

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina 2011/2012

A SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E O SÍNDROME METABÓLICO:

ENTIDADES INSEPARÁVEIS?

Gustavo Gaspar Peixoto Duarte

Orientadora:

Dr.^a Daniela de Carvalho Figueiredo

Co – Orientador:

Dr. Jorge Manuel Roque Neves dos Santos

Artigo de Revisão Bibliográfica

A SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E O SÍNDROME METABÓLICO:

ENTIDADES INSEPARÁVEIS?

Gustavo Gaspar Peixoto Duarte¹

¹ Aluno do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina
Endereço: Rua Duarte Barbosa, 58 r/c esquerdo, 4150-282, Porto.
E-mail: gustavogpduarte@gmail.com
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 2, 4099-003 Porto.

Resumo

O Síndrome Metabólico é uma entidade clínica constituída pela coocorrência de obesidade, resistência insulínica, hipertensão e dislipidemia, e está associada a um aumento de morbo-mortalidade de origem cardiovascular. A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono é uma entidade sub-diagnosticada, cada vez mais prevalente e está intimamente relacionada com o Síndrome Metabólico. A sua associação é denominada de Síndrome Z.

Os objetivos deste trabalho são rever a relação existente entre a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e o Síndrome Metabólico, a sua contribuição para o aumento do risco cardiovascular e a relação destas com o tecido adiposo visceral.

Esta associação não existe só pelo elemento comum - obesidade – mas também devida à semelhança dos mecanismos fisiopatológicos e disfunções metabólicas que ambas desencadeiam. Apesar da maior incidência da obesidade/gordura visceral nas alterações metabólicas, já existe evidência de que a Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono é fator de risco independente para o desenvolvimento dos componentes do Síndrome Metabólico e outras doenças cardiovasculares. A hipoxia intermitente, a privação e fragmentação do sono derivadas dos episódios apneicos, bem como a ativação do Sistema Nervoso Simpático são responsáveis por uma inflamação sustentada, disfunção endotelial e stress oxidativo que levarão a alterações metabólicas similares às do Síndrome Metabólico. A relação destas entidades com o adipócito visceral merece especial destaque na evolução e progressão das consequências metabólicas.

Parece haver sinergismos na relação entre estas duas entidades, no que toca ao aumento do risco cardiovascular, principalmente à medida que a gravidade destas aumenta.

Concluiu-se que para estudar a relação causal entre estas síndromes são necessários mais estudos longitudinais e controlados. No entanto, a evidência crescente é de uma maior implicação da Síndrome de Apneia do Sono no desenvolvimento das alterações metabólicas, apesar do papel do tecido gordo visceral continuar a ser o mais determinante no seu desenvolvimento.

Palavras-chave: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; Síndrome Metabólico; Síndrome Z; risco cardiovascular; fisiopatologia.

Abstract

The Metabolic Syndrome is a clinical entity made of the clustering of obesity, insulin resistance, hypertension and dislipidemia and is associated to an increase in the morbid-mortality of cardiovascular origin. The Obstructive Sleep Apnea Syndrome is a sub diagnosed entity, it's becoming increasingly prevalent and is related to the Metabolic Syndrome. Their association is known as the Z Syndrome.

The main objectives of this work are making a review on both entities, focusing their relation with the visceral adipose tissue and altogether contribution to the increase of the cardiovascular risk.

This association is not only established by the common factor – obesity – but also by the similarity between the physiopathology and metabolic dysfunction that both present. Even though obesity/visceral fat is the main culprit in this dysfunction, there's already evidence that the Obstructive Sleep Apnea Syndrome is an independent risk factor for the components of the Metabolic Syndrome and cardiovascular diseases. Intermittent hypoxia, sleep privation and fragmentation apnea dependent, as well as Sympathetic Nervous System activation are responsible for a state of sustained inflammation, endothelial dysfunction and oxidative stress, in which the metabolic alterations will be very similar to the ones found in the Metabolic Syndrome. The relation of the two entities with the visceral fat deserves special attention on the evolution of the metabolic consequences.

It looks that must be a synergist action, between the two syndromes, towards an increase in the cardiovascular risk, especially with the worsening of both.

There is a need for more longitudinal and controlled studies to correctly access the causal relation between the two entities. There is increasing evidence on the role of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the metabolic alterations. However the role of the visceral adipocyte remains to be the most important in their development.

Key-Words: Obstructive Sleep Apnea; Metabolic Syndrome; Z Syndrome; cardiovascular risk; physiopathology.

Índice

Resumo	1
Abstract	2
Revisão	
Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.....	4
Síndrome Metabólico	7
Síndrome Z.....	12
Hipertensão – SAOS / MetS.....	15
Inflamação – SAOS / MetS.....	17
Metabolismo da glicose/ resistência à insulina/ diabetes tipo 2- SAOS/ MetS.....	20
Conclusões	25
Bibliografia	28

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é um distúrbio respiratório do sono que se caracteriza por episódios recorrentes de obstrução total e/ou parcial (> 10 seg) da via aérea superior durante o sono, os quais levam a hipoxemia intermitente, hipercapnia transitória e despertares frequentes, associados a sinais e/ou sintomas clínicos (1). Pode ser classificada em leve, moderada e grave sendo, para tal, utilizado o Índice de apneias/hipoapneias (AHI): SAOS leve: <5 AHI <15 , moderada: $15 < \text{AHI} < 30$ e grave: AHI >30 . É também uma doença multifatorial que afeta diversos órgãos e sistemas, em especial o aparelho cardiovascular (2).

Afeta 2-4% da população mundial, mas apenas 10% destes procuram aconselhamento médico (3,4). A população de risco são homens de meia idade (prevalência 2:1), com excesso de peso (3), sendo que 70% dos doentes com SAOS são obesos e 40% dos obesos têm SAOS (5). Todavia a SAOS pode acometer os dois sexos em qualquer idade e com diferentes valores de IMC(1).

Pacientes com SAOS moderada que ganham 10% do seu peso aumentam em 6 vezes o risco de progredir para SAOS grave. Da mesma maneira, um decréscimo equivalente no peso pode resultar em 20% de melhora da SAOS (6). Os sintomas mais comuns são o ronco, as pausas respiratórias durante o sono, a sonolência diurna e as cefaleias matinais. A função cognitiva pode ficar prejudicada em campos como a memória, atenção e concentração, sendo frequentemente notório o pior desempenho profissional. Irritabilidade, depressão e ansiedade são alterações de humor que podem ser encontradas (6). Existe ainda um risco acrescido de acidentes domésticos e profissionais (2),(3),(4),(5) bem como de viação, com um padrão de despiste muito sugestivo.(7),(8),(9).

Os fatores de risco são a obesidade (central/visceral; refletida pelo índice de massa corporal (IMC), a circunferência do pescoço e perímetro abdominal (PA) (6, 7), anormalidades craniofaciais (hipoplasia maxilomandibular), aumento do tecido mole/adiposo e do tecido linfóide da faringe e/ou anatomia das vias aéreas superiores, obstrução nasal, anormalidades endócrinas (hipotireoidismo; acromegalia), consumo de tabaco, consumo de álcool, menopausa e hereditariedade (1),(13). Estima-se que 60% dos casos da SAOS sejam dependentes de fatores ambientais e 40% de fatores genéticos (com interação ambiental), principalmente aqueles relacionados a um aumento de loci do MHC, nomeadamente HLA-A (6) A SAOS é um conhecido fator de risco independente para hipertensão arterial sistêmica (HTA), hipertensão

pulmonar, acidente vascular cerebral (AVC), enfarte agudo do miocárdio (EAM), arritmias cardíacas, cor *pulmonale*, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e até morte súbita (14). Um AIH > 11 foi identificado também como fator de risco independente de ocorrência de doença cardiovascular, condicionando um aumento de 40% no risco (14).

Esta síndrome está intimamente relacionada com a disfunção do metabolismo da glicose com posterior resistência à insulina, disfunção endotelial, com um estado de inflamação sistêmica e perda de qualidade de vida geral (7).

O Gold Standard para o diagnóstico desta síndrome é o estudo polissonográfico de noite completa, com informações relativas ao grau de severidade da doença e posterior resposta ao tratamento (nível de evidência I) (1). É composta por eletroencefalograma, documentação de movimentos oculares, tônus muscular e esforço respiratório, bem como fluxo de ar e saturações de O₂. (1) Quando a suspeita clínica é alta, registos simplificados domiciliares podem ser uma alternativa, principalmente em casos em que a locomoção à clínica de sono é difícil (8).

Quadro 1. Apneia do sono obstrutiva do adulto
Critérios (A + B + D) ou (C + D)
A) No mínimo 1 queixa: <ul style="list-style-type: none">• Episódios de sono não intencionais durante a vigília, SDE, sono não reparador, fadiga ou insónia;• Acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia• Companheiro relatar ronco alto e/ou pausas respiratórias no sono
B) Polissonografia (PSG): 5 ou mais eventos respiratórios detetáveis (apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados a esforço respiratório)/hora de sono. Evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento;
C) PSG: 15 ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados a esforço respiratório)/ hora de sono. Evidência de esforço respiratório durante todo/parte de cada evento
D) O distúrbio não pode ser melhor explicado por outro distúrbio do sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou outras substâncias.

O tratamento desta doença pode ser médico, cirúrgico ou por alteração do estilo de vida. O principal tratamento usado é o CPAP, que é um aparelho gerador de um fluxo

contínuo de ar (40-60 L/min), de pressão positiva, por meio de um tubo flexível para uma máscara nasal que vai aderir firmemente à face do indivíduo. Este tratamento melhora a qualidade de vida e sintomatologia, com diminuição dos despertares noturnos, elevação da PaO₂ noturna, diminuição da fadiga, da sonolência diurna e melhoria da função cognitiva (9),(10). Esta melhoria é particularmente notória no primeiro mês de uso de CPAP(10). Existe forte evidência de diminuição da morbo/mortalidade com o uso de CPAP, por comparação de populações semelhantes, com terapêutica e sem(11). Quando não há adesão ao tratamento, ou em alguns casos de SAOS ligeira, podem-se utilizar aparelhos de avanço mandibular e de retenção lingual. Os aparelhos de avanço mandibular têm maior adesão e eficácia que os de retenção lingual sendo ambos são menos invasivos e custosos que o CPAP (12). A terapêutica farmacológica mostrou-se ineficaz para o tratamento excetuando em casos de acromegalia/hipotireoidismo. O tratamento com reposição hormonal na mulher em menopausa apresenta resultados discordantes (13),(14). A cirurgia às vias aéreas superiores é menos eficiente que o CPAP mas pode ser útil em pacientes com anormalidades craniofaciais/anatómicas conhecidas (15).

Todavia, em todos os casos de SAOS, existe um tratamento conservador que deve ser recomendado a todos os doentes – higiene do sono, emagrecimento, perda de massa gorda (dieta e exercício físico), retirada de bebidas alcoólicas/hipnóticos/benzodiazepinas. A alteração da posição agravante de apneia é particularmente importante, nomeadamente o decúbito dorsal, estando este associado ao dobro dos episódios apneicos em relação à posição lateral. A alteração do decúbito dorsal é especialmente benéfica em indivíduos mais magros e com apneia principalmente posicional, com sintomatologia moderada (16).

Síndrome Metabólico

Apesar de ainda não haver consenso mundial acerca da definição e elevada controvérsia quanto à sua fisiopatologia, o Síndrome Metabólico (MetS) entende-se como um conjunto de fatores interrelacionados que, quando ocorrem em conjunto, aumentam o risco de doença cardiovascular aterosclerótica e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2). Quando a DM 2 se instala o risco CV sobe rapidamente (17),(18). Os fatores mais implicados nesta condição extremamente comum são a obesidade abdominal (central), hipertensão, dislipidémia (triglicerídeos elevados, apolipoproteína B – decréscimo de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e aumento de lipoproteínas de baixa densidade) e disfunção da homeostasia/metabolismo da glicose (19),(20). Várias comorbidades estão associadas ao MetS como o estado pró-trombótico, pró inflamatório, doença hepática não alcoólica e desordens reprodutoras (hipogonadismo) (18, 21). Também é associada com aumento na excreção de albumina na urina, diminuição da taxa de filtração glomerular e uma elevada prevalência de doença renal crónica, independentemente dos componentes de MetS presentes. Mais recentemente, tem sido observado uma associação entre certos tipos de cancro e o MetS: o cancro do pâncreas (relacionado principalmente à presença de DM 2) (22) e o cancro da mama, principalmente em mulheres pós-menopáusicas com MetS, aumentando o risco com a idade (22).

Aproximadamente 1 em cada 4-5 adultos (dependendo do país) têm MetS. A incidência aumenta com a idade (18, 23), pelo menos até ao fim da 6ª década (pensa-se que o decréscimo na 7ª e 8ª década reflete a morte dos indivíduos mais susceptíveis à mortalidade relacionada à obesidade); estima-se que, nos indivíduos com mais de 50 anos, o MetS afete 40% da população Americana e 30% da Europeia, com incidência crescente a tornar-se semelhante nos países em vias de Desenvolvimento, resultante da “ocidentalização” do seu estilo de vida, social e alimentar (23) (sedentarismo- indivíduos que passam mais de 4 h em atividades como ver televisão ou usar o computador têm 2 vezes mais risco de desenvolver MetS que aqueles que reservam menos de 1h por dia para essas atividades (24)). No entanto, é notória a baixa prevalência em algumas populações asiáticas como na Coreia do Sul (25).

É importante referir a elevada prevalência de MetS em populações específicas, em relação à população geral - hipertensos (59%) (26), pós doença arterial coronária

(DAC) (cerca de 51%) (27) , hipertrigliceridemia (79%) (27), alta ingestão de açúcares, inatividade física, ingestão alcoólica, fumadores ativos, indivíduos com baixos rendimentos e aqueles que habitam em áreas urbanas (18). O impacto da MetS é tão relevante que leva ao aumento do risco de DCV (>2.5 vezes). De EAM (>2,5 vezes) (28) e cinco vezes no risco de DM II (18) .

Os estudos acerca da prevalência de acordo com o género foram discordantes em raças diferentes (25, 29, 30). Na raça caucasiana a prevalência de MetS é menor em mulheres não hispânicas com menos de 65 anos do que em homens da mesma etnia (18), pelo menos até os 65 anos, altura do desaparecimento da proteção estrogénica e início das alterações lipídicas próprias da idade (29). No entanto o risco nunca é tão alto quanto nos homens (31). Ainda, o aumento do PA (obesidade) e baixa HDL predomina nas mulheres enquanto a hipertrigliceridemia, a hiperglicemia plasmática e a HTA são mais comuns nos indivíduos do sexo masculino (32). Este facto não é reproduzível noutros grupos étnicos (32). Existem, mundialmente, ainda mais variações acerca da prevalência nos dois sexos e estas parecem estar relacionadas com os diferentes níveis socioeconómicos, atividade profissional e perspetivas culturais sobre gordura corporal (18).

Além do tipo de população, da idade e do estilo de vida, existem fatores predisponentes a este fenótipo que são principalmente defeitos nos mecanismos mitocondriais de sinalização da insulina e de certos fármacos como os corticoides. Existem genes específicos, como os que traduzem para a 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1, adiponectina, recetor β 3-adrenérgico e recetores canabinóides endógenos que podem predispor ao desenvolvimento de MetS (18).

Existem várias definições de MetS mas aquelas que são universalmente mais aceite são a da organização mundial de saúde (WHO), do Grupo Europeu para o estudo da resistência à insulina (EGIR), da Revisão do Painel III de tratamento do Programa de Educação Nacional Americano para o Colesterol (NCEP:ATP III revisto) e a da Federação Internacional da Diabetes (IDF). As duas últimas são mais recentes e reúnem maior aceitação, focando especialmente a circunferência abdominal, que apesar da variabilidade da sua medição, é fortemente indicativa de obesidade central. As duas primeiras, por outro lado, focam mais a resistência à insulina (RI) (32). Estima-se que a prevalência da doença e o risco para a mesma população é ligeiramente maior se forem usados os critérios da IDF em vez dos do NCEP:ATPIII revisto (18).

Um dos grandes problemas que se coloca nesta ausência de definição única é também a importância que cada um dos fatores relacionados terá no agrupamento para cálculo do risco cardiovascular (9). Apesar disso, foi demonstrado em vários estudos o aumento do risco CV em indivíduos com MetS, independentemente dos critérios utilizados (33) (31, 34). Ainda, e mais recentemente, foi introduzida a variável de etnicidade (IDF) para o cálculo do risco pois, por exemplo, os indivíduos de origem indiana (que são uma grande parte da população mundial) mostraram-se particularmente vulneráveis a anormalidades metabólicas²⁸, com franca maior morbo/mortalidade para valores mais baixos de IMC e PA (35). Tendem a acumular a gordura mais centralmente sem desenvolver obesidade generalizada (35). Todavia, na maior investigação multiétnica internacional envolvendo 52 países, o INTERHEART study, demonstrou que usando tanto a definição da IDF como na da WHO o risco de EAM é 2,5 vezes superior se o indivíduo for portador desta síndrome (28). Neste estudo, à medida que aumentavam o número de fatores de MetS o risco CV subia, o que foi concordante com diversos estudos anteriores (36) (33, 37). Isto está associado com um aumento do processo aterosclerótico subclínico e de DAC. Ainda, foi demonstrado que quando três componentes de MetS estavam presentes o risco de DAC não era maior do que o risco individual de componentes como a presença de DM tipo II e HTA (38, 39). Notavelmente, indivíduos com MetS mas sem DM II têm o mesmo risco de DCV que aqueles com DM II mas sem MetS; e menor do que aqueles com MetS e DM II (37). No entanto, existem outras variáveis tais como a disfunção endotelial, resistência à insulina (RI), tendência pró-trombótica e estado pró-inflamatório que não são tidas em conta para o cálculo do risco. Ora uma grande dose do nosso conhecimento acerca do risco cardiometabólico é facultado por vários marcadores que definem um estado pró-inflamatório como a CRP, GGT, ácido Úrico, apoB, apoE, fibrinogénio e HDL o que faz com que tenhamos de encarar algum risco residual que não é atribuível aos fatores de risco tradicionalmente conhecidos (40), (41).

Tal como a própria definição, a etiologia desta síndrome é incerta. Pensa-se que esta resulta duma forte interação entre fatores genéticos e ambientais, principalmente devido à elevada variação da idade de início da doença e da sua suscetibilidade para indivíduos com risco semelhante (42). Esta discussão acontece porque o elemento principal, que é a base da manifestação da síndrome e é o que faz divergir as principais definições das organizações supramencionadas em dois grupos, continua em discussão. Recentemente, a questão da obesidade como elemento base tem ganho maior atenção, principalmente pelo reconhecimento de que as anormalidades

metabólicas relacionadas com a resistência à insulina são frequentemente encontradas na maioria dos pacientes com obesidade abdominal (43). A prevalência de MetS aumenta dramaticamente com o aumento do IMC (18). A resistência à insulina consiste na incapacidade desta de desempenhar as suas numerosas ações devido a uma secreção deficiente pelas células Beta pancreáticas (44). A atuação da insulina no metabolismo de açúcares, gordura e proteínas é essencial, bem como a sua influência no crescimento e diferenciação tecidual e na função endotelial, mostrando claramente a heterogeneidade do MetS (44). A insulina liga-se à subunidade α do recetor específico dando origem a uma cascata de reações que, por fosforilação, desencadeia complexas reações intracelulares (44). A transfosforilação do recetor de insulina em vários substratos, incluindo o das proteínas 1-4, levam à ativação de vários mecanismos de ação insulínica, no músculo esquelético (IRS-1) e no fígado (IRS-2). Dois dos maiores mecanismos sinalizadores posteriores resultantes da ligação insulina-substrato são o do fosfatidinositol -3 -cinase (P13K) e o da proteína cinase mitogénica (MAPK). O primeiro tem papel metabólico altamente preponderante nas ações da insulina, glicogénio, na síntese proteica e lipídica, vasodilatação e ação anti-inflamatória. Este mecanismo mostrou ser ativador da translocação dos transportadores da glucose (GLUT4), que por sua vez promove a entrada de glucose no músculo e no tecido adiposo. A ativação do segundo mecanismo (MAPK) é associada ao crescimento celular e diferenciação, diminuição da produção de óxido nítrico (NO) e efeito procoagulante (45). A resistência à insulina pode ser provocada por várias condições genéticas e adquiridas, sendo que na maior parte dos casos de MetS esta surge por disfunção da ligação insulina-recetor (44). Esta disfunção, primeiro localmente ao nível do músculo esquelético e do tecido adiposo terá um impacto negativo na hiperinsulinémia compensatória nos tecidos ainda insulino-sensíveis (45) iniciando-se assim um ciclo vicioso.

Todavia, não foi apresentada até agora nenhuma teoria unificadora destes dois elementos (Obesidade e RI). Em termos práticos isso não é necessário se encararmos a resistência à insulina como sendo a base da síndrome e a obesidade central a sua (MetS) manifestação clínica mais prevalente (46). No entanto, a obesidade é também vista como o passo precoce do desenrolar fisiopatológico principalmente devido à secreção de várias substâncias bioativas pelo tecido adiposo visceral. Este atua como órgão endócrino libertando leptina, resistina, TNF alfa, interleucina 6 (IL-6) e angiotensina II que atuam em conjunto para induzir RI, juntamente com o inibidor de activação do plasminogénio (PAI-1) que está presente em vários processos trombogénicos vasculares (47). O seu funcionamento (tecido adiposo) tem forte

relação com a sensibilidade da insulina (18). Os adipócitos da gordura visceral são bio e histologicamente diferentes daqueles do tecido celular subcutâneo, caracterizados por pequenos adipócitos sensíveis à insulina, sem estroma vascular e infiltração celular. Por outro lado a gordura visceral apresenta adipócitos grandes, insulino-resistentes e com uma vasculatura bem desenvolvida e elevada infiltração de células inflamatórias. Portanto, a lipólise da gordura visceral vai levar a uma maior síntese de colesterol VLDL e LDL no fígado, originando algumas mudanças típicas no perfil lipídico (48).

É recomendado que o clínico trate todos os fatores de risco cardiovascular, tendo ou não o indivíduo reunido os critérios necessários para o diagnóstico de MetS (49). No que toca ao tratamento existem várias medidas, principalmente alterações do estilo de vida que devem ser imediatamente encorajadas. Alteração para uma dieta pobre em gorduras saturadas e alta em gorduras insaturadas, elevada ingestão de fibras e carboidratos complexos não refinados e baixa ingestão de sódio combinados com exercício físico moderado a intenso de cerca de 30 min por dia, bem como a cessação tabágica continuam a ser os pilares do tratamento da MetS (18). Devemos aqui elogiar a nossa dieta mediterrânica, que vai de encontro aos objetivos desta dieta terapêutica! De facto, esta mostrou-se eficaz na redução da prevalência da MetS e complicações CV associadas (50). Está também correlacionada com uma vida mais longa (50). Após esta medida, a terapêutica medicamentosa será fornecida de acordo com os componentes de MetS presentes e respetivas diretrizes individuais.

Síndrome Z

A partir da apresentação anterior conseguimos perceber algumas semelhanças entre estas duas síndromes especialmente nos mecanismos fisiopatológicos que ambas desencadeiam. A questão etiológica aparece ainda pouco clara mas é inegável a relação de semelhança entre os fatores etiológicos. Mais, algumas características clínicas são similares, tais como a obesidade visceral, maior prevalência na pós menopausa e no sexo masculino, idade (ambas têm um caráter crescente atingindo o platô entre os 50-70 anos e depois diminuem (51)), resistência à insulina e DM II, hipertensão arterial, dislipidemia, inflamação sistêmica e disfunção endotelial contribuindo, em conjunto, para um aumento do risco CV. A prevalência do síndrome metabólico (MetS) é 40% maior nos indivíduos com SAOS em comparação com a população geral (52)..

Ian Wilcox, em 1998, foi o primeiro a denominar de Síndrome Z a associação entre SAOS e MetS apesar desta já ter sido referida e descrita na literatura vários anos antes (53).

No entanto, esta definição não é mundialmente aceita visto que muitos autores consideram a SAOS como sendo uma manifestação da MetS (44, 53). Ainda, apesar de haver evidência circunstancial para implicar a SAOS no desenvolvimento/piora da MetS, a relação causal permanece por provar (35). Atualmente tem-se posto a hipótese de, no aparecimento das duas síndromes, haver uma relação de feedforward que faça com que as duas entidades se agravem e se influenciem mutuamente. Nesse raciocínio a SAOS, devido à hipoxemia noturna repetida e a ativação simpática poderiam promover o desenvolvimento dos componentes do MetS. Num estudo japonês, sujeitos de IMC normal e com SAOS foram comparados com sujeitos sem SAOS, também de IMC normal, agrupados por gordura visceral (medida por TAC). A SAOS foi associada com HTA, dislipidemia, resistência à insulina e glicose rápida, bem como aumento de gordura subcutânea visceral, sugerindo o papel da SAOS na predisposição dos vários tipos de disfunção metabólica e até da MetS, sem presença de adiposidade visceral excessiva (54). Noutro estudo indiano nenhuma destas relações foi demonstrada e o papel da obesidade foi o mais preponderante para as alterações metabólicas (55).

Ainda, Síndrome Z pode ser apenas definido como a ocorrência concomitante de SAOS e de componentes da MetS que, ao interagirem uns com os outros por meio de mecanismos fisiopatológicos complexos e indiferenciados aumentem o risco

cardiovascular (35). Num estudo japonês provou-se que o risco cardiovascular, desta vez medido pelos valores de CPR e velocidade da onda de pulso, era maior em pacientes com SAOS e MetS concomitantes do que só naqueles com SAOS (e maiores nestes últimos que na população geral), com agrupamento por IMC num grupo de homens com idades entre 50-70 anos (56). Para finalizar, outro estudo recente indiano (2010) propõe que a MetS, a SAOS e o Síndrome Z sejam eventos sequenciais. Este estudo, envolvendo 365 indivíduos, mostrou que, para igual IMC, com o aumento sequencial das idades médias nestas três condições, (MetS, SAOS e Síndrome Z, respetivamente) a MetS seria o primeiro evento, seguido da SAOS e consequentemente o Síndrome Z. No entanto, em indivíduos com excesso de peso e obesos não se observaram estas variações sequenciais etárias, sugerindo um papel independente do IMC nas três entidades (35).

É já provado que a obesidade predispõe e agrava a SAOS (57), (58-61). A prevalência de SAOS em obesos é cerca de 2 vezes superior que a população geral e dados recentes sugerem aumento de 6 vezes no risco de crianças e adolescentes com SAOS de desenvolverem MetS (62). Da mesma maneira, crianças obesas têm uma prevalência de SAOS superior à população geral (46% vs. 33%) (63). Ainda, como já referido anteriormente, a perda de peso reduz a severidade e sintomas da SAOS. Existem também estudos que sugerem que a SAOS, por si só, provoque um aumento de peso (64). Por outro lado, na maioria dos estudos recentes envolvendo pacientes obesos com e sem SAOS após cirurgia bariátrica demonstrou que por cada redução de uma unidade no IMC havia uma descida de 2.3 eventos apneicos no AIH (65-68). No entanto, na maior parte das vezes a maioria dos doentes continuaram a ter, pelo menos, SAOS moderada ficando apenas 4% dos doentes completamente curados da SAOS (66). Será que a melhoria clínica da SAOS não se verifica tão abrangentemente devido ao facto da maioria dos pacientes após cirurgia continuarem com excesso de peso (69) ou porque as alterações metabólicas e fisiopatológicas da SAOS e/ou as suas interações com o tecido gordo visceral pré cirurgia ainda mantêm os seus efeitos?

Para excluir a influência da obesidade, que é elemento de viés em muitas investigações neste campo, um estudo com homens não obesos e controlados para a gordura visceral mostrou que a SAOS está associada com hipertensão, dislipidémia e hiperglicemia. Isto sugere que mesmo em indivíduos não obesos com SAOS a MetS pode manifestar-se (54), lançando ainda mais discussão sobre o já turbulento debate etiológico e fisiopatológico. Fica ainda por determinar se a SAOS predispõe a

acumulação preferencial de gordura visceral (70). O tratamento da SAOS com CPAP reduz a gordura visceral (provado com imagens de TAC), mesmo em pacientes sem perda de peso significativa (71). Também foi provado que o CPAP reduz o colesterol total e aumenta o colesterol HDL (72). Outro dado interessante é a melhora do controlo glicémico e da sensibilidade à insulina em pacientes com síndrome Z e DM2 concomitante após tratamento com CPAP (34), (73).

Ainda acerca do tratamento preferencial da SAOS, sabemos que diminui a dessensibilização dos recetores de leptina, que é uma hormona altamente importante no controlo do peso corporal por estimulação do apetite e despendimento de energia, e está elevada em obesos e naqueles com SAOS (a elevação da hormona neste grupo é maior do que seria se fosse só pela obesidade) (64, 70). Esta potente molécula atua de várias maneiras na SAOS, influenciando não só o metabolismo e a obesidade mas também a ventilação (74), por um mecanismo descrito mais á frente. Então, e como já referido, a SAOS não ocorre só devido a anormalidades da via respiratória/faciais ou por deposição de gordura ectópica.

A adiponectina, associada à melhora do metabolismo lipídico e da glicose, com efeitos antidiabéticos e antiaterogénicos, está diminuída nos pacientes com SAOS, nos obesos e nos diabéticos aumentando em todos com o tratamento com CPAP (75, 76). É mais uma sugestão da eficácia do tratamento da SAOS na redução dos distúrbios metabólicos e na redução do risco CV (76). No entanto, e ao contrário da leptina, que aumenta proporcionalmente com a gravidade da SAOS, a adiponectina não depende apenas da severidade da obesidade e/ou da SAOS. O seu nível sérico é provavelmente regulado por vários mecanismos como a idade, as desordens no metabolismo lipídico e está associado também a um aumento da dessaturação da hemoglobina AHI consequente (77).

De seguida serão apresentadas, em separado, as relações da hipertensão, inflamação, metabolismo da glicose e da diabetes tipo 2 nas duas síndromes.

Hipertensão – SAOS / MetS

Existem vários estudos de elevada amostra que demonstram uma associação entre SAOS e o desenvolvimento de HTA, independente de fatores de confusão como o sexo, a idade e a obesidade (8, 78).

Pacientes com SAOS apresentam aumentos cíclicos da pressão arterial associados aos episódios de apneia (79). Estes são derivados dos mecanismos de hipoxia/reoxigenação subjacentes. Com a evolução da doença há um aumento da pressão arterial. Isto é em parte explicado pela descarga simpática concomitante aos ciclos de hipoxia/reoxigenação que provoca um enregelamento arterial e um aumento da resistência e responsividade vascular. Há por isso uma persistência na ativação dos quimiorreceptores vasculares (80), (81) que levará primeiro a um aumento da PA diastólica e sem queda normal dos valores noturnos. Estes pacientes são descritos como non-dippers, ao contrário dos indivíduos normais – dippers, por baixarem o seu valor de PA durante a noite. Relembra-se que esta não diminuição é acompanhada de uma ativação simpática constante que também não remete com o período de sono. Este tipo de HTA afeta gravemente o cérebro e o coração com pouco efeito renal (82).

É importante referir que o número de eventos apneicos e a duração da hipoxia são maiores no sono REM que no não-REM sendo que, ao contrário do esperado, uma hipoxia sustentada (sem subida da Sat.O2 para valores normais durante episódios apneicos) provoca um efeito mais adaptativo que as hipoxias não sustentadas – estas têm maior capacidade de ativar as cascatas inflamatórias. Este dado também pode ser importante para eventuais vieses relacionados à variabilidade de padrão de hipoxia individual (83).

Outro dado interessante é a proporcionalidade direta existente entre o AIH (gravidade da SAOS) e a HTA (bem como com o AIH e DAC/ICC/AVC), sendo que 40% dos hipertensos têm SAOS; daqueles com HTA refratária 70% têm SAOS (79). A Associação Europeia de Cardiologia/Hipertensão considerou a SAOS como causa não incomum identificável de HTA resistente e esta (SAOS) foi correlacionada com elevação preponderante de aldosterona nestes doentes refratários. Não houve associação significativa entre SAOS e elevação da aldosterona em pacientes com HTA não refratária, sugerindo uma interação adicional do hiperaldosteronismo na HTA resistente com as complicações da SAOS (promove o edema das vias aéreas superiores devido à retenção de sal e fluidos) ou a própria SAOS ser responsável pela

estimulação da libertação de aldosterona. Ainda, seria possível uma reação bidirecional entre as duas entidades (84).

É de recordar que o tratamento com CPAP diminuiu a PA na maior parte dos estudos científicos (por diminuição da resistência vascular periférica) e reverteu o padrão non-dipper (85, 86), ainda que alguns tenham tido resultados pouco significativos (descida pequena da PA) em parte devido a viés, como é o caso de uma recente meta-análise (87), com participação de pacientes normotensos e/ou com IC instalada e /ou tempo de CPAP insuficiente (< 2 meses).

Existem vários estudos que demonstram uma elevada prevalência de MetS na população hipertensa (88). Em indivíduos com MetS a etiologia da hipertensão e o seu desenvolvimento está ligada à resistência insulínica. A hiperinsulinémia resultante provoca uma elevação da PA pela ativação do SNSimpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), este por sua vez também se relaciona com a RI. A consequência será uma maior retenção de sódio e líquidos contribuindo para a disfunção endotelial e renal por sobrecarga (43, 45). O hiperaldosteronismo, tal como na SAOS refratária, correlaciona-se com a MetS e a HTA (89). Outro dado altamente interessante é o facto dos ácidos gordos mediar uma relativa vasoconstrição por ativação do SN Simpático, mostrado a partir de modelos de roedores (90, 91).

Ao nível dos vasos e do coração a atuação do sistema RAA provoca um aumento de angiotensina II e dos seus efeitos proaterogénicos. A hiperinsulinémia existente nos indivíduos insulino resistentes estimula a cascata da MAPK, supra-referida, que vai promover disfunção vascular e lesão cardíaca, principalmente pela diferenciação celular e subsequente diminuição de produção de NO e efeito procoagulante (45).

Já sabemos da diferença de metabolismo e funcionamento entre a gordura visceral e a subcutânea e o sistema RAA tem uma ação sistémica mais poderosa ao nível da primeira. A angiotensina II atua ao nível dos recetores de angiotensina I inibindo o efeito vasodilatador da insulina e o uptake glicolítico pelo músculo-esquelético inibindo a ação insulínica na fosfotidinositol-3 cinase e da proteína cinase Beta. Isto provocará, mais uma vez, um decréscimo na produção de NO pela célula endotelial, vasoconstrição no músculo liso e a inibição da molécula de transporte GLUT4 no músculo esquelético. A resistência á insulina contribui para a hipertensão pela superactivação dos recetores de angiotensina I resultando em ainda mais vasoconstrição e retenção de líquidos (43, 45). Tal como na SAOS, a HTA costuma ser pior controlada nos indivíduos com MetS do que na população hipertensa geral,

sendo necessários mais/maior dose de fármaco(s) para atingir o goal terapêutico de PA requerido (88); (da mesma maneira serão necessários também mais/maior dose de fármaco (s) para o controle da dislipidemia (88)) .

Inflamação – SAOS / MetS

O aumento do risco cardiovascular nestas duas síndromes não é apenas causado pela hipertensão mas também por um estado de inflamação sistêmica. O processo inflamatório será o mais abordado por opção e nunca em detrimento de processos igualmente preponderantes como a disfunção endotelial, o stress oxidativo e a formação de radicais livres que estão todos interrelacionados.

O processo cíclico de hipoxia intermitente e reoxigenação é responsável, também devido à ativação simpática constante, pela ativação e manutenção das cascatas inflamatórias e stress oxidativo (92) e assemelha-se muito à lesão isquêmica/reperfusão com similares alterações inflamatórias, diminuição do NO (93) e produção de ROS (94). É preciso ter em conta que existe elevação de marcadores inflamatórios apenas com privação do sono, ainda que com valores mais baixos que na SAOS (81). Na síndrome metabólica, como já referido, é a gordura visceral que desenvolve o estado pró-inflamatório crônico através da produção endócrina do adipócito, frequentemente o maior órgão endócrino em obesos. O processo aterosclerótico é “alimentado” pela inflamação e disfunção endotelial e é um dos principais passos para as consequências cardiovasculares, especialmente o EAM e o AVC.

A quantificação do grau inflamatório de um paciente é deduzida a partir dos valores circulantes de certas moléculas pró inflamatórias no sangue tais como a CRP, IL-6, IL-8 e o TNF-alfa. Estas moléculas estão aumentadas, independentemente da obesidade central, nos pacientes com SAOS (95-97) e nos com MetS, sendo que nesta o aumento correlaciona-se com o aumento do tecido gordo (produtor) (98), (99, 100), (101). Com o aumento do número dos componentes individuais de MetS e/ou com a gravidade da SAOS também aumentam as concentrações de CPR (102), (103), TNF-alfa (104) e IL-8 (105), bem como a atividade do inibidor do ativador do plasminogénio tipo I (PAI-1) (106). Por outro lado, a IL-10, potente molécula anti-inflamatória está diminuída nos pacientes com SAOS em relação à população geral, mas esta molécula não foi avaliada em pacientes com MetS (107). Além da inflamação crónica e da

provável participação no processo aterosclerótico, estas moléculas não são inócuas. Pensa-se que terão uma atividade ainda mais abrangente ao nível de outras importantes reações do organismo, nomeadamente na disfunção endotelial.

Além dos monócitos e dos linfócitos (T), com expressão aumentada de moléculas de adesão nos pacientes com SAOS (107), (108), (109-111), as células endoteliais e o tecido gordo são os principais responsáveis pela produção das várias moléculas supra-citadas e conseqüente manutenção do estado proinflamatório, principalmente em indivíduos com elevada gordura visceral.

Pós apneia, o TNF α aumenta imediatamente após o valor da Sat. O₂ atingir 85% (46). Ainda, esta molécula correlaciona-se com RI e é altamente preditiva de diabetes tipo 2 (112), principalmente pelo seu papel no metabolismo lipídico e da glicose. Está ligada ao m RNA dos adipócitos e é expressa mais avidamente em obesos e indivíduos com MetS. O TNF-alfa plasmático está relacionado positivamente com RI e a fasting insulina (HOMA) mas também com o peso corporal, a circunferência abdominal (CA) e os triglicérides, estando negativamente associada ao colesterol HDL (104). Também parece estar relacionada com a sonolência diurna da SAOS, devido á diminuição objetiva da primeira após tratamento com um antagonista do TNF-alfa (etarnecept) numa população com SAOS (113). Noutro estudo, a utilização do etarnecept foi preponderante para a diminuição dos marcadores inflamatórios e aumento da adiponectina mas não teve alterações na sensibilidade insulínica (102). Dados como este demonstram a elevada interligação que se processa entre os componentes dos mecanismos fisiopatológicos presentes nas duas entidades em estudo.

A CRP associa-se com uma CA (103) e um IMC (114, 115) aumentados, RI (116) e hiperglicemia (103). Foi demonstrado que esta molécula correlaciona-se com eventos cardiovasculares futuros, mesmo na ausência de MetS (102).

Moléculas de adesão como a ICAM-1, VCAM-1, E-seletina e mais recentemente a CD11c e a CD15 (monócito) estão aumentadas em pacientes com SAOS e/ou com MetS, controlados para idade, co morbidades vasculares e IMC (81).

Apesar de ambas as entidades contribuírem para a inflamação sistémica, a hipóxia intermitente da SAOS parece poder modificar a produção das citocinas pró-inflamatórias pelo tecido gordo visceral (83). O papel da hipoxia no adipócito, área recente de investigação, é também muito interessante para a discussão neste

trabalho. Dois estudos levados a cabo em modelos animais provaram a ocorrência de hipoxia no tecido adiposo (devido á falta de oxigenação em adipócitos longe dos vasos) de animais obesos (117), (118) e diminuição na produção de adiponectina em condições hipóxicas (118). Estes dados indiciam uma associação entre a ativação inflamatória tanto nos adipócitos quanto nos macrófagos, aumento do stress oxidativo em adipócitos e no Retículo Endoplasmático (ER) e ativação dos genes regulados pela cascata do fator HIF1a. Uma falha presente nestes dois trabalhos é a não mimetização dos padrões hipoxêmicos intermitentes, ficando em questão a validade dos resultados por não adequação real. Nos estudos de ciências básicas que estudam o padrão suprarreferido foi mostrado que o fator de transcrição próinflamatório NF-kB é ativado seletivamente em detrimento do fator de indução de hipóxia 1(HIF-1) em células endoteliais em cultura, levando também à sugestão da presença de uma reação mal adaptativa ao estímulo hipoxêmico na SAOS (119, 120). O fator NF-kB tem influência direta na transcrição de vários genes de moléculas pró-inflamatórias, como o TNF α e a IL-6 (121). O ou os eventos de sinalização iniciais para a ativação deste fator são ainda desconhecidos.

A intervenção seletiva em algumas destas moléculas pró ou anti-inflamatórias poderá ter o potencial terapêutico para modular respostas inflamatórias e como consequência, alterar a progressão da doença.

Metabolismo da glicose/ resistência à insulina/ diabetes tipo 2- SAOS/MetS

A resistência à insulina (RI) é um forte precursor de DM tipo 2 e a MetS também o é (23, 122). Sabe-se igualmente que a MetS não só aumenta o risco, como é forte preditor de DM tipo 2 de novo (20, 21, 123, 124). A capacidade da MetS prever a incidência da DM II também depende dos vários critérios de definição da MetS usados, como apresentado anteriormente. Todavia, estudos recentes demonstraram que a definição de MetS, quer da IDF, quer da do NCEP:ATP III (revisto) preveem a DM II pelo menos tão bem quanto o uso da definição da WHO (125, 126).

Foi demonstrado, em vários estudos elaborados principalmente nos últimos 8 anos, uma forte associação entre a SAOS e a resistência à insulina (RI), intolerância à glicose (GI) e diabetes tipo 2 (DM 2), todas de forma independente da obesidade (127).

Se a SAOS tem uma implicação causal direta no aumento da resistência insulínica não é totalmente claro mas vários mecanismos fisiopatológicos desenvolvidos na SAOS influenciam indiretamente outras alterações patológicas também influenciadas pela RI como a hipertensão, hipertrigliceridémia e gordura visceral (128). Estas perpetuam os distúrbios da MetS e causam, como também já descrito, um aumento do risco cardiovascular. Foi demonstrado que o AIH e a saturação mínima de O₂ são fatores independentes para a RI apesar da obesidade ser o fator mais preponderante (129) em vários estudos com pouca população sendo que foram posteriormente validados com resultados semelhantes pelo SLEEP HEART HEALTH STUDY (79). Foi demonstrado ainda que à medida que o AIH aumentava, piorava a resistência à insulina (130).

Outros dados que sugerem haver uma relação causal entre a SAOS e a diabetes são o facto de existirem doenças caracterizadas por RI e também relacionadas com SAOS – na Síndrome do Ovário Poliquístico (PCOS) níveis elevados de insulina e disfunção na tolerância à glicose são correlacionados com uma incidência maior de SAOS (cerca de 50% das mulheres com PCOS); esta correlação é independente do IMC em mulheres normotolerantes à glicose (131), (132), sendo a SAOS fator determinante major de RI e intolerância à glicose. Igualmente, a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), situação comum a quase todos os RI, é altamente relacionado com a SAOS, tendo os pacientes proporcionalidade direta entre o valor do AHI, o grau de resistência insulínica, o grau de esteatose e (133) elevação das enzimas hepáticas (134).

Outro fator preponderante para esta relação é o facto de que mesmo em pessoas saudáveis a restrição do sono ou fragmentação do sono experimentalmente induzida provocaram uma diminuição à tolerância da glicose (135). Por outro lado, o padrão da hipóxia é muito importante pois o padrão continuado aumenta a sensibilidade à insulina, sendo que o intermitente a diminui (136). Isto tem que ser sempre tido em conta quando se avalia a relação da privação de sono com o metabolismo glicolítico e da insulina. Ainda, indivíduos com privação de sono têm uma odds ratio de dois para o aparecimento da diabetes (137). No entanto, indivíduos normais, habitantes de regiões altas apresentam valores mais baixos de sensibilidade à insulina, resultante da hipoxia de altitude (74).

As apneias do sono são frequentes em crianças diabéticas tipo 1 (138) e nos pacientes adultos já com neuropatia diabética (139, 140) mas isso reflete mais as anormalidades do controlo ventilatório associado à diabetes do que propriamente um efeito direto das apneias obstrutivas na doença (141), (142).

Para terminar, o tratamento com CPAP de indivíduos com SAOS melhora a sensibilidade insulínica em vários estudos (143), especialmente naqueles não-obesos (144). Esta melhoria, com acompanhamento na diminuição dos valores de hemoglobina glicosilada, foi correlacionada com o número de dias de tratamento com CPAP (145). No entanto, outros estudos não demonstraram relação entre a terapêutica ventilatória e melhora do metabolismo da glicose e consequente sensibilidade insulínica em pacientes com DM 2 (145) e sem (146)109. Mas estes estudos foram realizados com tratamento noturno de duração entre 3.6 e 3.9 horas, o que será algo insuficiente.

Num estudo recente levado a cabo pelo SLEEP HEART HEALTH STUDY (2008) numa amostra de 2500 doentes com SAOS, a presença de SAOS foi relacionada com maior probabilidade de disfunção da glucose (IFG) rápida e diminuição da tolerância á glucose (IGT) após ajuste para idade, sexo, raça, IMC e circunferência abdominal (AP) (147). Um facto interessante sobre este estudo é que esta relação foi estabelecida não só em pacientes obesos/excesso de peso mas também em indivíduos sem excesso de peso, fazendo da SAOS uma entidade mais importante na disfunção do metabolismo da glucose em detrimento do papel da gordura visceral e do adipócito.

Por outro lado, na população diabética tipo 2, existem quatro grandes estudos com um total de 900 pacientes que evidenciaram percentagens entre 58% e 86%, de doentes diabéticos tipo 2 com SAOS (148, 149) (150, 151). Porém temos que analisar cuidadosamente o material e os métodos sendo que, principalmente os últimos, permitem tirar conclusões diferentes consoante os valores de cut-off das variáveis. Por exemplo, num estudo dos quatro supra referidos e também naquele com a percentagem mais baixa de incidência de indivíduos com DM tipo 2 (SLEEP HEART HEALTH STUDY), foram participantes vários indivíduos com idade superior a 70 anos, que se sabem ser um elemento de viés devido à mortalidade elevada que acontece na faixa etária abaixo. Ainda, os valores (cut-off) de dessaturação de O₂ foram de 4% neste estudo e de 3% em outros, alterando o número de eventos apneicos/hipoapneicos e alterando os resultados. Ainda, como já referido a restrição de sono em pacientes diabéticos está relacionada com valores mais elevados de hemoglobina glicosilada (152).

De qualquer forma, e estimando o número de diabéticos mundialmente, as percentagens destes doentes com SAOS são muito elevadas. São-no ainda mais se considerarmos que existe um grande espectro de indivíduos que são considerados pré-diabéticos, isto é, apresentam alteração na fasting glucose (Def. IFG) ou disfunção na tolerância/intolerância à glicose em resposta à glucose oral (127). Sabemos ainda que não só a diabetes, mas também a pré diabetes estão associadas a um aumento do risco cardiovascular.

Mas afinal, o que pode fazer relacionar a SAOS com estes estados de disfunção metabólica? Como é que a SAOS se relaciona com este componente do MetS? Os mecanismos fisiopatológicos que promovem essa associação devem ser múltiplos mas, tal com na HTA, devem estar relacionados com a hipoxia/reoxigenação intermitente e a fragmentação do sono, ambas com potencialidade forte de alterar o metabolismo glicolítico através de mecanismos intermediários como ativação do S N Simpático, eixo hipotalâmico-pituitário e cascatas inflamatórias (153). A hipoxia é um estímulo potente para a indução de vários mecanismos dependentes da activação do fator induzido de hipoxia-1- α (HIF1 α), incluindo-se a expressão de enzimas glicolíticas e fatores angiogénicos (154).

A resistência leptínica e o aumento sérico dos seus níveis poderão ser umas das vias pela qual a SAOS desregula o metabolismo glicolítico. Na SAOS, esta não só

sofre influência metabólica, do tecido gordo e do controlo ventilatório como infere alterações nos três (74). A expressão do gene desta molécula é regulada pela hipóxia (155) sendo que indivíduos com SAOS hipercápnicos têm maior resistência leptínica que aqueles não hipercápnicos (156) e resultados semelhantes foram evidenciados na resposta à hipóxia em obesos sem SAOS (157). A privação de sono, mesmo de curta duração, também inibe a produção de leptina (135), surgindo outro mecanismo potencial para o desenvolvimento da obesidade, porém com muito menor base fisiopatológica.

O aumento da leptina livre está associado também a um aumento de descargas simpáticas centrais e periféricas em modelos animais (158-160), mimetizando a fisiopatologia de descargas simpáticas presente na SAOS. Outro dado interessante é o facto de que indivíduos não apneicos e não obesos com HTA, principalmente aqueles com HTA mascarada, HTA do trabalho e HTA fora do trabalho, são caracterizados por hiperleptinémia em relação aos controlos normotensos. Isto leva-nos a encarar a possibilidade da leptina ter a capacidade para acelerar a activação simpática independentemente, tanto na obesidade como na hipertensão. Ainda, Popko et al mostraram que os polimorfismos do receptor da leptina (Arg/Arg e Gln/Arg em comparação com os Gln/Gln) estão correlacionados significativamente com SAOS e obesidade em relação a doentes saudáveis (161), sugerindo a influência destas variações genéticas nas duas entidades.

Vários estudos tentaram relacionar a SAOS com hiperleptinémia mas muitos deles não fizeram ajustes para a obesidade e distribuição da gordura visceral, apresentando a maior parte deles uma ligação mais estreita entre a obesidade e disfunção lipídica com a leptina e conseqüente pouca influência da hipoxia (162), (163). A obesidade e o IMC são mais uma vez apontados como fator de confusão para a relação SAOS e, neste caso, leptina (164). No entanto, outros demonstraram a hipóxia como sendo a principal determinante na associação SAOS- resistência leptínica (165). Quanto ao efeito da CPAP na redução dos valores de leptina os resultados também são controversos mas a maioria dos estudos relaciona o tratamento com uma descida dos valores, especialmente em pacientes não-obesos (162, 163), sugerindo uma interação adipócito –hipoxémia, que podia também ser a cerne deste artigo: MetS- SAOS.

Em resumo, tem havido um interesse crescente e investigação concomitante que sugere uma relação entre a presença e/ou severidade da SAOS e as alterações no

metabolismo da glicose, independentemente do grau de obesidade, apesar da grande contribuição da gordura visceral e do adipócito. Todavia, a maior parte destes estudos são feitos em investigação cruzada sendo desenvolvidas várias associações, mas quase nenhuma relações causais.

Conclusões

A SAOS e a MetS são duas entidades de elevada prevalência e estão, em grande parte, relacionadas com a obesidade e um estilo de vida sedentário que é cada vez mais comum mundialmente.

Estão presentes concomitantemente num grande número de doentes com características epidemiológicas semelhantes. A maioria dos casos são diagnosticados entre os 50 e os 70 anos, principalmente no sexo masculino, sendo que a maior parte destes tem um componente de gordura visceral importante.

Ambas desencadeiam mecanismos fisiopatológicos muito semelhantes que se interrelacionam no organismo e conduzem a um aumento do risco cardiovascular.

A SAOS é fator de risco independente para a HTA, componente essencial da MetS, após retirada de todos os fatores de confusão como o sexo, a idade e a obesidade. Na MetS a etiologia da HTA está ligada à resistência insulínica e à ativação do sistema nervoso simpático e do sistema RAA mediando vasoconstrição. Na SAOS a sua etiologia relaciona-se à ativação do sistema nervoso simpático decorrente dos episódios apneicos. É evidente o *overlapping* dos mecanismos das duas síndromes. A hipóxia funciona também como elemento de ativação das cascatas inflamatórias e da desregulação do metabolismo glicolítico. Por outro lado, a intensidade da resposta do sistema RAA no adipócito visceral é muito maior. Ainda, a HTA dos indivíduos com SAOS ou MetS é de mais difícil controlo em relação à população hipertensa geral.

A manutenção de um estado pró-inflamatório, característica subjacente às duas síndromes, é comprovada por um aumento nas moléculas de adesão/citocinas pró-inflamatórias (ICAM-1, VCAM-1, E-seletina/CRP, TNF- α , IL-8 e IL-6) e por uma diminuição nas moléculas anti-inflamatórias (IL-10; adiponectina). Na MetS, o adipócito apresenta-se como o maior órgão hormonal corporal e principal produtor das moléculas supra-citadas. Na SAOS o principal mecanismo é a hipóxia intermitente que mantém o estado pró-inflamatório, ao mimetizar uma lesão isquemia-reperusão, (juntamente com a diminuição da produção de NO pelo endotélio e aumento de ROS) com uma pequena participação da privação do sono. O aumento das moléculas pró-inflamatórias correlaciona-se com a gravidade da SAOS e com o número e severidade dos componentes da MetS. Tanto a PCR como a TNF- α , duas das moléculas pró-inflamatórias melhor estudadas neste campo, estão relacionadas positivamente com CA, IMC e IR. Os níveis de TNF- α são ainda fortemente preditivos de DM 2 e

correlacionam-se positivamente com a hipertrigliceridemia e com a diminuição do colesterol HDL. Além da contribuição óbvia que terão estes estados inflamatórios e consequente disfunção endotelial e stress oxidativo para o risco cardiovascular, a CRP está relacionada com eventos cardiovasculares futuros, mesmo na ausência de MetS. A hipóxia parece ainda atuar como elemento modificador da produção de citocinas e diminuição da produção de adiponectina pelo adipócito sugerindo uma amplificação, exacerbada na existência concomitante das duas síndromes. Muitas vezes, o risco cardiovascular está subestimado pela não inclusão destas alterações, cujas relações causais com as síndromes são ainda diminutas.

A SAOS está relacionada positivamente com IR, intolerância á glicose e DM 2, independentemente da obesidade. O AIH e a saturação de O₂ são fatores de risco independentes para a IR, apesar da gordura visceral ser o fator de risco mais importante nos maiores estudos. Esta relação também se estabeleceu em indivíduos sem excesso de peso. Ainda doenças caracterizadas por IR como a NASH e a PCOS têm um forte componente de SAOS associado sugerindo uma relação causal entre a última e o metabolismo da glicose. O tratamento com CPAP mostrou aumentar a sensibilidade insulínica e diminuição da hemoglobina glicosilada, principalmente naqueles não obesos sugerindo, mais uma vez, uma interação entre a ação do tecido gordo visceral e as consequências da hipóxia intermitente, ativação do SNSimpático e a fragmentação do sono. O tratamento com CPAP também diminui a leptina circulante, principalmente nos não obesos, provavelmente porque a hipóxia tem influência na transcrição da leptina. O aumento dos níveis séricos desta molécula é fator de risco independente para doença cardiovascular, como consequência da sua interação com o tecido gordo visceral e tendo vindo a afirmar-se como possível elemento de aceleração da ativação simpática e suas consequências decorrentes.

De acordo com a exposição anterior, estas duas entidades podem relacionar-se de diferentes formas. A SAOS continua a poder fazer parte do leque fisiopatológico da MetS. Todavia, as repetidas hipoxias noturnas e a ativação do SNSimpático podem ser responsáveis pela piora dos componentes da MetS ou até pelo seu aparecimento. Apesar desta última hipótese ser a mais difícil de provar, principalmente pela quase ausência de estudos causais, já existe alguma evidência do seu efeito no metabolismo corporal.

Atualmente a hipótese sinérgica em que ambas as entidades se influenciam na progressão das consequências fisiopatológicas parece ser a que reúne mais evidência.

Mais estudos prospectivos, com amostras adequadas e follow-up mais longos, controlo rigoroso da adiposidade e standartização das intervenções terapêuticas serão necessários para melhor abordar esta relação.

Bibliografia

1. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep Apnea and Sleep Disruption in Obese Patients. *Archives of Internal Medicine*. 1994;154(15):1705-11.
2. Melamed S, Oksenberg A. Excessive Daytime Sleepiness and Risk of Occupational Injuries in Non-Shift Daytime Workers. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*. 2002;25(3):315-21.
3. Terán-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The Association between Sleep Apnea and the Risk of Traffic Accidents. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(11):847-51.
4. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile Accidents Involving Patients with Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1988;138(2):337-40.
5. Leger D. The cost of sleep-related accidents: a report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep*. 1994;17(1):84-93.
6. Petruco ACM, Bagnato MdC. Aspectos genéticos da SAOS. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36:13-6.
7. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2004;291(16):2013-6.
8. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36. Epub 2000/04/19.
9. QUAN, #160, F. S, GILLIN, C. J, LITTNER, et al. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Editorials. Darien, IL, ETATS-UNIS: American Academy of Sleep Medicine; 1999. 26 p.
10. SHAHAR E, WHITNEY CW, REDLINE S, LEE ET, NEWMAN AB, JAVIER NIETO F, et al. Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(1):19-25.
11. Kakkar RK, Berry RB. Positive Airway Pressure Treatment for Obstructive Sleep Apnea*. *Chest*. 2007;132(3):1057-72.
12. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep and Breathing*. 2007;11(1):1-22.
13. White DP. The Hormone Replacement Dilemma for the Pulmonologist. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(9):1165-6.
14. Hachul H, Bittencourt LRA, Andersen ML, Haidar MA, Baracat EC, Tufik S. Effects of hormone therapy with estrogen and/or progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2008;103(3):207-12.
15. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):173-8.
16. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(6):1039-49.
17. Betteridge DJ. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *European Heart Journal Supplements*. 2004;6(suppl G):G3-G7.
18. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2008;29(7):777-822.
19. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. Epub 2001/05/23.

20. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiology in review*. 2005;13(6):322-7. Epub 2006/05/20.
21. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28. Epub 2005/04/20.
22. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Annals of Oncology*. 2011;22(12):2687-92.
23. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2004;33(2):351-75, table of contents.
24. Ford ES. Risks for All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Diabetes Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1769-78.
25. Park HS, Kim SM, Lee JS, Lee J, Han JH, Yoon DK, et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome in Korea: Korean National Health and Nutrition Survey 1998–2001. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007;9(1):50-8.
26. BARNES M, HOUSTON D, WORSNOP CJ, NEILL AM, MYKYTYN IJ, KAY A, et al. A Randomized Controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure in Mild Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(6):773-80.
27. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous Platelet Activation and Aggregation During Obstructive Sleep Apnea and Its Response to Therapy With Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Chest*. 1995;108(3):625-30.
28. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction: A Case-Control Study of 26,903 Subjects From 52 Countries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2390-8.
29. Hu G, Lindström J, Jousilahti P, Peltonen M, Sjöberg L, Kaaja R, et al. The Increasing Prevalence of Metabolic Syndrome among Finnish Men and Women over a Decade. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(3):832-6.
30. Lorenzo C, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Haffner SM. The Prevalence of the Metabolic Syndrome Did Not Increase in Mexico City Between 1990–1992 and 1997–1999 Despite More Central Obesity. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2480-5.
31. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-76.
32. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 2011;9(1):48.
33. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2002;288(21):2709-16.
34. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004;71(3):252-9. Epub 2004/05/11.
35. Sharma SK, Sreenivas V. Are metabolic syndrome, obstructive sleep apnoea & syndrome Z sequential?--a hypothesis. *Indian J Med Res*. 2010;131:455-8. Epub 2010/04/27.
36. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DSJ, Haffner SM, et al. Metabolic Syndrome With and Without C-Reactive Protein as a Predictor of Coronary Heart Disease and Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108(4):414-9.
37. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245-50.

38. Nabipour I, Amiri M, Imami SR, Jahfari SM, Shafeiaie E, Nosrati A, et al. The metabolic syndrome and nonfatal ischemic heart disease; a population-based study. *International Journal of Cardiology*. 2007;118(1):48-53.
39. Iribarren C, Go AS, Husson G, Sidney S, Fair JM, Quertermous T, et al. Metabolic Syndrome and Early-Onset Coronary Artery Disease: Is the Whole Greater Than Its Parts? *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(9):1800-7.
40. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels - a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis*. 2002;165:285-92.
41. Onat A, Hergenç G. Low-grade inflammation, and dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins as a major driver of cardiometabolic risk. *Metabolism*. 2011;60(4):499-512.
42. Ordovas J. Genetic links between diabetes mellitus and coronary atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2007;9(3):204-10.
43. Sowers JR, Frohlich ED. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular disease. *The Medical clinics of North America*. 2004;88(1):63-82.
44. Reaven GM. Insulin Resistance, Compensatory Hyperinsulinemia, and Coronary Heart Disease: Syndrome X Revisited. *Comprehensive Physiology*: John Wiley & Sons, Inc.; 2010.
45. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes*. 2004;53(11):2735-40. Epub 2004/10/27.
46. Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, Floridi A, Mazzotta G, Gallai V. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Journal of sleep research*. 2003;12(4):305-11.
47. Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *International Journal of Obesity*. 2008;32:S83-S92.
48. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000;21(6):697-738.
49. Ginsberg HN, MacCallum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr*. 2009;4(2):113-9.
50. Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *Bmj*. 1995;311(7018):1457-60.
51. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427-36. Epub 2003/02/18.
52. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European Heart Journal*. 2004;25(9):735-41.
53. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998;53 Suppl 3:S25-8. Epub 1999/04/08.
54. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest*. 2007;131(5):1387-92. Epub 2007/05/15.
55. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep medicine*. 2007;8(1):12-7. Epub 2006/12/13.

56. Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Usui Y, Asano K, Hirayama Y, et al. Concurrent Presence of Metabolic Syndrome in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Exacerbates the Cardiovascular Risk: A Sleep Clinic Cohort Study. *Hypertens Res.* 2006;29(6):433-41.
57. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered Breathing. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2000;284(23):3015-21.
58. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(3):250-60. Epub 2006/04/26.
59. Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obesity surgery.* 2007;17(1):95-9. Epub 2007/03/16.
60. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(5):669-75. Epub 2001/05/22.
61. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):685-9. Epub 2001/03/20.
62. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(4):401-8. Epub 2007/06/02.
63. Rudnick EF, Walsh JS, Hampton MC, Mitchell RB. Prevalence and ethnicity of sleep-disordered breathing and obesity in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(6):878-82. Epub 2007/11/27.
64. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(1):H234-7. Epub 2000/07/19.
65. Rasheid S, Banasiak M, Gallagher SF, Lipska A, Kaba S, Ventimiglia D, et al. Gastric bypass is an effective treatment for obstructive sleep apnea in patients with clinically significant obesity. *Obesity surgery.* 2003;13(1):58-61. Epub 2003/03/13.
66. Lettieri CJ, Eliasson AH, Greenburg DL. Persistence of obstructive sleep apnea after surgical weight loss. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2008;4(4):333-8. Epub 2008/09/04.
67. Haines KL, Nelson LG, Gonzalez R, Torrella T, Martin T, Kandil A, et al. Objective evidence that bariatric surgery improves obesity-related obstructive sleep apnea. *Surgery.* 2007;141(3):354-8. Epub 2007/03/14.
68. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(9):1048-54. Epub 2005/04/27.
69. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest.* 2010;137(3):711-9. Epub 2010/03/06.
70. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1151-8. Epub 2000/03/17.
71. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in Intra-Abdominal Visceral Fat and Serum Leptin Levels in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Following Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Circulation.* 1999;100(7):706-12.
72. Trenell MI, Ward JA, Yee BJ, Phillips CL, Kemp GJ, Grunstein RR, et al. Influence of constant positive airway pressure therapy on lipid storage, muscle metabolism and insulin action in obese patients with severe obstructive sleep apnoea syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2007;9(5):679-87.

73. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005;165(4):447-52. Epub 2005/03/02.
74. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, Schwartz AR, Smith PL. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol*. 2000;119(2-3):163-70. Epub 2000/03/21.
75. Nakagawa Y, Kishida K, Kihara S, Sonoda M, Hirata A, Yasui A, et al. Nocturnal reduction in circulating adiponectin concentrations related to hypoxic stress in severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(4):E778-84. Epub 2008/01/17.
76. Zhang XL, Yin KS, Li C, Jia EZ, Li YQ, Gao ZF. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum adiponectin level and mean arterial pressure in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(17):1477-81. Epub 2007/10/03.
77. Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*. 2008;47(21):1843-9. Epub 2008/11/05.
78. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000;160(15):2289-95. Epub 2000/08/06.
79. Carneiro G, Fontes FH, Togeiro SMGP. Consequências metabólicas na SAOS não tratada. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36:43-6.
80. Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Autonomic dysregulation as a basis of cardiovascular, endocrine, and inflammatory disturbances associated with obstructive sleep apnea and other conditions of chronic hypoxia, hypercapnia, and acidosis. *Med Hypotheses*. 2004;62(6):852-6. Epub 2004/05/15.
81. Wiernsperger N, Nivoit P, Bouskela E. Obstructive sleep apnea and insulin resistance: a role for microcirculation? *Clinics*. 2006;61(3):253-66.
82. Sharabi Y, Rabin K, Grossman E. Sleep apnea-induced hypertension: mechanisms of vascular changes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3(5):937-40. Epub 2005/09/27.
83. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009;33(5):1195-205. Epub 2009/05/02.
84. Thomopoulos C, Michalopoulou H, Kasiakogias A, Kefala A, Makris T. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea: the sparring partners. *Int J Hypertens*. 2011;2011:947246. Epub 2011/01/29.
85. Tsioufis C, Thomopoulos C, Stefanadis C. Obstructive sleep apnoea and hypertension: a growing clinical challenge. *Hellenic J Cardiol*. 2008;49(5):299-302. Epub 2008/10/14.
86. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Manolis A, Stefanadis C. Managing hypertension in obstructive sleep apnea: the interplay of continuous positive airway pressure, medication and chronotherapy. *J Hypertens*. 2010;28(5):875-82. Epub 2010/01/21.
87. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-23. Epub 2007/06/06.
88. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med*. 1999;245(2):163-74. Epub 1999/03/19.
89. Vogt B, Bochud M, Burnier M. The association of aldosterone with obesity-related hypertension and the metabolic syndrome. *Semin Nephrol*. 2007;27(5):529-37. Epub 2007/09/18.

90. Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension*. 1995;26(1):193-8. Epub 1995/07/01.
91. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*. 2003;52(12):2882-7. Epub 2003/11/25.
92. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2005;142(3):187-97. Epub 2005/02/03.
93. Lattimore J, Wilcox I, Skilton M, Langenfeld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax*. 2006;61(6):491-5.
94. Atkeson A, Jelic S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vascular health and risk management*. 2008;4(6):1327.
95. Patruno V, Aiolfi S, Costantino G, Murgia R, Selmi C, Malliani A, et al. Fixed and autoadjusting continuous positive airway pressure treatments are not similar in reducing cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;131(5):1393-9. Epub 2007/05/15.
96. Hartmann G, Tschop M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschop K, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine*. 2000;12(3):246-52. Epub 2000/03/08.
97. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2004;126(5):1473-9. Epub 2004/11/13.
98. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(2):235-40. Epub 2006/07/29.
99. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(12):2127-31. Epub 2006/12/26.
100. Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(5):433-40. Epub 2006/10/31.
101. Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):279-84. Epub 2007/02/09.
102. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107(3):391-7. Epub 2003/01/29.
103. Gonzalez AS, Guerrero DB, Soto MB, Diaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *European journal of clinical nutrition*. 2006;60(6):802-9. Epub 2006/02/24.
104. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2697-703. Epub 2004/06/08.
105. Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(6):1268-73. Epub 2005/03/26.
106. Mertens I, Verrijken A, Michiels JJ, Van der Planken M, Ruige JB, Van Gaal LF. Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(8):1308-14. Epub 2006/01/04.

107. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1051:340-50. Epub 2005/08/30.
108. Dyugovskaya L, Lavie P, Hirsh M, Lavie L. Activated CD8+ T-lymphocytes in obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2005;25(5):820-8. Epub 2005/05/03.
109. DYUGOVSKAYA L, LAVIE P, LAVIE L. Increased Adhesion Molecules Expression and Production of Reactive Oxygen Species in Leukocytes of Sleep Apnea Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(7):934-9.
110. Dyugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, Lavie L. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(5):544-54. Epub 2007/11/17.
111. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood gamma delta T cells in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(2):242-9. Epub 2003/05/02.
112. Pradhan AD, Manson JAE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001;286(3):327-34.
113. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4409-13. Epub 2004/09/10.
114. Saito I, Yonemasu K, Inami F. Association of body mass index, body fat, and weight gain with inflammation markers among rural residents in Japan. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2003;67(4):323-9. Epub 2003/03/26.
115. Guldiken S, Demir M, Arikan E, Turgut B, Azcan S, Gerenli M, et al. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: Soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Thrombosis research*. 2007;119(1):79-84. Epub 2006/02/16.
116. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S, et al. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism*. 2006;55(9):1232-8. Epub 2006/08/22.
117. Bonsignore M, Zito A. Metabolic effects of the obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk. *Archives of physiology and biochemistry*. 2008;114(4):255-60.
118. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56(4):901-11.
119. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;343(2):591-6. Epub 2006/03/24.
120. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660-7. Epub 2005/10/26.
121. Williams A, Scharf SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation--is NF-kappaB the key? *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2007;11(2):69-76. Epub 2007/03/24.
122. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes care*. 2004;27(10):2444-9.
123. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008;371(9628):1927-35. Epub 2008/05/27.
124. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the national heart, lung, and blood institute//American heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.

125. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3153-9. Epub 2003/10/28.
126. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB, Jr., Wagenknecht LE, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005;112(24):3713-21. Epub 2005/12/14.
127. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2010;24(5):703-15. Epub 2010/11/30.
128. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):207-17. Epub 2008/02/06.
129. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670-6. Epub 2002/03/05.
130. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology*. 2004;160(6):521-30. Epub 2004/09/09.
131. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(4):259-62. Epub 2002/12/28.
132. Blanco Perez JJ, Blanco-Ramos MA, Zamarron Sanz C, Souto Fernandez A, Mato Mato A, Lamela Lopez J. [Acromegaly and sleep apnea]. *Archivos de bronconeumologia*. 2004;40(8):355-9. Epub 2004/07/28. Acromegalia y apnea del sueño.
133. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(3):1044-9. Epub 2008/01/04.
134. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea 2005. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915459>.
135. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354(9188):1435-9. Epub 1999/10/30.
136. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine & growth factor reviews*. 2003;14(5):447-55. Epub 2003/09/02.
137. Boethel CD. Sleep and the endocrine system: new associations to old diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;8(6):502-5. Epub 2002/10/24.
138. Villa MP, Multari G, Montesano M, Pagani J, Cervoni M, Midulla F, et al. Sleep apnoea in children with diabetes mellitus: effect of glycaemic control. *Diabetologia*. 2000;43(6):696-702. Epub 2000/07/25.
139. Mondini S, Guilleminault C. Abnormal breathing patterns during sleep in diabetes. *Ann Neurol*. 1985;17(4):391-5. Epub 1985/04/01.
140. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, Konig HJ, Pentz M, Sailer D, et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1998;11(1):14-9. Epub 1998/05/16.
141. Bottini P, Tantucci C. Sleep apnea syndrome in endocrine diseases. *Respiration*. 2003;70(3):320-7. Epub 2003/08/14.
142. Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordoni M, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2003;22(4):654-60. Epub 2003/10/30.

143. Makino S, Handa H, Suzukawa K, Fujiwara M, Nakamura M, Muraoka S, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clinical endocrinology*. 2006;64(1):12-9.
144. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(2):156-62. Epub 2003/09/27.
145. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007;62(11):969-74. Epub 2007/06/15.
146. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2007;29(4):720-7. Epub 2007/01/26.
147. Seicean S, Kirchner HL, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Resnick H, Sanders M, et al. Sleep-disordered breathing and impaired glucose metabolism in normal-weight and overweight/obese individuals: the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1001-6. Epub 2008/02/13.
148. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1017-9. Epub 2009/03/13.
149. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):507-13. Epub 2009/12/19.
150. Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007;13(4):355-62. Epub 2007/08/03.
151. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26(3):702-9. Epub 2003/03/01.
152. Sanders MH, Givelber R. Sleep disordered breathing may not be an independent risk factor for diabetes, but diabetes may contribute to the occurrence of periodic breathing in sleep. *Sleep medicine*. 2003;4(4):349-50. Epub 2003/11/01.
153. Jun J, Polotsky VY. Metabolic consequences of sleep-disordered breathing. *Journal Vol*. 2009;50:3.
154. Brahim-Horn MC, Pouysségur J. Oxygen, a source of life and stress. *FEBS letters*. 2007;581(19):3582-91.
155. Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem*. 2002;277(37):34601-9. Epub 2002/06/27.
156. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Fat Accumulation, Leptin, and Hypercapnia in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome*. *Chest*. 2005;127(2):543-9.
157. Phipps P, Starritt E, Caterson I, Grunstein R. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*. 2002;57(1):75-6.
158. Thomopoulos C, Papadopoulos DP, Papazachou O, Bratsas A, Massias S, Anastasiadis G, et al. Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects. *Hypertension*. 2009;53(6):965-72.
159. Tümer N, Erdös B, Matheny M, Cudykier I, Scarpace PJ. Leptin antagonist reverses hypertension caused by leptin overexpression, but fails to normalize obesity-related hypertension. *Journal of hypertension*. 2007;25(12):2471.

160. Haynes WG. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Experimental physiology*. 2005;90(5):683-8.
161. Popko K, Gorska E, Wasik M, Stoklosa A, Plywaczewski R, Winiarska M, et al. Frequency of distribution of leptin receptor gene polymorphism in obstructive sleep apnea patients. *Journal of physiology and pharmacology*. 2007;58(5):551-61.
162. Ip MSM, Lam KSL, Ho C, Tsang KWT, Lam W. Serum Leptin and Vascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea*. *Chest*. 2000;118(3):580-6.
163. Schäfer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body Fat Distribution, Serum Leptin, and Cardiovascular Risk Factors in Men With Obstructive Sleep Apnea*. *Chest*. 2002;122(3):829-39.
164. Robinson G, Pepperell J, Segal H, Davies R, Stradling J. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2004;59(9):777-82.
165. Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Sleep Oxygen Desaturation and Circulating Leptin in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome*. *Chest*. 2005;127(3):716-21.