun kanıtıdır [63]. Yapılan bir başka çalışmada hipertansiyonu olan hastalarda yüksek oranda OUA olduğu görülmüştür [% 92.3]. Bunların % 37.5'inin ise şiddetli OUA [AHI \geq 30]'ya sahip olduğu saptanmıştır. Şiddetli OUA'ya sahip bireylerde, her ikisi de AHI ile pozitif korelasyon gösteren yüksek plazma aldosteron konsantrasyonu ve idrar aldosteron atılımı değerleri gösterilmiştir [65]. Hipertansiyon gelişimine neden olmasının yanı sıra, hiperaldosteronizm OUA şiddetini de arttırmaktadır. Aldosteron, ayaklarda sıvı tutulmasına neden olmaktadır. Uyku sırasında sırtüstü pozisyonda, vücudun alt bölgesinde biriken su kendiliğinden üst bölgeye geçmektedir, peri-yutak bölgesinde biriken bu su üst solunum yollarını daraltarak OUA'nın şiddetlenmesine neden olmaktadır [65].

Hipertansiyonun bir diğer nedeni ise obezitedir. Obez hastalarda aşırı aldosteron üretimi obezite ile ilişkili hipertansiyonun bir nedenidir [66]. Dudenbostel ve arkadaşları hipertansiyonu olan bireylerde plazma aldosteron konsantrasyonu, idrar aldosteron ekskresyonu ve aldosteron:

renin oranının BKİ ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir [66]. Obezitede, aldosteron üretimi renin-anjiyotensin sistem aktivasyonundan bağımsızdır. Bunun nedeni, aldosteron: renin oranı ve 24 saatlik idrar aldosteron ekskresyonunun BKİ ile pozitif ilişkili olması fakat plazma renin aktivitesi BKİ ile ilişkili olmamasıdır. Adipoz doku tarafından üretilen bir aldosteron-uyarıcı faktör bulunmaktadır ve obez hastalarda düşük plazma renin aktivitesi ve yüksek aldosteron seviyeleri bu şekilde açıklanmaktadır [67,68]. Sonuç olarak bu veriler obezite, OUA VE HT arasındaki kısır döngüyü açıklamaktadır.

Hipotalamik Hipofiz Aldestron Ekseni [HPAEkseni]

HPA eksen aktivitesi kortizol üretimini artırarak kan basıncı artışına sebep olmaktadır. 24 saatlik kortizol sekresyonunun değerlendirildiği çalışmaların sonuçları, OUA'da HPA eksen aktivitesinin arttığını göstermektedir [69,70].

IGF-1

Obstrüktif Uyku Apnesi Hipotalamo-hipofiz büyüme hormonu [GH / IGF-1] ekseninde değişikliklere neden olmaktadır [41,47]. Orta ve şiddetli OUA'lı bireylerin, GH / IGF-1 eksenindeki azalmış aktiviteye bağlı olarak daha düşük IGF-1 düzeylerine sahip olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada IGF-1 düzeyleri ile BKİ, bel çevresi, AHI ve uyku süresi arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra, IGF-1 düzeyleri ortalama ve minimum SaO₂ ile pozitif ilişkili bulunmuştur [p = 0.027]. Düşük SaO₂ düzeyleri, düşük IGF-1 seviyelerinin bir göstergesidir. Bu durum, hipokseminin IGF-1 üretimi üzerindeki negatif etkisini göstermektedir [41].

Leptin

Leptin, adipoz doku tarafından üretilen, vücut ağırlığının kontrolünde ve iştah metabolizmasında yer alan bir peptittir [42]. Leptin, besin alımını azaltmakta ve hipotalamik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla bazal enerji harcamalarını arttırmaktadır. Obezitede yüksek leptin seviyeleri hipotalamik seviyede leptin direncinin bir sonucu olarak görülmektedir [42]. OUA'ya sahip olan obez hastalarda leptin düzeyleri ve AHI arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Ancak bu yüksek leptin düzeyi leptin direncinin bir sonucudur [42]. OUA'nın nazal CPAP ile spesifik tedavisinin leptin düzeylerini azalttığı bildirilmiştir. Diğer taraftan, ventilasyon kontrolü bozulmuş, uyku sırasında inspiratuar akım sınırlaması ve leptin eksikliği olan farelerde, intraventriküler leptin uygulamasının üst hava yolu tıkanıklığını hafiflettiğine dair deneysel kanıtlar bulunmaktadır [46]. OUA'daki leptin düzeylerindeki artışlar, üst hava yolu obstrüksiyonunu hafifletmek için bir dengeleme mekanizması olarak da düşünülmektedir.

Obstrüktif Uyku Apnesi, İnsülin Direnci ve Tip 2 DM

Abdominal obezite, OUA ile metabolik bozukluklar arasındaki bağlantı olarak kabul edilmektedir [52,56]. Ancak, yağ dağılımından bağımsız olarak OUA'nın insülin direnci ve metabolik sendroma neden olduğu düşünülmektedir [57,58]. OUA da dahil olmak üzere, uykuda solunum bozukluğunun [SDB], glikoz intoleransı ve insülin direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır [48]. % 90'lık oksihemoglobin doyma seviyesinin altındaki uyku süresinin yüzdesi, glikoz intoleransı ve insülin direncini ile pozitif ilişkili bulunmuştur [48]. Oltmanns ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, hipoksemik uyarılara

yanıt olarak insülin direncinde anlamlı bir artış olduğunu saptamışlardır. [59]. Epidemiyolojik çalışmalar tip 2 diyabet hastalarında yüksek oranda OUA prevalansının olduğunu göstermiştir [48,63]. Altı prospektif çalışmanın meta-analizinde, orta ve şiddetli OUA olan hastaların OUA'sı olmayanlara göre daha fazla tip 2 diyabete sahip olduğu bildirilmiştir [63]. OUA ile metabolik bozukluk arasındaki ilişki; sempatik sinir sisteminin hipoksemiye bağlı aktivasyonu, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı ve büyüme hormonu / insülin benzeri büyüme faktörü eksenindeki değişimler ve proinflatuar durum olarak açıklanmıştır [63].

C.Obstrüktif Uyku Apnesi ve Vasküler Hasar Mekanizması

Obstrüktif Uyku Apnesi ile ilişkili olarak kardiyovasküler hasara sebep olan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, OUA ile ilişkili hipoksik stresin, kan basıncında artış ve yarattığı vasküler hasar ile kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir [64-67]. OUA'daki tekrarlayan hipoksi-reoksijenasyon olayları oksidatif stresi artırmaktadır ve inflamasyonu başlatmaktadır [65]. Bu durum endotel hücre hasarı ve disfonksiyonuna sebep olmaktadır[64]. Aralıklı hipoksi, inflamatuvar sitokinleri kodlamaktan sorumlu birkaç proinflatuar genin transkripsiyonuna yol açan NF-κB'yi artırmaktadır. Özellikle, OUA hastalarında TNF-α aracılı inflamasyonun damar hasarında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [67]. OUA'ya sahip bireylerde, periferik sempatik aktivitenin artışı, renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin ve hipotalamik pitüiter-adrenal [HPA] aksın aktivasyonu gibi olmak üzere birçok hormonal ve metabolik değişiklik meydana gelmektedir. Bu hormonal ve metabolik değişiklikler arteriyel vazokonstriksiyona, insülin duyarlılığının bozulmasına ve vasküler hasara yol açabilecek reaktif oksijen türlerinin üretilmesine neden olmaktadır [1]. Kardiyovasküler hastalıklarda OUA sıklığı aşağıda (Tablo 4) gösterilmiştir.

Tablo 4: Kardiyovasküler Hastalıklarda Obstrüktif Uyku Apnesi Sıklığı [71]

Kardiyovasküler Hastalık	Prevalans [%]
Hipertansiyon	30-83
İskemik Kalp Hastalığı	30-58
İnme	43-91
Kalp Yetmezliği	12-53
[Bozulmuş Sistolik Fonk]	
Kalp Yetmezliği	40
[Korunmuş Sistolik Fonk]	
Hipertrofik Kardiyomyopati	40
Son Dönem Böbrek Hastalığı	40-60

D.Uykuda Solunum Bozukluğu Olan Obez Çocuklarda Arteriyel Sertlik

Uykuda solunum bozukluğu olan çocukların [USB] prevalansı giderek artmaktadır. Çocukların yaklaşık %11'i uykuda solunum bozukluğu yaşamaktadır. Obezite ve USB, arteriyel sertliğin erken bir işareti olmasıyla kardiyovasküler risk faktörleridir. Nabız dalga hızı [PWV], arteriyel sertliğin bir göstergesidir. Santral sistolik kan basıncı [cSBP], periferik kan basıncından daha iyi bir kardiyovasküler sonuç göstergesidir.

Yapılan bir çalışmada kilolu/şişman ve normal kilolu uyku bozukluğu olan çocukların [SDB], horlamayan normal kilolu kontroller ile PWV ve cSBP'si karşılaştırılmıştır. 3-18 yaş

aralığında USB'si olan aşırı kilolu/obez 48 çocuk, normal ağırlıkta USB'si olan 44 çocuk ve normal vücut ağırlığında horlamayan 38 çocuğun polisomnografisi yapılmıştır. Obez USB olan çocukların PWV'si uyanırken 366 [355-380], uykuda 340 [324-357]; normal ağırlıkta USB olan çocukların PWV'si uyanırken 257 [247-267], uykuda 255 [242-269]; normal vücut ağırlığında USB olmayan çocukların PWV'si uyanırken 238 [226-249], uykuda 235 [220-250] olarak saptanmıştır [p=0.002]. Normal kilolu USB'ye sahip grubun kontrollerden daha yüksek PWV'ye sahip olduğu saptanmıştır [p = 0.03]. USB olan fazla kilolu/obez çocuklarda [105 [100-110]; hem normal kilolu USB olan çocuklara [96 [90-102]] hem de horlamayan kontrollere [97 [91-104]] göre daha yüksek cSBP mmHg olduğu saptanmıştır [p <0.05]. Sonuç olarak çocuklarda uykuda solunum bozukluğu ve kısa uyku süresinin önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu saptanmıştır [72].

VI. SONUÇ

Uyku, sirkadiyen ritimin önemli bir parçasıdır. Bu nedenle uyku bozuklukları, sirkadiyen ritmi olumsuz yönde etkileyerek birçok metabolik ve hormonal bozukluklara sebep olmaktadır. Bu hormonal ve metabolik değişiklikler obezite, insülin direnci, diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalıklarının gelişimine yol açmaktadır. Ayrıca bağışıklık sistemi üzerinde de olumsuz etkiye sahiptir. Uyku bozuklukları toplumun büyük bir kısmını etkilemektedir. Kısa uyku süresi ve bozulmuş uyku; bilişsel fonksiyonlarda bozulma, gündüz uykululuk ve yorgunluk hali ve neden olduğu birçok hastalık ile iş gücü kaybına, ülkeye binen mali yükün artmasına neden olmaktadır.

Çalışmalarda 5 saat ve daha kısa uyku süresinin kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturduğu belirtilmektedir. Ancak uyku ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Uyku bozuklukları ve kardiyovasküler hasar mekanizması arasındaki ilişkiyi değerlendiren daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] MS. Khan, R. Aouad, 'The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease,' *Sleep Med Clin.*, 2017.
- [2] RJ. Ozminkowski, S. Wang, JK. Walsh, 'The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. Sleep,' Vol. 30, pp. 263-73, 2007.
- [3] DA. Cohen, W. Wang, JK. Wyatt, 'Uncovering residual effects of chronic sleep loss on human performance,' *Sci Transl Med.*, Vol. 2, pp. 14, 2010.
- [4] S. Banks, DF. Dinges, 'Behavioral and physiological consequences of sleep restriction,' *J Clin Sleep Med.*, Vol. 3, pp. 19-28, 2007.
- [5] JL. Broussard, E. Van Cauter, 'Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity,' *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*, Vol. 23, pp. 353-9, 2016.
- [6] T. Lange, S. Dimitrov, HL. Fehm, 'Shift of monocyte function toward cellular immunity during sleep' *Arch Intern Med.*, Vol. 166, pp. 1695-700, 2006.
- [7] P. Lissoni, F. Rovelli, F. Brivio, 'Circadian secretions of IL-2, IL-12, IL-6 and IL-10 in relation to the light/dark rhythm of the pineal hormone melatonin in healthy humans,' *Nat Immun.*, Vol. 16, pp. 1-5, 1998.
- [8] N. Petrovsky, P. McNair, LC. Harrison, 'Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications,' *Cytokine.*, Vol. 10, pp. 307-12, 1998.
- [9] J. Savard, L. Laroche, S. Simard, 'Chronic insomnia and immune functionin,' *Psychosom Med.*, Vol. 65, pp. 211-21, 2003.
- [10] Z. Kronfol, M. Nair, Q. Zhang 'Circadian immune measures in healthy volunteers: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal

- axis hormones and sympathetic neurotransmitters,' *Psychosom Med.*, Vol. 59, pp. 42-50, 1997.
- [11] MR. Irwin. 'Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective,' *Annu Rev Psychol.*, Vol. 66, pp. 143-72, 2015.
- [12] American Academy of Sleep Medicine. The International classification of sleep disorders, 3rd edition
- [13] S. Cohen, WJ. Doyle, CM. Alper, 'Sleep habits and susceptibility to the common cold,' *Arch Intern Med.*, Vol. 169, pp. 62-7, 2009.
- [14] SR. Patel, A. Malhotra, X. Gao, 'A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women,' *Sleep.*, Vol. 35, pp. 97-101, 2012.
- [15] GE. Miller, S. Cohen, S. Pressman, 'Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: when is the critical period for stress, and how does it get inside the body?,' *Psychosom Med.*, Vol. 66, pp. 215-23, 2004.
- [16] AA. Prather, M. Hall, JM. Fury, 'Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. Sleep,' Vol. 35, pp. 1063-9, 2012.
- [17] SD. Pressman, S. Cohen, GE. Miller, 'Loneliness, social network size, and immune response to influenza vaccination in college freshmen,' *Health Psychol.*, Vol. 24, pp. 297-306, 2005.
- [18] Y. Li, X. Zhang, JW. Winkelman, 'Association between insomnia symptoms and mortality: a prospective study of U.S. men,' *Circulation.*, Vol. 129, pp. 737-46, 2014.
- [19] A. Carreras, SX. Zhang, E. Peris, 'Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice,' *Sleep.* Vol. 37, pp. 1817-24, 2014.
- [20] AN. Vgontzas, EO. Bixler, HM. Lin, 'Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications,' *J Clin Endocrinol Metab.*, Vol. 86, pp. 3787-94, 2001.
- [21] A. Rodenbeck, G. Huether, E. Ru'ther, 'Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia,' *Neurosci Lett.*, Vol. 324, pp. 159-63, 2002.
- [22] AN. Vgontzas, C. Tsigos, EO. Bixler, 'Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study,' *J Psychosom Res.*, Vol. 45, pp. 21-31, 1998.
- [23] M. Irwin, J. Thompson, C. Miller, 'Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications,' *J Clin Endocrinol Metab.*, Vol. 84, pp. 1979-85, 1999.
- [24] A. Carreras, SX. Zhang, E. Peris, 'Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice,' *Sleep.*, Vol. 37, pp. 1817-24, 2014.
- [25] AN. Vgontzas, EO. Bixler, HM. Lin, 'Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications,' *J Clin Endocrinol Metab.*, Vol. 86, pp. 3787-94, 2001.
- [26] AC. Reynolds, J. Dorrian, PY. Liu, HPA. Van Dongen, GA. Wittert, LJ. Harmer, S. Banks, 'Impact of fivenights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men,' *Plosone.*, Vol. 7, pp. 412-18, July. 2012.
- [27] MP. St-Onge, M. O'Keeffe, AL. Roberts, A. RoyChoudhury, B. Laferrere, 'Short sleep duration, glucose, dysregulation and hormonal regulation of appetite in men and women,' *Sleep.*, Vol. 35, pp. 1503-10, 2012.
- [28] CN. Hart, MA. Carskadon, KE. Demos, EV. Reen, KM. Sharkey, HA. Raynor, et al., 'Acute changes in sleep duration on eating behaviors and appetite-regulating hormones in overweight/obese adults,' *Behav Sleep Med.*, Vol. 13, pp. 424-36, 2015.
- [29] K. Spiegel, R. Leproult, E. Van Cauter, 'Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function,' *Lancet.*, Vol. 354, pp. 1435-9, 1999.
- [30] R. Leproult, G. Copinschi, O. Buxton, 'Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening,' *Sleep.*, Vol. 20, pp. 865-70, 1997.
- [31] KA. Stamatakis, NM. Punjabi, 'Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects,' *Chest.*, Vol. 137, pp. 95-101, 2010.
- [32] E. Van Cauter, U Holmback, K Knutson, 'Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function,' *Horm Res.*, Vol. 67, pp. 2-9, 2007.
- [33] E. Tasali, R. Leproult, DA. Ehrmann, 'Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans,' *Proc Natl Acad Sci U S A.*, Vol. 105, pp. 1044-9, 2008.
- [34] MN. Rao, TC. Neylan, C. Grunfeld, 'Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance,' *J Clin Endocrinol Metab.*, Vol. 100, pp. 1664-71, 2015.
- [35] E. Van Cauter, U. Holmback, K. Knutson, 'Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function,' *Horm Res.*, Vol. 67, pp. 2-9, 2007.
- [36] T. Chandola, JE. Ferrie, A. Perski, 'The effect of short sleep duration on coronary heart disease risk is greatest among those with sleep disturbance: a prospective study from the Whitehall II cohort,' *Sleep.*, Vol. 33, pp. 739-44, 2010.
- [37] NT. Ayas, DP. White, JE. Manson, 'A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women,' *Arch Intern Med.*, Vol. 163, pp. 205-9, 2003.
- [38] M. Destors, R. Tamisier, L-M. Galerneau, P. Lévy, J-L. Pepin, 'Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome and its cardiometabolic consequences,' *Presse Med.*, Vol. 46, pp. 395-403, 2017.
- [39] CV. Senaratna, JL. Perret, CJ. Lodge, AJ. Lowe, BE. Campbell, MC. Matheson, 'Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review,' *Sleep Med Rev.*, Vol. 34, pp. 70-81, 2017.
- [40] SM. Togeiro, G. Carneiro, FF. Ribeiro Filho, MT. Zanella, R. Santos-Silva, JA. Taddei, 'Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a population-based survey,' *Obesity [Silver Spring].*, Vol. 21, pp. 847-51, 2013.
- [41] PV. Tishler, EK. Larkin, MD. Schluchter, S. Redline, 'Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing,' *JAMA.* Vol. 289, pp. 2230-7, 2003.
- [42] K. Bibbins-Domingo, DC. Grossman, SJ. Curry, KW. Davidson, JW. Epling, 'Screening for obstructive sleep apnea in adults: US preventive services task force recommendation statement,' *JAMA.*, Vol. 317, pp. 407-14, 2017.
- [43] PE. Peppard, T. Young, JH. Barnet, M. Palta, EW. Hagen, KM. Hla. 'Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults,' *Am J Epidemiol.*, Vol. 177, pp. 1006-14, 2013.
- [44] G. Carneiro, RTB. Florio, MT. Zanella, M. Pradella-Hallinan, FF. Ribeiro-Filho, S. Tufik, 'Is mandatory screening for obstructive sleep apnea with polysomnography in all severely obese patients indicated?,' *Sleep Breath.*, Vol. 16, pp. 163-8, 2012.
- [45] T. Lozo, D. Kommenov, MS. Badr, JH. Mateika, 'Sex differences in sleep disordered breathing in adults,' *Respir Physiol Neurobiol.*, 2016.
- [46] G. Cizza, L. de Jonge, P. Piaggi, M. Mattingly, X. Zhao, E. Lucassen, 'Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women,' *Metab Syndr Relat Disord.*, Vol. 12, pp. 231-41, 2014.
- [47] A. Onat, G. Hergenç, H. Yüksel, G. Can, E. Ayhan, Z. Kaya, 'Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference,' *Clin Nutr.*, Vol. 28, pp. 46-51, 2009.
- [48] C. Stabe, ACJ. Vasques, MMO. Lima, MA. Tambascia, JC. Pareja, A. Yamanaka, 'Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study,' *Clin Endocrinol.*, Vol. 78, pp. 874-81, 2013.
- [49] RB. Berry, R. Budhiraja, DJ. Gottlieb, D. Gozal, C. Iber, VK. Kapur, 'Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events,' *J Clin Sleep Med.*, 2012.
- [50] American Academy of Sleep Medicine, 2012.
- [51] S. Javaheri, F. Barbe, F. Campos-Rodriguez, JA. Dempsey, R. Khayat, 'Sleep apnea,' *Journal of the American college of cardiology.*, Vol. 69, pp. 841-59, 2017.
- [52] CF. Ryan, LL. Love, 'Mechanical properties of the velopharynx in obese patients with obstructive sleep apnea,' *Am J Respir Crit Care Med.*, Vol. 154, pp. 806-12, 1996.
- [53] G. Pillar, N. Shehadeh, 'Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or he egg?' *Diabetes Care.*, Vol. 31, pp. 303-9, 2008.
- [54] AS. Gami, SM. Caples, VK. Somers, 'Obesity and obstructive sleep apnea,' *Endocrinology and Metabolism Clinics.*, Vol. 32, pp. 869-894, 2003.
- [55] S. Jehan, AK. Myers, F. Zizi, SR. Pandi-Perumal, G. Jean-Louis, SI. McFarlane, 'Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiologic insights,' *Sleep medicine and disorders: international journal.*, Vol. 2, pp. 52, 2018.
- [56] PE. Peppard, T. Young, M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud , 'Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing,' *JAMA.*, Vol. 284, pp. 3015-21, 2000.

- [57] N. Avguštin, Ž. Rotar, J. Pajek, D. Kovač, J. Osredkar, J. Lindič, 'The predictive value of urinary vascular endothelial growth factor [VEGF] on worsening kidney function in proteinuric chronic kidney disease,' *Clin Nephrol.*, Vol. 88, pp. 10-3, 2017.
- [58] J. Wolf, K. Narkiewicz, Optimizing the management of uncontrolled/resistant hypertension. The importance of sleep apnoea syndrome,' *Curr Vasc Pharmacol.*, 2017.
- [59] KM. Oltmanns, H. Gehring, S. Rudolf, B. Schultes, S. Rook, U. Schweiger, et al., 'Hypoxia causes glucose intolerance in humans,' *Am J Respir Crit Care Med.*, Vol. 169, pp. 1231-7, 2004.
- [60] Z-N. Jin, Y-X. Wei, 'Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the reninangiotensin-aldosterone system,' *J Geriatr Cardiol.*, Vol. 13, pp. 333-43, 2016.
- [61] KJ. Allahdadi, TW. Cherng, H. Pai, AQ. Silva, BR. Walker, LD. Nelin, 'Endothelin type A receptor antagonist normalizes blood pressure in rats exposed to eucapnic intermittent hypoxia,' *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, Vol. 295, pp. 434, 2008.
- [62] DB. Zoccal, LGH. Bonagamba, FRT. Oliveira, J. Antunes-Rodrigues, BH. Machado, 'Increased sympathetic activity in rats submitted to chronic intermittent hypoxia,' *Exp Physiol.*, Vol. 92, pp. 79-85, 2007.
- [63] X. Wang, Y. Bi, Q. Zhang, F. Pan, 'Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies,' *Respirology.*, Vol. 18, pp. 140-6, 2013.
- [64] L. Lavie, 'Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder,' *Sleep Med Rev.*, Vol. 7, pp. 35-51, 2003.
- [65] K. Zouaoui Boudjeltia, A. van Meerhaeghe, S. Doumit, M. Guillaume, P. Cauchie, D. Brohé, 'Sleep apnoea-hypopnoea index is an independent predictor of high-sensitivity c-reactive protein elevation,' *Respiration.*, Vol. 73, pp. 243-6, 2006.
- [66] T. Dudenbostel, L. Ghazi, M. Liu, P. Li, S. Oparil, DA. Calhoun, Body mass index predicts 24-hour urinary aldosterone levels in patients with resistant hypertension, *Hypertens.*, Vol. 68, pp. 995-1003, 2016.
- [67] JF. Garvey, CT. Taylor, WT. McNicholas, 'Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation,' *Eur Respir J.*, Vol. 33, pp. 1195-205, 2009.
- [68] NS. Marshall, KKH. Wong, PY. Liu, SRJ. Cullen, MW. Knudman, RR. Grunstein, 'Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study,' *Sleep.*, Vol. 31, pp. 1079-85, 2008.
- [69] DJ. Gottlieb, G. Yenokyan, AB. Newman, GT. O'Connor, NM. Punjabi, SF. Quan, 'Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study,' *Circulation.*, Vol. 122, pp. 352-60, 2010.
- [70] S. Redline, G. Yenokyan, DJ. Gottlieb, E. Shahar, GT. O'Connor, HE. Resnick, 'Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study,' *Am J Respir Crit Care Med.*, Vol. 182, pp. 269-77, 2010.
- [71] VK. Somers, DP. White, R. Amin, WT. Abraham, F. Costa, A. Clebrás, et al., 'Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing,' *Circulation.*, Vol. 107, pp. 1671-8, 2003.
- [72] LM. Walter, K. Tamanyan, AP. Limavan, SN. Biggs, AJ. Weichard, MJ. Davey, et al., 'Overweight and obese children with sleep disordered breathing have elevated arterial stiffness,' *Sleep Medicine.*, Vol. 48, pp. 187-193, 2018.