



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIANA FERREIRA DOS SANTOS VALENTE FERNANDES

***SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E
SÍNDROME METABÓLICA - RELAÇÃO ENTRE AS
DUAS ENTIDADES***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRA. CLÁUDIA CHAVES LOUREIRO**

[MARÇO/2013]

Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e Síndrome Metabólica – Relação entre as duas entidades

Mariana Ferreira dos Santos Valente Fernandes¹

Cláudia Catarina Ferreira Chaves Loureiro^{1,2}

1.Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2.Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço de correio electrónico: mariana.valente.fernandes@gmail.com

Índice

	Página
Lista de siglas	1
Resumo	3
Abstract	4
Palavra-Chave	4
Introdução	5
Materiais e métodos	8
Tabelas	9
1. Mecanismos fisiopatológicos básicos inerentes à associação entre Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e Síndrome Metabólica	21
2. Síndrome de Apneia Obstrutiva de Sono e obesidade	25
2.1. Efeitos do tratamento CPAP na obesidade	28
3. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e hipertensão arterial	31
3.1. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e aterosclerose	32
3.2. Efeitos do tratamento CPAP na hipertensão arterial	33
4. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e alteração do metabolismo da glicose	38
4.1. Efeitos do tratamento CPAP na alteração do metabolismo da glicose	40
5. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e dislipidemia	45
5.1. Efeitos do tratamento CPAP na dislipidemia	46
6. Efeitos do tratamento PAP em indivíduos com sobreposição de Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e Síndrome Metabólica	48
Conclusão	52
Agradecimentos	54
Referências bibliográficas	55

Lista de siglas

A-FABP - *Adipocyte-Fatty Acid-Binding Protein*

APAP - *Autotitrating Positive Airway Pressure*

Apo-B - Apolipoproteína B

CPAP - *Continuous Positive Airway Pressure*

DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2

IAH - Índice de Apneia-Hipopneia

HbA1c - Hemoglobina glicada

HDL - *High Density Lipoproteins*

HI - Hipóxia intermitente

HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*

HSD - Hipersonolência diurna

HTA - Hipertensão arterial

IDF - *International Diabetes Foundation*

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL - *Low Density Lipoproteins*

MAPA - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial de 24h

NCEP-ATP III - *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

PA - Pressão arterial

PAD - Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

PAP - *Positive Airway Pressure*

PC - Perímetro da cintura

RI - Resistência à insulina

ROS - *Reactive Oxygen Species*

SAOS - Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SI - Sensibilidade à insulina

SM - Síndrome Metabólica

TG - Triglicerídeos

VLDL - *Very Low Density Lipoproteins*

Resumo

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma doença crônica, caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa da via aérea superior durante o sono, associados a hipóxia intermitente, fragmentação do sono e sintomas de roncopatia e hipersonolência diurna.

A SAOS é um distúrbio respiratório do sono com elevada prevalência e tem vindo a ser associada a diversas patologias. É reconhecida como fator de risco de patologia cardiovascular e evidências recentes revelam uma relação com a Síndrome Metabólica.

A Síndrome Metabólica é caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas e cardiovasculares que incluem obesidade central, dislipidemia aterogénica, hipertensão arterial e intolerância à glicose. Aparentemente, a SAOS ativa vias fisiopatológicas que conduzem a alterações integradas na Síndrome Metabólica. Todavia, a obesidade constitui um fator de confundimento importante no estudo desta associação.

A eficácia do tratamento com *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP), atual tratamento *gold-standard* da SAOS, na modificação dos parâmetros que integram a Síndrome Metabólica e na prevalência desta, permanece por esclarecer de um modo completo.

O presente trabalho visa a revisão bibliográfica, aprofundada e atualizada, da associação entre SAOS e Síndrome Metabólica, bem como do potencial efeito terapêutico do tratamento CPAP nos parâmetros que definem Síndrome Metabólica.

Abstract

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a chronic clinical condition, characterized by recurrent episodes of partial or complete upper airway collapse and obstruction during sleep, associated with intermittent hypoxia, sleep fragmentation and symptoms of disruptive snoring and excessive daytime sleepiness.

OSAS is a highly prevalent disorder and has been associated with multiple conditions. OSAS is regarded as a risk factor for cardiovascular disease and substantial evidence suggests a link between this condition and the Metabolic Syndrome.

The Metabolic Syndrome is a cluster of metabolic and cardiovascular risk factors that include abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, elevated blood pressure and glucose intolerance. Apparently, OSAS activates pathophysiological mechanisms that lead to metabolic dysfunction. However, obesity persists as a main confounding factor in the study of this association.

The efficacy of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), current gold-standard treatment for OSAS, on the modification of the metabolic components of the Metabolic Syndrome and on its prevalence, remains unclear.

The present review aims to summarize the association between OSAS and Metabolic Syndrome, as well as the potential therapeutic effect of CPAP in the metabolic parameters that presently define Metabolic Syndrome.

Palavras-Chave: *Sleep Apnea, Obstructive; Metabolic Syndrome X; Positive Airway Pressure.*

Introdução

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma doença crônica, caracterizada pela ocorrência de episódios recorrentes de colapso e obstrução completa (apneia) ou parcial (hipopneia) da via aérea superior durante o sono, que conduzem a fenômenos de hipóxia intermitente e fragmentação do sono, associados a sintomas de roncopatia e hipersonolência diurna (HSD).¹ Esta patologia constitui uma condição clínica comum, cuja prevalência estimada na população adulta é de 2% no sexo feminino e 4% no sexo masculino, apesar da maioria dos doentes permanecer não diagnosticada.² A sua gravidade pode ser avaliada pelo Índice de Apnea-Hipopneia (IAH), classificando-a em ligeira ($IAH \geq 5$ e < 15 eventos/hora), moderada ($IAH \geq 15$ e < 30 eventos/hora) ou grave ($IAH \geq 30$ eventos/hora).³

Estando fortemente associada a elevada morbidade e mortalidade cardiovascular, é particularmente notória a associação independente entre SAOS e HTA, mas também a associação desta síndrome a doença cardíaca isquêmica, arritmias e acidente vascular cerebral.⁴ Nos últimos anos, tem vindo a ser evidenciada uma forte associação entre SAOS e Síndrome Metabólica (SM), denominada de “Síndrome Z”.⁵

A SM constitui uma constelação de fatores que se associam a um risco aumentado de desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica e de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Os fatores de risco incluem obesidade abdominal, dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridémia e/ou redução dos níveis de colesterol HDL), elevação da pressão arterial (PA) e alterações do metabolismo glucídico (pré-diabetes e Diabetes Mellitus), associados a um estado pró-trombótico e pró-inflamatório.⁶ Uma vez que a SM constitui, em si mesmo, um fator de risco de morbidade e mortalidade

cardiovascular,⁷ a associação entre as duas entidades clínicas poderá potencializar o risco cardiovascular dos doentes com SAOS.⁸

Vários grupos de trabalho têm desenvolvido critérios de diagnóstico de SM, salientando-se os critérios propostos pelo *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), devido à sua ampla utilização.⁹ (Tabela 1) Independentemente do critério de diagnóstico usado, tem-se vindo a constatar, sobretudo nos países mais desenvolvidos, um aumento da prevalência de SM devido, em parte, à obesidade.¹⁰

A prevalência de SM, em indivíduos com SAOS, tem sido estimada entre 60 e 79%, sendo sugerida uma associação positiva entre a gravidade da SAOS e a presença de SM.^{11,12} Apesar da menor prevalência de SAOS no sexo feminino, esta importante associação verifica-se também neste grupo.¹³ Por outro lado, a SAOS é frequentemente não diagnosticada em indivíduos com SM.^{14,15}

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à interação entre SAOS e SM são múltiplos e complexos e incluem hiperativação do sistema nervoso simpático, stress oxidativo, inflamação e disfunção endotelial.¹⁶ Contudo, é de referir que a obesidade constitui um fator de confundimento major na investigação da associação entre SAOS e disfunção metabólica.¹⁷

O colapso da via aérea superior pode ser prevenido pela aplicação de sistemas de fornecimento de pressão positiva (PAP - *Positive Airway Pressure*), nomeadamente o sistema de *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP), o qual constitui o tratamento de eleição para a SAOS moderada a grave, mostrando-se eficaz a reduzir o IAH e a melhorar os sintomas diurnos e a qualidade de vida dos doentes com SAOS.¹⁸ A eficácia do tratamento é influenciada pela adesão e, apesar da definição de adesão ao

tratamento não ser universal, pode ser proposto como sinónimo de boa adesão a utilização do sistema CPAP por mais de 4 horas por noite, em mais de 70% das noites.¹⁹

Apesar do claro benefício do tratamento PAP nestes parâmetros, permanece incerto o impacto deste método de tratamento sobre as alterações metabólicas que integram a SM e sobre a prevalência da síndrome em si, sendo ampla a investigação nesta área.²⁰ Os ensaios clínicos realizados prefiguram um efeito benéfico do tratamento PAP na pressão arterial,²¹⁻²⁹ no metabolismo da glicose,^{27,30-33} no perfil lipídico^{21,27-29,34,35} e na prevalência de SM em indivíduos com SAOS,^{28,29} sobretudo se existir boa adesão ao tratamento,^{22,24,27-29,32,34,35} sendo, todavia, pertinente a realização de estudos complementares. Não se verifica, porém, um impacto positivo do tratamento PAP nos parâmetros de obesidade destes doentes.^{22-25,30,34,36-44}

Assim, o presente trabalho tem por objetivo fazer uma revisão sobre a associação entre SAOS e SM e o potencial efeito terapêutico do tratamento PAP sobre os parâmetros metabólicos que a constituem.

Materiais e métodos

Para a realização do presente trabalho, foi efetuada uma pesquisa na PubMed recorrendo aos termos MeSH “sleep apnea, obstructive” e “metabolic syndrome X”. Foi também realizada uma pesquisa pelos termos “sleep apnea” e “metabolic syndrome”, de forma a incluir artigos recentes, para os quais ainda não tivessem sido atribuídos termos MeSH.

Da pesquisa total de artigos obtidos, foram incluídos artigos publicados entre 2007 e 2013, em revistas com fator de impacto, redigidos em língua Inglesa e Portuguesa e que incluíssem apenas indivíduos adultos. Foram excluídos artigos publicados em revistas sem fator de impacto, ensaios clínicos que incluíssem indivíduos não adultos na população estudada, assim como artigos que após leitura crítica não foram considerados como tendo interesse científico para o presente trabalho. Esta pesquisa foi ainda completada com alguns artigos referenciados nos artigos de base, que foram tidos como pertinentes.

Tabelas

Tabela 1 – Critérios de diagnóstico de Síndrome Metabólica

(Adaptado de *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National, Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation. 2005.⁹⁾)

	IDF (2005)		NCEP-ATP III (2005)	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
1. Obesidade central	Aumento do perímetro da cintura * (Definições específicas para a população em estudo)		Perímetro da cintura ≥ 102 cm	Perímetro da cintura ≥ 88 cm
2. Triglicerídeos	≥ 150 mg/dl **		≥ 150 mg/dl **	
3. HDL	< 40 mg/dl **	< 50 mg/dl **	< 40 mg/dl **	< 50 mg/dl **
4. Pressão arterial	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg **		PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg **	
5. Glicemia em jejum	≥ 100 mg/dl ***		≥ 100 mg/dl ***	
Diagnóstico	Critério 1 + dois dos restantes critérios		Presença de pelo menos 3 destes critérios	

IDF- *International Diabetes Foundation*; NCEP-ATP III- *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*.

* A IDF especifica os valores *cut-off* do perímetro da cintura para as diferentes nacionalidades, de acordo com as melhores estimativas populacionais disponíveis. Para indivíduos Europeus: PC ≥ 94 cm (homens) e ≥ 80 cm (mulheres). Para indivíduos Asiáticos não Japoneses: PC ≥ 90 cm (homens) e ≥ 80 cm (mulheres). Para indivíduos Japoneses: PC ≥ 85 cm (homens) e ≥ 90 cm (mulheres).

** Ou sob tratamento farmacológico para esta situação.

*** Ou Diabetes Mellitus tipo 2 previamente diagnosticada.

Tabela 2 - Estudos epidemiológicos e clínicos dedicados ao estudo da SAOS e da Síndrome Metabólica

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Idade média (Anos)	IMC médio (kg/m ²)	PC (cm)	Resultados
Parish <i>et al.</i>¹¹	Retrospectivo	n = 228 135 H 93M Sem SAOS ou com IAH ≥ 5	63,2	32,2	(Não específica)	A prevalência de SM é mais elevada em indivíduos com SAOS (60%), do que em indivíduos sem SAOS (40%), constatando-se uma associação positiva com a gravidade da SAOS.
Agrawal <i>et al.</i>¹²	Retrospectivo	n = 227 178 H 49 M Sem SAOS ou com IAH > 5	44	30,6	(Não específica)	A prevalência de SM é mais elevada em indivíduos com SAOS (79%), do que em indivíduos sem SAOS (48%), constatando-se uma associação positiva com a gravidade da SAOS.
Theorell-Haglöw <i>et al.</i>¹³	Prospetivo Randomizado	400 M Sem SAOS ou com IAH ≥ 5	50,1	26,7	≥ 88 em 48,3% da amostra	A prevalência de SM é elevada em mulheres com SAOS e relaciona-se com a gravidade desta
Drager <i>et al.</i>¹⁴	Prospetivo Não randomizado	n = 81 56 H 25 M Sem SAOS ou SAOS moderada a grave (IAH ≥ 15)	46	31,2	Média 103,45	Elevada prevalência de SAOS em indivíduos recém diagnosticados com SM. A associação de SAOS e SM apresenta efeitos aditivos no desenvolvimento de aterosclerose precoce.
Drager <i>et al.</i>¹⁵	Prospetivo Não randomizado	n = 152 95 H 75 M Sem SAOS ou IAH > 5	48	32,3	(Não específica)	Elevada prevalência de SAOS em indivíduos recém diagnosticados com SM. A SAOS pode contribuir para desregulação metabólica e inflamação sistêmica em indivíduos com SM, independentemente da presença de HSD.
Lam <i>et al.</i>⁵⁹	Prospetivo Não randomizado	124 H Sem SAOS ou IAH ≥ 5	44,5	27	Média 93,8	Os níveis de A-FABP encontram-se aumentados nos indivíduos com SAOS, verificando-se uma correlação com a gravidade desta, independentemente da presença de

						obesidade.
Peppard <i>et al.</i>⁶⁴	Populacional (Winsconsin Sleep Cohort Study)	n = 709 55% H 45% M IAH 4 ± 10	46	29	(Não específica)	Os distúrbios respiratórios do sono associam-se à presença de HTA, independentemente da presença de fatores de confundimento.
Drager <i>et al.</i>⁶⁹	Prospetivo Não randomizado	n = 94 73 H 21 M Sem SAOS ou SAOS moderada a grave (IAH > 15)	45,5	30	Média 99,6	A associação de SAOS e HTA apresenta efeitos aditivos no desenvolvimento de aterosclerose precoce.
Punjabi <i>et al.</i>⁷⁴	Populacional (Sleep Heart Health Study)	n = 2656 45,7% H 54,3% M Sem SAOS ou IAH > 5	68	27,4	99	Os distúrbios respiratórios do sono associam-se de forma independente a intolerância à glicose e RI, podendo conduzir ao desenvolvimento de DM2.

H - Homens; M - Mulheres

Tabela 3 - Ensaio clínico que avaliam os efeitos do tratamento CPAP em alterações que constituem mecanismos fisiopatológicos inerentes à associação entre SAOS e Síndrome Metabólica

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Idade média (Anos)	IMC médio (kg/m ²)	PC médio (cm)	Resultados
Çuhadaraglu <i>et al.</i> ³⁶	Prospetivo Não randomizado	31 H SAOS moderada a grave (IAH > 15)	53,9	32,3	(Não específica)	Aumento significativo da capacidade de secreção de insulina e diminuição dos níveis de leptina, colesterol total e LDL, após 8 semanas de tratamento CPAP.
de Lima <i>et al.</i> ³⁷	Prospetivo Não randomizado	29 H Sem SAOS ou SAOS moderada a grave (IAH ≥ 20) Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m ²)	56,5	34,8	(Não específica)	Aumento dos níveis plasmáticos de adiponectina e melhoria do stress oxidativo, atividade inflamatória e RI, em indivíduos obesos com SAOS, após 2 meses de tratamento CPAP.
Carneiro <i>et al.</i> ³⁸	Randomizado Controlado Duplamente cego	29 H Sem SAOS ou SAOS ligeira a grave (IAH ≥ 10) Obesidade grau III (IMC ≥ 40 kg/m ²)	39,5	44,8	135,8	Aumento dos níveis plasmáticos de adiponectina e melhoria de marcadores de atividade inflamatória, em indivíduos com obesidade mórbida e SAOS, após 3 meses de tratamento CPAP.
Sovova <i>et al.</i> ³⁹	Prospetivo Não randomizado	n = 81 70 H 11 M IAH > 5	53,9	36,1	119	Diminuição significativa dos níveis plasmáticos de A-FABP, após 1 ano de tratamento CPAP.
Drager <i>et al.</i> ⁴³	Prospetivo Randomizado	24 H SAOS grave (IAH > 30)	46	29,8	(Não específica)	Melhoria significativa de marcadores precoces de aterosclerose, após 4 meses de tratamento CPAP.
Del Ben <i>et al.</i> ⁶⁰	Prospetivo Não randomizado	n = 81 70 H 11 M Sem SAOS ou IAH > 5	53,7	30,9	107,3	Nos indivíduos com SAOS e comorbidades metabólicas constata-se um aumento do stress oxidativo e da disfunção arterial, parâmetros parcialmente revertidos após 6 meses de tratamento CPAP.

H - Homens; M - Mulheres

Tabela 4 – Ensaio clínicos que avaliam os efeitos do tratamento CPAP na obesidade

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Idade média (Anos)	IMC médio (kg/m ²)	PC médio (cm)	Duração do tratamento	Adesão (horas/noite)	Resultados
Redenius <i>et al.</i> ⁴⁰	Retrospectivo Unicêntrico	n = 228 145 H 83M SAOS ligeira a grave (IAH ≥ 5)	55,4	35,9	(Não específica)	10-14 meses	≥ 4h ≥ 70% das noites	Sem alteração significativa do IMC, após 1 ano de tratamento.
Münzer <i>et al.</i> ⁴¹	Prospetivo Não randomizado Unicêntrico	n = 78 67 H 11 M SAOS ligeira a grave (IAH ≥ 5)	51	30,4	103,4	Média 7,8 ± 1,3 meses	Média 5,9 ± 1,2 h (mínimo ≥ 4h)	Aumento significativo da massa magra em ambos os sexos e da IGF -1 nos homens, após 8 M de tratamento, nos indivíduos com adesão > 4,7h/noite. Aumento ligeiro da massa corporal total e da gordura subcutânea abdominal, na generalidade da amostra com boa adesão.
Hoyos <i>et al.</i> ⁴²	Randomizado Controlado com grupo placebo Duplamente cego Unicêntrico	65 H SAOS moderada a grave (IAH ≥ 20)	48,7	31,3	108	12 semanas CPAP terapêutico ou CPAP placebo + 12 semanas CPAP placebo ou CPAP terapêutico	Média 3,6 h - CPAP terapêutico Média 2,8 h - CPAP placebo	Sem alteração da gordura abdominal visceral, IMC, PC, glicemia em jejum e SI após 12 semanas. Melhoria da SI após 24 semanas. Sem alteração dos restantes parâmetros.

H - Homens; M - Mulheres

Tabela 5 – Ensaio clínicos que avaliam os efeitos do tratamento CPAP na hipertensão arterial

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Idade média (Anos)	IMC médio (kg/m ²)	Duração do tratamento	Adesão (horas/noite)	Resultados
Kohler <i>et al.</i>²³	Randomizado Controlado com grupo placebo Cego Unicêntrico	n = 102 H SAOS moderada a grave (não específica IAH)	48,4	35,8	4 meses	Média 4,7 h - CPAP terapêutico Média 3,9 h - CPAP placebo	Redução significativa da atividade simpática. Melhoria significativa da sensibilidade barorreflexa. Diminuição significativa da rigidez arterial e dos valores de PA média, PAS e PAD, avaliados pela MAPA. Sem redução significativa da PA medida no consultório.
Durán-Cantolla <i>et al.</i>²⁴	Randomizado Controlado com grupo placebo Duplamente cego Multicêntrico	n = 304 277 H 27 M SAOS moderada a grave (IAH > 15) HTA sistêmica	52,1	31,9	3 meses	Média 4,5 h - CPAP terapêutico Média 4,2 h - CPAP placebo	Reduções significativas da PAS, PAD e PA média, durante a noite (redução mais acentuada nos indivíduos com diagnóstico de HTA realizado pela MAPA e com adesão > 3h/noite).
Drager <i>et al.</i>²⁵	Randomizado Controlado Unicêntrico	n = 36 H SAOS grave (IAH > 30) Pré-hipertensão e/ou hipertensão isolada em ambulatório	43	28,8	3 meses	Média 5,2 h	Redução significativa da frequência de pre-hipertensão e de hipertensão isolada em ambulatório. Redução significativa da PAS e tendência para redução da PAD, medidas em consultório, bem como diminuição significativa dos valores diurnos e noturnos de PAS e PAD, avaliados pela MAPA.
Pépin <i>et al.</i>⁷⁰	Randomizado Controlado <i>Crossover</i> Unicêntrico	n=23 19 H 4M SAOS moderada	57	28,2	8 semanas CPAP ou Valsartan + 4 semanas	Média 4,8 h	Redução significativa da PA após tratamento CPAP, mas quatro vezes menor do que a induzida pelo Valsartan. Efeito sinérgico dos dois tipos de

		a grave (IAH > 15) HTA			“washout” + 8 semanas Valsartan ou CPAP		tratamento.
Dernaika et al. ²⁶	Retrospectivo Unicêntrico	n = 98 95 H 3 M SAOS ligeira a grave (IAH > 5) HTA	58,9	38,1	1 ano	(Não específica)	Redução ligeira da PA média e das PAS, sem alterações da PAD - redução suficiente para o descalonamento dos fármacos hipertensivos em doentes com HTA resistente.
Barbé et al. ⁴⁴	Randomizado Controlado Multicêntrico	n=725 619 H 106 M SAOS moderada a grave (IAH ≥ 20) Sem HSD HTA sistêmica	51,9	31,2	4 anos	Média 5 h	Sem redução significativa da prevalência de HTA. Incidência de HTA não relacionada com a gravidade da SAOS.

H - Homens; M - Mulheres

Tabela 6 – Ensaio clínico que avaliam os efeitos do tratamento CPAP na alteração do metabolismo da glicose

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Idade média (Anos)	IMC médio (kg/m ²)	PC médio (cm)	Duração do tratamento	Adesão (horas/noite)	Resultado
Steiropoulos et al. ⁶¹	Prospetivo Não randomizado Unicêntrico	n= 56 50 H 6 M SAOS moderada a grave (IAH ≥ 15/h) Indivíduos não diabéticos	46,7	33,74	114,63	6 meses	Indivíduos agrupados de acordo com adesão ≥ 4h ou < 4h	Diminuição significativa da HbA1c, apenas em indivíduos com adesão ≥ 4h. Sem alteração da glicemia em jejum, insulina em jejum e HOMA-IR.
Weinstock et al. ³⁰	Randomizado Controlado com grupo placebo Duplamente cego Crossover Unicêntrico	n = 49 21 H 28 M SAOS moderada a grave (IAH ≥ 15) Intolerância à glicose	54	39	(Não específica)	2 meses CPAP terapêutico ou CPAP placebo + 1 mês “washout” + 2 meses CPAP placebo ou CPAP terapêutico	Média 4,8 h - CPAP terapêutico Média 3,4 h - CPAP placebo	Sem alteração dos parâmetros de intolerância à glicose, após 2 meses de tratamento, na generalidade da amostra. Melhoria significativa da SI, após este período, nos indivíduos com IAH ≥ 30, com correlação com o tempo de adesão.
Lam et al. ³¹	Randomizado Controlado com grupo placebo Duplamente cego	n = 61 H SAOS moderada a grave (IAH > 15) Indivíduos não diabéticos	46,3	27,5	93,9	12 semanas	(Não específica)	Melhoria significativa da SI após 1 semana de tratamento, apenas nos indivíduos com IMC > 25 kg/m ² , tendo-se mantido o efeito após 12 semanas de tratamento.
West et al. ⁶²	Randomizado Controlado com grupo placebo Duplamente cego	n = 42 H SAOS ligeira a grave (não específica IAH) DM2	56,1	36,7	(Não específica)	3 meses	Média 3,6 h - CPAP terapêutico Média 3,3 h - CPAP placebo	Sem alterações significativas da glicemia, RI, HbA1c e adiponectinemia.

Dawson <i>et al.</i>³²	Prospetivo Não randomizado Unicêntrico	n=20 12 H 8 M SAOS moderada a grave (IAH \geq 15; 80% da amostra com IAH > 30) DM2	59,8	39,6	(Não especifica)	26 – 96 dias	\geq 4h	Diminuição do valor médio e da variabilidade dos níveis de glicose durante o sono, após 40 dias de tratamento. Sem alteração da HbA1c.
Pallayova <i>et al.</i>³³	Prospetivo Não randomizado Unicêntrico	n = 14 12 H 2 M SAOS grave (IAH > 30) DM2	54	37,4	(Não especifica)	(Não especifica)	(Não especifica)	Diminuição do valor médio e da variabilidade dos níveis de glicose durante o sono, desde a primeira noite tratamento.

H - Homens; M - Mulheres

Tabela 7 - Ensaios clínicos que avaliam os efeitos do tratamento CPAP na dislipidemia

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Idade média (Anos)	IMC médio (kg/m ²)	PC médio (cm)	Duração do tratamento	Adesão (horas/noite)	Resultados
Steiropoulos <i>et al.</i>³⁴	Prospetivo Não randomizado Unicêntrico	n = 53 47 H 6 M SAOS moderada a grave (IAH ≥ 15)	46,09	34,05	115,14	6 meses	Indivíduos agrupados de acordo com adesão ≥ 4h ou < 4h	Diminuição significativa dos níveis de colesterol total, rácio colesterol total/HDL, PCR, homocisteína e rácio ApoB/ApoA-I, se adesão ≥ 4h.
Phillips <i>et al.</i>³⁵	Randomizado Controlado com grupo placebo <i>Crossover</i> Unicêntrico	n = 38 35 H 3 M SAOS moderada a grave (IAH ≥ 25)	49	32,1	(Não específica)	8 semanas CPAP terapêutico ou CPAP placebo + 4 semanas "washout" + 8 semanas CPAP placebo ou CPAP terapêutico	Média 4,4 h - CPAP terapêutico Média 3,4 h - CPAP placebo	Redução significativa dos níveis pós-prandiais de TG e dos níveis de colesterol total, após 8 semanas de tratamento, em indivíduos com adesão > 4,5h/noite.

H - Homens; M - Mulheres

Tabela 8 - Ensaio clínico que avaliam os efeitos do tratamento PAP em indivíduos com sobreposição de SAOS e SM

Referência	Tipo de estudo	Amostra	Idade média (Anos)	IMC médio (kg/m ²)	PC médio (cm)	Tratamento	Adesão (horas/noite)	Resultado
<i>Coughlin et al.</i> ²²	Randomizado Controlado com grupo placebo Cego <i>Crossover</i> Unicêntrico	n = 34 H SAOS moderada a grave (IAH > 15) 70% SM	49,0	36,1	115	6 semanas CPAP terapêutico ou CPAP placebo + 6 semanas CPAP placebo ou CPAP terapêutico	Média 3,9 h - CPAP terapêutico Média 2,6 h - CPAP placebo	Diminuição significativa da PAS e PAD e melhoria da sensibilidade barorreflexa, após 6 semanas de tratamento, nos indivíduos com adesão ≥ 3,5h/noite. Sem alteração da glicemia em jejum, insulinemia em jejum e RI. Sem alteração significativa dos níveis de colesterol total, TG, LDL e HDL. Sem alteração do n.º de indivíduos classificados com SM.
<i>Dorkova et al.</i> ²⁷	Prospetivo Não randomizado Unicêntrico	n = 32 27 H 5 M SAOS grave (IAH ≥ 30) 100% SM	53,7	35,1	119	8 semanas CPAP	Indivíduos agrupados de acordo com adesão ≥ 4h ou < 4h	Diminuição significativa da PAS, PAD, colesterol total, TG, Apo-B, RI, parâmetros de stress oxidativo e de inflamação sistêmica, nos indivíduos com adesão ≥ 4 horas. Sem alteração significativa dos níveis de LDL, HDL e glicemia em jejum.
<i>Oyama et al.</i> ²¹	Prospetivo Não randomizado Unicêntrico	n = 32 19 H 13 M SAOS moderada a grave (IAH > 20) 100% SM	53,9	26,7	90,7	3 meses CPAP	≥ 4h	Diminuição significativa dos valores de PC, PAS e PAD. Melhoria dos valores de LDL, HDL e glicemia em jejum. Sem alteração da HbA1c. Melhoria dos parâmetros de inflamação, de stress oxidativo e de disfunção endotelial.

Mota et al. ²⁸	Prospetivo Não randomizado Unicêntrico	n = 74 H SAOS moderada a grave (IAH > 20) 63,5% SM	55,9	33,4	112	6 meses APAP	Média 5,8 h	Diminuição significativa da PAS, PAD, TG e diminuição da prevalência de SM para 47, 3%, nos indivíduos com boa adesão ao tratamento.
Sharma et al. ²⁹	Randomizado Controlado com grupo placebo <i>Crossover</i> Duplamente cego Unicêntrico	n=86 77 H 9 M SAOS ligeira a grave (IAH > 5) 87% SM	45	32,8	114,5	3 meses CPAP terapêutico ou CPAP placebo + 1 mês “washout” + 3 meses CPAP placebo ou CPAP terapêutico	Média 5,1 h - CPAP terapêutico Média 4,4 h - CPAP placebo	Diminuição significativa da PAS, PAD, colesterol total, LDL, TG, HbA1c, PC e aumento significativo do HDL, após 3 meses de tratamento, nos doentes com melhores adesão (≥ 5 h/noite). Sem alterações da glicemia em jejum, insulinemia em jejum e RI. Sem alteração do IMC. Diminuição de 20% na frequência de SM.

H - Homens; M - Mulheres

1. Mecanismos fisiopatológicos básicos inerentes à associação entre Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e Síndrome Metabólica

A fisiopatologia subjacente ao desenvolvimento de SM, em indivíduos com SAOS, é multifatorial e complexa. Na sua totalidade, os fenómenos que ocorrem em indivíduos com SAOS contribuem para o desenvolvimento de SM, com aumento do risco cardiovascular. Os episódios recorrentes de obstrução induzem esforços respiratórios que dão origem a fenómenos de hipóxia intermitente (HI — ciclos alternados de hipóxia e reoxigenação), hipercapnia, alterações contínuas do volume pulmonar, geração de pressão intratorácica negativa e fragmentação do sono por microdespertares.⁴⁵ Estes fatores constituem os contribuintes primários major das modificações agudas que ocorrem nos indivíduos com SAOS e têm sido relacionados com aumento da atividade do sistema nervoso simpático, fenómeno considerado fundamental na génese das respostas agudas e crónicas de um organismo à SAOS,⁴⁶ mas também stress oxidativo e mecanismos de inflamação e disfunção endotelial.⁴⁵

No que concerne ao stress oxidativo, a reperfusão dos tecidos que ocorre após o período de hipóxia transitória nos indivíduos com SAOS, pode conduzir a lesão tecidular e formação de espécies reativas de oxigénio - ROS (*Reactive Oxygen Species*) - efeito reversível pelo tratamento CPAP.⁴⁷ Acresce que o aumento da atividade simpática e o aumento da produção de catecolaminas, são também propostos como fatores indutores de produção de ROS.⁴⁸ Porém, é de salientar que comorbilidades como DM2, HTA e obesidade podem contribuir, individualmente, para a formação de ROS, podendo ser pouco clara a origem destas moléculas e permanecendo a obesidade como fator de confundimento major.²⁰

As ROS podem atuar diretamente, danificando biomoléculas e alterando a função celular, ou indiretamente, funcionando como moléculas de sinalização. As moléculas ROS têm vindo a ser implicadas na ativação de vários fatores de transcrição nucleares, nomeadamente NF- κ B (*nuclear factor kappa B*), HIF-1 (*hypoxia inducible factor 1*), AP-1 (*activator protein 1*), SREBPs (*sterol regulator element binding proteins*) e GATA-4 (*GATA-binding protein 4*).⁴⁷ Destes fatores de transcrição, o NF- κ B é de particular importância pois a sua ativação pode estar na base de mecanismos de inflamação, de alteração do metabolismo da glicose e da aterosclerose que se verificam na SAOS.⁴⁹

De facto, na SAOS, constata-se o desenvolvimento de mecanismos inflamatórios no tecido adiposo e no compartimento vascular, conduzindo a uma libertação de citocinas inflamatórias pró-aterogénicas, incluindo IL-6 e TNF- α , possivelmente independente da obesidade.¹⁶ Este fenómeno poderá estar na base da associação da SAOS a resistência à insulina (RI), pois estes marcadores parecem apresentar efeitos inibitórios na sensibilidade à insulina (SI) a nível hepático e a nível dos tecidos periféricos. Devido à forte associação entre inflamação e RI, foi sugerida a obesidade visceral como potencial fator promotor de inflamação e RI, na SAOS. Estas citocinas poderão também estar associadas a dislipidemia e HTA, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos.⁵⁰

Simultaneamente, o IL-6 e o TNF- α regulam a expressão de moléculas de adesão,⁴⁹ sendo que a SAOS tem também sido independentemente associada a níveis circulatórios aumentados de moléculas de adesão inflamatórias, incluindo ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*), VCAM-1 (*Vascular Adhesion Molecule-1*), L-selectina e E-selectina, que estão envolvidas na aterosclerose.⁵¹

A associação da SAOS com níveis aumentados de Proteína C reativa (PCR), permanece controversa, podendo este aumento depender ou não da obesidade, condição na qual também se encontra elevada.⁵⁰

Outra característica comum à SAOS e à SM consiste na disfunção endotelial, evento inicial que propaga os processos inflamatórios e trombóticos durante a aterogênese.⁵¹ O stress oxidativo altera vias de sinalização e ativa uma resposta inflamatória, por aumento da interação entre as células sanguíneas e as células endoteliais, facilitando a lesão e disfunção endotelial. Por outro lado, o anião superóxido, principal molécula ROS, interage diretamente com o NO (*Nitric Oxide*), afetando grandemente a função endotelial, a inflamação vascular e a aterosclerose.⁴⁷ Além disso, foi sugerido que a SAOS se associa a apoptose das células endoteliais e compromisso do processo de reparação vascular pelas células progenitoras endoteliais.⁵² Tais eventos podem, então, promover aterosclerose e desenvolvimento de morbidades cardiovasculares nos doentes com SAOS.⁴⁷

Alguns estudos em indivíduos com SAOS documentam um aumento da ativação plaquetar, reversível com tratamento CPAP, provavelmente devido a uma relação com hiperatividade simpática, hipóxia e inflamação crónica, e também um estado de hipercoagulabilidade, com aumento dos níveis de PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*), fibrinogénio e fator de coagulação VII.⁵¹

Por último, importa referir que a privação de sono é um componente da SAOS ao qual nem sempre é atribuída grande importância mas que constitui um importante mecanismo de perturbação do metabolismo.⁵³ Mesmo uma moderada perda de sono pode provocar alterações endócrinas marcadas e indução de um estado pró-inflamatório, com aumento da produção de IL-6 e TNF- α , pelos monócitos circulantes. Este estado

pró-inflamatório pode ser mediado, em parte, pela ativação do sistema nervoso simpático. Como tal, apesar da hiperatividade simpática característica da SAOS ser geralmente considerada como consequência major da HI, pode ser potenciada pela privação de sono e contribuir para a ativação inflamatória.⁵⁴

2. Síndrome de Apneia Obstrutiva de Sono e obesidade

A obesidade constitui, simultaneamente, uma das anomalias que integram a SM e um fator de risco major de SAOS, podendo ser considerado o seu principal fator de risco epidemiológico.³ Estima-se que 58% dos casos de SAOS moderada a grave sejam atribuídos a excesso de peso, considerando para tal um Índice de Massa Corporal (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$.⁵⁵ Neste sentido, a prevalência e gravidade da SAOS têm sido associadas à epidemia da obesidade, que se tem vindo a constatar sobretudo nos países ocidentais.²

Constata-se uma relação direta entre obesidade e gravidade da SAOS, traduzida num aumento do IAH, enquanto que uma perda de peso atenua a sua gravidade²⁰ e conduz a uma redução significativa dos sintomas.³ Assim, e uma vez que a obesidade constitui um fator de risco passível de ser modificado, a perda de peso (sobretudo com vista à diminuição do perímetro de cintura), processo difícil de alcançar através de tratamento dietético conservador nesta população de doentes, deveria ser fortemente recomendada. A redução do peso em doentes com SAOS, alcançada quer por métodos médicos, quer cirúrgicos, para além de diminuir a gravidade desta, tem efeitos benéficos no perfil metabólico destes indivíduos, nomeadamente nos valores de glicemia em jejum, RI, TG e HDL.⁵⁰

A obesidade é frequentemente definida com base no IMC, porém, é importante ressaltar que a distribuição da obesidade é revestida de uma enorme importância, dado que a acumulação visceral (ou central) de tecido adiposo, cujo melhor marcador clínico é o perímetro da cintura (PC), desempenha um papel fundamental na regulação metabólica.⁵⁶ Foi proposto que o PC constitui a medida antropométrica mais rigorosa,

comparativamente ao IMC e à circunferência do pescoço, para prever a presença e a gravidade da SAOS.⁵⁷

A maioria dos indivíduos com SAOS apresenta obesidade central e aumento da gordura visceral, podendo esta estar associada a alterações metabólicas, mesmo em indivíduos com peso normal. As diferenças verificadas entre sexos, no que concerne a quantidade de gordura visceral, poderão explicar a maior prevalência de SAOS no sexo masculino. De facto, as interações que ocorrem entre SAOS e obesidade podem ser particularmente significativas na patogénese de alterações metabólicas e aumento do risco cardiovascular, em indivíduos com SAOS, sendo esta uma associação complexa.⁵⁶

O tecido adiposo pode aumentar a colapsabilidade da via aérea superior através de efeitos mecânicos, sobre os tecidos moles da laringe e sobre o volume pulmonar, e também através do sistema nervoso central, devido a interações induzidas pelas adipocinas e proteínas ligantes dos adipócitos, com consequente compromisso do controlo neuromuscular da via aérea.²⁰

Apesar da inegável importância da adiposidade na patogénese da SAOS, o impacto pode não ser inteiramente unidireccional. Ao induzir alterações neuro-humorais, a SAOS pode promover directamente o desenvolvimento de obesidade central ou, indirectamente, através do aumento da RI.⁵⁰ De um ponto de vista comportamental, a SAOS sintomática com consequente privação de sono, promove comportamentos mal-adaptativos, como diminuição da atividade física e escolhas alimentares pouco saudáveis, que perturbam o equilíbrio energético, perpetuando o risco de desenvolver ou agravar a obesidade, assim como restantes valores metabólicos.⁵⁸

A obesidade é, já por si, considerada um estado crónico de inflamação, por produção aumentada de mediadores inflamatórios, como TNF- α , IL-6, IL-8, (IL)-1 β e

interações entre os adipócitos e células imunitárias, nomeadamente macrófagos.⁵⁶ Crê-se que esta ativação de mecanismos inflamatórios ocorra em resposta à hipóxia, que se agrava à medida que aumenta a distância dos adipócitos à rede vascular, por aumento do tamanho das células.¹⁶

Adicionalmente, no tecido adiposo são produzidas variadas moléculas, nomeadamente leptina, adiponectina e A-FABP, que intervêm não só nos processos inflamatórios, mas também no metabolismo da glicose e dos lípidos, podendo estar envolvidas na fisiopatologia das doenças cardiometabólicas.

A leptina, hormona produzida pelos adipócitos, proporcionalmente ao seu conteúdo em TG,⁵⁶ desempenha um papel fundamental na regulação do apetite, ao nível do hipotálamo e os seus níveis sobem exponencialmente com o aumento da massa gorda corporal.⁵⁰ Níveis aumentados desta hormona foram também encontrados nos indivíduos com SAOS, independentemente da obesidade e com aparente relação com o IAH⁵⁰ e com melhoria após tratamento CPAP,¹⁶ estando associados a aumento da atividade simpática, disfunção endotelial,⁵⁰ e aumento da expressão de mediadores inflamatórios, nomeadamente IL-6 e TNF- α .¹⁶ Por outro lado, foi demonstrada uma correlação forte entre níveis séricos de leptina e RI, parâmetros que podem melhorar significativamente após tratamento CPAP, em indivíduos com SAOS moderada a grave, colocando em evidência uma relação entre leptina e insulina.³⁶

A adiponectina, hormona igualmente produzida pelos adipócitos, atua como sensibilizante da insulina e apresenta propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogénicas. Os seus níveis plasmáticos encontram-se diminuídos em indivíduos com obesidade, DM 2, SM, HTA e doença arterial coronária. Na SAOS, verifica-se igualmente uma supressão da secreção desta hormona, sendo a sua diminuição

proporcional à gravidade da hipóxia.⁵⁶ Dois estudos randomizados controlados demonstraram que o tratamento CPAP reverte níveis plasmáticos baixos de adiponectina, em indivíduos obesos com SAOS, sem alteração de parâmetros de obesidade.^{37,38} Esta reversão foi acompanhada de uma melhoria dos marcadores de atividade inflamatória,^{37,38} verificando-se também uma melhoria do stress oxidativo e RI,³⁷ tendo, no entanto, ficado por esclarecer com clareza a direção de causalidade entre inflamação, hipóxia e alteração dos níveis de adiponectina.

Por fim, a A-FABP (*Adipocyte-Fatty Acid-Binding Protein*), proteína presente em abundância nos adipócitos, influencia o metabolismo da glicose e dos lípidos e desempenha um papel pró-inflamatório, tendo sido proposto o seu envolvimento no desenvolvimento de SM, em indivíduos com SAOS.^{39,59} Esta biomolécula encontra-se, aparentemente, aumentada nos indivíduos com SAOS, verificando-se uma correlação com a gravidade desta, independentemente da presença de obesidade.⁵⁹ Por outro lado, o tratamento CPAP parece apresentar um efeito positivo sobre esta proteína, diminuindo os seus níveis séricos, podendo, conseqüentemente, contribuir para melhorar a regulação do metabolismo da glicose e dos lípidos.³⁹

2.1. Efeitos do tratamento CPAP na obesidade

O número de ensaios clínicos dedicado primariamente ao estudo do impacto do tratamento CPAP na obesidade é escasso. (Tabela 4)

Resultados de um estudo desenvolvido por Redenius *et al.* revelaram que 1 ano de tratamento CPAP, em indivíduos com boa adesão (≥ 4 h/noite e $\geq 70\%$ das noites), falhou em induzir alterações significativas do seu IMC, comparativamente a indivíduos

com baixa adesão, tendo-se mesmo constatado um aumento deste parâmetro nas mulheres e nos indivíduos não obesos ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$).⁴⁰

Munzer *et al.* investigaram os efeitos a longo prazo do tratamento CPAP na composição corporal e na IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1* – hormona que estimula o crescimento das células musculares), em indivíduos obesos diagnosticados com SAOS. O grupo de trabalho demonstrou que 8 meses de tratamento CPAP, se efetuado com boa adesão (média $> 4,7 \text{ h/noite}$), permite um aumento significativo da IGF-1 nos homens e da massa magra em ambos os sexos. No entanto, na generalidade da amostra com boa adesão, constatou-se até um aumento ligeiro da massa corporal total e da gordura subcutânea abdominal, traduzidas por um aumento do IMC e PC.⁴¹

Contrariamente aos dois estudos anteriores, que não incluíram uma randomização, Hoyos *et al.* desenharam e implementaram um estudo randomizado, duplamente cego, que incluiu um grupo de controlo placebo em indivíduos com SAOS moderada a grave, cujo *outcome* primário consistia em avaliar alterações da gordura abdominal visceral e *outcomes* secundários incluíam avaliar alterações do IMC, PC, glicemia em jejum e SI.⁴² Segundo este grupo de trabalho, 24 semanas de tratamento CPAP, só por si, não reduz a gordura abdominal visceral, sugerindo a possibilidade de, para tal, ser necessário associar ao tratamento CPAP outras intervenções promotoras de perda de peso. Após 12 semanas de tratamento, não se verificaram alterações significativas dos restantes *outcomes*. No entanto, após 24 semanas, verificou-se uma melhoria da SI, sugerindo que o tratamento CPAP pode melhorar o metabolismo da glicose, mas dependendo da sua duração. Segundo os autores, neste estudo, os resultados não foram influenciados pela adesão.

Estes estudos, apesar de apresentarem amostras constituídas por um número considerável de indivíduos⁴⁰⁻⁴² e de preconizarem um período relativamente prolongado de tratamento - mínimo de 6 meses⁴² - falharam em revelar alterações significativas de parâmetros de obesidade. É, no entanto, de referir que em nenhum deles foram tomadas em linha de conta possíveis fatores de confundimento como dieta e exercício físico.

Para além dos resultados pouco positivos dos estudos descritos anteriormente, a grande parte dos ensaios clínicos que analisam os efeitos do tratamento CPAP em diversos parâmetros metabólicos não constata alterações dos valores antropométricos, nomeadamente do IMC^{22,25,26,28,30-32,34,36-39,43,44,60-62} e do PC.^{28,31,39,61}

É, então, de realçar que a obesidade constitui um fator de risco de SAOS de grande relevância e o impacto do tratamento CPAP sobre este parâmetro de SM apresenta-se incrivelmente limitado, sendo, portanto, fundamental a implementação de um plano ativo de controlo ou perda de peso, em conjunto com o tratamento proposto para a SAOS.

3. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e hipertensão arterial

A HTA constitui uma das consequências da SAOS melhor documentada e rigorosamente comprovada, sendo atualmente esta síndrome considerada como um fator de risco independente para HTA.^{4,63} Em 709 participantes do Winsconsin Sleep Cohort Study, a presença de HTA em indivíduos com apneia do sono revelou-se independente da presença de diversas variáveis de confundimento, incluindo obesidade.⁶⁴ Dados epidemiológicos sugerem que aproximadamente 40% dos indivíduos com apneia de sono sofrem de HTA e que 30% dos doentes hipertensos apresentam apneia de sono não diagnosticada.³ De acordo com um grande estudo multicêntrico - Sleep Heart Health Study – os valores médios de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e a prevalência de HTA aumentam significativamente com a gravidade da SAOS, mesmo se presente um IAH relativamente baixo (IAH = 10).⁶⁵

Múltiplos mecanismos explicam a associação entre SAOS e HTA, sendo o principal o aumento da atividade simpática durante as apneias.⁴⁶ Os eventos primários que ocorrem na SAOS conduzem a oscilações dos parâmetros hemodinâmicos durante a noite. A HI contribui para um aumento da PA média, da frequência cardíaca e da resistência vascular (possivelmente pela estimulação do sistema nervoso simpático), a pressão intratorácica negativa conduz a alterações mecânicas do ventrículo esquerdo, e os microdespertares parecem ser responsáveis pela flutuação periódica da PA, podendo provocar um pico de HTA, durante a alteração para o estado de alerta.⁴⁵

A longo prazo, a adaptação à hipóxia e às alterações hemodinâmicas que ocorrem durante os episódios repetidos de apneia, determinam um aumento constante da atividade simpática, não apenas durante o sono, mas também durante o período de

alerta, com efeito independente da obesidade, traduzindo-se por um aumento dos níveis plasmáticos e urinários de catecolaminas.⁴⁵ Além disso, na SAOS parece ocorrer uma exacerbação quimiorreflexa e um compromisso da sensibilidade barorreflexa, o que condiciona hiperativação simpática.²⁰ O stress oxidativo, a inflamação e a disfunção endotelial contribuem também para a elevação persistente da PA.⁵¹

Nos indivíduos com SAOS, a PA apresenta aspetos característicos como diminuição ou ausência de queda da PA durante a noite, ou seja, padrão *non-dipper*, predomínio diastólico (devido ao aumento da resistência arterial periférica por hiperatividade simpática constante),⁴⁶ estando muitas vezes presente hipertensão resistente (provavelmente devido a uma elevação dos níveis plasmáticos de aldosterona).⁶⁶

3.1. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e aterosclerose

As elevações repetidas prolongadas da PA podem induzir excessiva tensão de cisalhamento, tendo sido demonstrado que esta contribui para a formação de placas ateroscleróticas.²³ Por outro lado, mesmo na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares significativos, a SAOS pode conduzir ao desenvolvimento de aterosclerose precoce, podendo esta constituir um dos mecanismos que sustentam o elo entre SAOS e doença cardiovascular.⁶⁷

Marcadores de aterosclerose precoce, como aumento da espessura da íntima-média carotídea e presença de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas, correlacionam-se com a gravidade da dessaturação de oxigénio e com o *status* da PA (normal ou hipertenso).⁶⁸

Foi demonstrado que a associação de SAOS e HT apresenta efeitos aditivos no desenvolvimento de aterosclerose precoce,⁶⁹ assim como a associação de SAOS e SM,¹⁴ o que é consistente com o facto de a SAOS contribuir para a desregulação metabólica e a inflamação sistémica que ocorrem na SM.¹⁵

Diversos estudos sugeriram que o tratamento CPAP pode reverter a aterosclerose precoce na SAOS, contribuindo para a melhoria significativa de marcadores precoces de aterosclerose como espessura da íntima-média carotídea,⁴³ stress oxidativo e disfunção vascular.^{21,60}

3.2. Efeitos do tratamento CPAP na hipertensão arterial

Numerosos ensaios clínicos têm vindo a debruçar-se sobre a avaliação do impacto do tratamento CPAP nos valores de PA. (Tabela 5) Três estudos clínicos randomizados, controlados com placebo, com amostras reportadas a indivíduos com SAOS moderada a grave, revelaram um impacto positivo do CPAP nos valores de PA.²²⁻²⁴

Coughlin *et al.* realizaram um destes primeiros estudos, no qual constataram reduções significativas da PAS e PAD, em indivíduos que realizaram 6 semanas de tratamento CPAP, com adesão $\geq 3,5$ h/noite, comparativamente com os indivíduos que realizaram CPAP placebo. Nos indivíduos com adesão inferior, a diminuição dos valores de PA foi também significativa, mas mais reduzida. Os autores constataram igualmente melhoria da sensibilidade dos barorreceptores arteriais, apenas significativa nos doentes com melhor adesão, compatível com redução da hiperatividade simpática em resposta ao tratamento CPAP.²²

Num outro ensaio clínico, Kohler *et al.*, após 4 meses de tratamento CPAP, detectaram: redução significativa da atividade simpática, traduzida por uma diminuição da excreção urinária de normetanefrina (metabolito da norepinefrina); melhoria significativa da sensibilidade barorreflexa; diminuição significativa da rigidez arterial e redução significativa dos valores de PA média, PAS e PAD, avaliados pela Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial de 24h (MAPA), sem redução significativa da PA medida no consultório.²³

Os resultados obtidos por estes dois estudos, no que concerne a atividade do sistema simpático, dão ênfase à hipótese de que na SAOS ocorre uma hiperatividade simpática, com conseqüente aumento da PA.

Durán-Cantolla *et al.* desenvolveram um ensaio a partir de um número elevado de doentes com HTA sistémica ($\geq 140/90$), não tratada, e diagnóstico recente de SAOS. Este grupo de trabalho constatou, após 3 meses de tratamento CPAP, reduções significativas da PAS, PAD e PA média durante a noite, tendo esta redução sido mais acentuada nos indivíduos cujo diagnóstico de HTA foi realizado pela MAPA (eliminando assim casos de hipertensão clínica isolada – hipertensão de bata branca) e com adesão > 3 h/noite.²⁴ Os indivíduos que incluíram a amostra deste estudo eram provenientes de diferentes áreas geográficas, ultrapassando o enviesamento de características populacionais locais.

Drager *et al.* desenvolveram um outro estudo randomizado no qual foi demonstrado que 3 meses de tratamento CPAP, num grupo de indivíduos com SAOS não tratada, reduziram significativamente a frequência de pre-hipertensão e de hipertensão isolada em ambulatório (hipertensão mascarada), condições associadas a um aumento do risco cardiovascular. Neste ensaio constatou-se uma redução significativa

da PAS e tendência para redução da PAD, medidas em consultório, bem como uma diminuição significativa dos valores diurnos e noturnos de PAS e PAD, avaliados pela MAPA. Segundo os autores, estes resultados sustentam a tese de que a SAOS pode constituir um fator de risco para ambas as condições e que o diagnóstico precoce de SAOS pode prevenir o desenvolvimento de hipertensão mantida.²⁵ Apesar do carácter positivo dos resultados, é importante referir que foram incluídos indivíduos apenas com SAOS grave, o que pode condicionar a extrapolação dos resultados. Por outro lado, os indivíduos do grupo de controlo não realizaram CPAP placebo.

Pépin *et al.* realizaram um ensaio randomizado controlado, no qual procederam à comparação entre os efeitos de 8 semanas de tratamento CPAP e os efeitos do antagonista do receptor da Angiotensina II, Valsartan, nas medidas de PA, em indivíduos hipertensos com SAOS. Detetaram que o CPAP promoveu uma redução pequena da PA e significativamente mais baixa do que a induzida pelo Valsartan. O grupo de trabalho constatou um efeito sinérgico dos dois tipos de tratamento na PA, propondo que a terapêutica combinada de um anti-hipertensor com SAOS possa ser benéfica neste grupo de doentes.⁷⁰

Um estudo retrospectivo observacional demonstrou um impacto positivo do tratamento CPAP na PA, particularmente em doentes com HTA resistente. No entanto, os resultados demonstraram apenas uma redução ligeira da PA média e da PAS, sem alterações da PAD. Esta redução foi contudo suficiente para permitir uma descalonamento dos fármacos hipertensivos, numa percentagem significativa de doentes com HTA resistente.²⁶

Os resultados obtidos por estes estudos sugerem que o tratamento CPAP é benéfico na diminuição da PA, quer avaliada pela MAPA,^{23-25,70} quer em

consultório.^{22,25,26,70} A resposta positiva da PA parece ocorrer em diferentes quadros hipertensivos, constatando-se resultados positivos quer em doentes com HTA resistente,²⁶ quer em indivíduos com pré-hipertensão ou hipertensão isolada não tratadas.²⁵

Os resultados revelaram diminuições sobretudo dos valores sistólicos da PA.^{22,24-26,70} Uma vez que o padrão típico de HTA na SAOS apresenta um predomínio diastólico,⁴⁶ estes resultados afiguram-se surpreendentes.

Dois dos estudos salientaram a importância da adesão ao tratamento CPAP, tendo mesmo deixado de observar alterações significativas com uma diminuição desta.^{22,24}

É de salientar que na maioria dos ensaios clínicos analisados, os indivíduos apresentavam valores médios elevados de IMC ($> 31\text{kg/m}^2$)²²⁻²⁴ ou de PC ($> 110\text{cm}$),²² sugerindo que a resposta da PA ao tratamento CPAP pode ser independente da obesidade.

Todavia, é importante referir que um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e incidindo sobre uma grande amostra (725 indivíduos), constatou que em indivíduos com SAOS e HTA sistémica, mas sem HSD, o tratamento CPAP prolongado durante 4 anos, com adesão ≥ 4 h/noite, não resultou numa redução estatisticamente significativa da prevalência de HTA, ocorrendo mesmo novos casos de HTA. Para além disso, neste relevante estudo (face ao número da amostragem), a gravidade da SAOS não se relacionou com a incidência de HTA.⁴⁴

Apesar do teor positivo dos resultados obtidos, os estudos referidos apresentam inúmeras limitações de enorme importância, que podem ter enviesado os resultados. Mais de metade dos estudos incidiram sobre uma pequena amostra,^{22,25,70} constituída

apenas^{22,23,25} ou majoritariamente,^{24,26,70} por indivíduos do sexo masculino, com SAOS moderada a grave,^{22-24,70} o que, na ausência de correção para as variáveis sexo ou IAH, pode condicionar a extrapolação dos resultados para indivíduos do sexo feminino ou com formas mais ligeiras de SAOS. Adicionalmente: a maioria dos estudos apresentava uma duração breve de tratamento,^{22-25,70} com uma duração máxima de 1 ano,²⁶ alguns dos estudos incluíram indivíduos com e sem hipertensão, não tendo procedido a esta distinção;^{22,23} os métodos utilizados para avaliar a PA diferiram de estudo para estudo, sendo que em alguns deles foram apenas consideradas simples medições PA no consultório.^{22,28} Por outro lado, estes ensaios compreendiam diferentes exigências de adesão ao tratamento CPAP. Por fim, é de referir que em nenhum dos ensaios foi efectuada uma correção para a variável obesidade, o que teria sido importante, pois, tal como a SAOS, pode constituir uma causa secundária de HTA.⁶³

Para além das limitações enunciadas, é importante acrescentar que as reduções verificadas nos valores de PA, apesar de estatisticamente significativas, poderão ter um significado clínico limitado.

Face ao exposto, é de salientar que a SAOS pode ser considerada como um fator de risco independente para HTA. Por sua vez, a HTA, para além de componente integrante da SM, constitui um reconhecido fator de risco cardiovascular, contribuindo para a amplificação deste risco nos indivíduos com SAOS. Apesar de evidências que o tratamento CPAP é eficaz na diminuição da PA, a resposta da PA parece ser relativamente limitada, podendo-se equacionar a combinação deste método de tratamento com terapêutica farmacológica anti-hipertensora, como forma de ultrapassar esta limitação.

4. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e alteração do metabolismo da glicose

Um conjunto crescente de evidência sugere que a SAOS apresenta uma associação causal com intolerância à glicose e RI, podendo conduzir ao desenvolvimento de DM2.^{71,72} Contudo, muitos dos estudos têm limitações significativas, incluindo amostra de pequeno tamanho, elevada seleção das populações, ajuste inadequado de variáveis de confundimento e marcadores de diagnóstico de SAOS pouco precisos.⁷²

A falência do controlo glicémico pode ser constatada em indivíduos com SAOS e simultaneamente SM, traduzindo-se por um aumento da glicemia em jejum.⁷³ O Sleep Heart Health Study revelou uma associação entre o grau de hipoxémia e a intolerância à glicose, independentemente da idade, sexo, IMC e PC. A gravidade da SAOS foi também associada ao grau de RI, após correção para a obesidade.⁷⁴ Em doentes diabéticos, o aumento da gravidade da SAOS demonstrou-se também associado a um pior controlo glicémico, traduzido por um aumento dos níveis de HbA1c (Hemoglobina glicada).^{75,76}

Apesar de se pressupor que associação entre SAOS e alterações do metabolismo da glicose seja independente da presença de obesidade,^{71,74} esta, em particular quando presente uma acentuada distribuição a nível abdominal, é tida como forte fator de risco não só para SAOS, mas também para RI, considerando-se que o aumento da obesidade tem contribuído não apenas para a prevalência da SAOS, como já referido, mas também para a prevalência de RI.⁷⁷

Como já evidenciado, o tecido adiposo pode desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento de RI, através da produção e libertação de adipocinas^{36,38} e

citocinas inflamatórias.⁵⁰ Assim, apesar de evidências de que a SAOS se associa a um aumento da RI, independentemente da obesidade,³² alguns autores consideram ainda prematuro afirmar de forma definitiva esta associação.²⁰

Adicionalmente, as catecolaminas estimulam diretamente a mobilização de glicogénio e inibem o *uptake* de glicose pelas células musculares, estimulam a secreção de glucagon, inibem a secreção de insulina e promovem a gliconeogénese hepática, contribuindo para um estado hiperglicémico. Todavia, a HI parece afetar não só o sistema nervoso simpático, podendo mesmo conduzir a uma disfunção global do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, levando a um aumento dos níveis de corticosteroides, que perturbam igualmente a regulação da glicose e da insulina por mecanismos semelhantes.⁴⁹ Foi também evidenciado que a HI poderá ser responsável pela lesão de células β pancreáticas, possivelmente devido à indução de stress oxidativo, podendo assim afetar a função endócrina do pâncreas, com prejuízo da secreção de insulina.⁷⁸

Por outro lado, pode existir também um sentido inverso de causalidade, considerando a DM2 como fator indutor de alterações respiratórias durante o sono, uma vez que a disautonomia por neuropatia autonómica, possível consequência da DM2, pode ser responsável por disfunção do controlo respiratório central do diafragma e diminuição do tónus da via aérea superior.⁷⁷

Barceló *et al.*⁷⁹ e Nena *et al.*⁸⁰ sugeriram que a HSD pode constituir um útil marcador clínico de RI, ao demonstrarem uma associação entre HSD e RI e intolerância à glicose,^{79,80} independentemente da presença de obesidade.⁷⁹ Barceló *et al.* constataram ainda que apenas indivíduos com HSD revelaram uma melhoria da SI, após 3 meses de tratamento CPAP.⁷⁹ Adicionalmente, uma análise transversal de 2149 indivíduos demonstrou que a SAOS grave pode estar associada a DM2, independentemente de

obesidade, em indivíduos com HSD, relação não observada em indivíduos sem HSD.⁸¹ No entanto, Drager *et al.* não confirmaram a associação entre HSD e um pior perfil metabólico em indivíduos com SAOS e SM.¹⁵ Como tal, permanece incerto, sendo alvo de atuais projetos de investigação, o significado da HSD como marcador de alterações metabólicas.⁵⁶

4.1. Efeitos do tratamento CPAP na alteração do metabolismo da glicose

O efeito do tratamento CPAP sobre o controlo glicémico, SI e RI em indivíduos não diabéticos e diabéticos com SAOS, tem vindo a ser avaliado em diferentes estudos. (Tabela 6) Os estudos que integram indivíduos com SAOS e alterações do metabolismo da glicose mostram resultados contraditórios.

Apesar dos resultados significativos detetados por Coughlin *et al.* para os valores de PA, este grupo de trabalho não verificou alterações nos restantes parâmetros, nomeadamente glicemia em jejum, insulina em jejum e RI. Segundo os autores, o tratamento da SAOS reduz a hiperatividade simpática, o que explica as respostas cardiovasculares, mas não é suficiente para modificar o grau de RI, sobretudo se se tratar de doentes com IMC elevado.²²

Um estudo que incluiu indivíduos não diabéticos, euglicémicos, com SAOS moderada a grave, realizado com o objetivo de avaliar os efeitos de 6 meses de tratamento CPAP em marcadores do metabolismo da glicose e na RI, constatou apenas uma alteração significativa, mas muito reduzida, da HbA1c e somente em indivíduos com adesão ≥ 4 h/noite.⁶¹ Este estudo, ainda que bem delineado, tendo incluído uma amostra moderada, uma duração razoável de tratamento e critérios de exclusão

rigorosos (nomeadamente ocorrência de diminuição do IMC no decorrer do estudo), obteve resultados aquém do expectável na comprovação de que o CPAP melhora o metabolismo da glicose.

Dois estudos randomizados, que incluíram na sua amostra um número considerável de indivíduos, com SAOS moderada a grave, revelaram resultados mais promissores.^{30,31}

Weinstock *et al.* desenvolveram um rigoroso ensaio controlado, randomizado, duplamente cego em indivíduos com SAOS, predominantemente obesos e com intolerância à glicose, no qual não constataram uma normalização, ou sequer uma melhoria deste parâmetro, após 8 semanas de tratamento CPAP, comparativamente ao CPAP placebo. Todavia, verificaram uma melhoria significativa da SI, nos indivíduos que apresentavam IAH ≥ 30 e que esta melhorava, em comparação com o estado basal, por cada hora de CPAP ativo, sugerindo a ocorrência de efeitos metabólicos benéficos do CPAP na SAOS grave e com boa adesão ao tratamento.³⁰ Apesar de alguns dos indivíduos que integraram o estudo poderem não ter cumprido um mínimo de 4 horas de tratamento por noite, uma das vantagens deste estudo é ter explorado o efeito de diferentes adesões ao tratamento CPAP nos resultados, enfatizando a importância de maximizar a adesão ao tratamento. Para além disso, o estudo incluía uma grande percentagem de mulheres (58%), situação pouco usual em estudos nesta área, o que pode possibilitar a extrapolação dos resultados para um universo feminino. É de referir que, apesar de se tratar de um estudo *crossover*, apresentava um período de “washout” alargado.

Lam *et al.* orientaram um estudo que avaliou o impacto do CPAP na SI, em indivíduos não diabéticos com SAOS e $\text{IMC} \leq 35 \text{ kg/m}^2$, não tendo integrado a amostra

indivíduos com maior IMC, de forma a anular o efeito que a obesidade severa poderia ter sobre a SI, mascarando a contribuição da SAOS. Os indivíduos foram randomizados a CPAP terapêutico ou placebo por 1 semana, com tratamento continuado e reavaliação após 12 semanas dos indivíduos a realizar CPAP terapêutico. O grupo de trabalho constatou uma melhoria significativa da SI após 1 semana de CPAP, apenas nos indivíduos com obesidade ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), sendo que o efeito se manteve após 12 semanas de tratamento. Esta melhoria foi acompanhada por uma redução significativa da excreção urinária de catecolaminas, enfatizando o papel da ativação do simpático no desenvolvimento de RI.³¹

Nos dois estudos anteriormente descritos, foi considerado critério de exclusão a alteração de parâmetros de obesidade durante o tratamento, reforçando assim um papel independente da SAOS como fator de risco para alterações do metabolismo da glicose. Contrariamente, nenhum dos estudos demonstrou uma melhoria significativa da RI, estimada pelo índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance*), o que pode sustentar a hipótese de que, em indivíduos obesos, a RI possa ser determinada primariamente pela obesidade e, em menor grau, pela SAOS.

Os ensaios clínicos dedicados ao estudo do efeito do CPAP no metabolismo da glicose, em doentes diabéticos com SAOS, são reduzidos e igualmente contraditórios.

West *et al.* analisaram o efeito do tratamento CPAP na glicemia, na RI, na HbA1c e na adiponectinemia, não tendo encontrado diferenças significativas nestas variáveis, após 3 meses de tratamento.⁶² Apesar do seu desenho randomizado, controlado, duplamente cego, este estudo apresenta aspetos que importa referir, nomeadamente a presença de uma amostra relativamente pequena, adesão média <

4h/noite e a integração de doentes diabéticos mal controlados, com HbA1c média de 8,5%, particularidades que poderão ter condicionado melhores resultados.

Dawson *et al.*³² e Pallayova *et al.*,³³ recorrendo a sistemas de monitorização contínua, constataram efeitos positivos do CPAP no controlo glicémico, traduzidos por uma diminuição do valor médio e da variabilidade dos níveis de glicose durante o sono, desde a primeira noite³³ e após cerca de 40 dias de tratamento,³² em indivíduos maioritariamente³² ou apenas com SAOS grave.³³ Dada a forte correlação verificada entre a melhoria destes parâmetros e o IAH, estes resultados suportam a teoria de que a hipóxia intermitente e a fragmentação do sono, subjacentes às apneias e hipopneias recorrentes, funcionem como mecanismo responsável pela alteração do metabolismo da glicose.³³ Pallayova *et al.* falham ao não especificar a adesão alcançada, enquanto Dawson *et al.* constataram que estas alterações ocorrem em indivíduos com adesão \geq 4h/noite e, para além disso negaram alterações significativas da HbA1c. Tal como no estudo de West *et al.*,⁶² os participantes de ambos os estudos apresentavam DM2 relativamente mal controlada.

É de salientar que estes dois estudos apresentam limitações comuns, nomeadamente o facto de incidirem sobre uma amostra reduzida, constituída maioritariamente por indivíduos do sexo masculino, o que na ausência de correção para a variável sexo, pode condicionar a extrapolação de resultados. São estudos não randomizados e unicêntricos. Por outro lado, não foi equacionada uma possível perda de peso dos doentes durante o período em estudo, que poderia influenciar o metabolismo da glicose e introduzir um viés na interpretação dos resultados.

As ligeiras melhorias do metabolismo da glicose revelados por Weinstock *et al.*, Lam *et al.*, Dawson *et al.* e Pallayova *et al.*, podem ainda ser contestados face ao breve

período de tratamento CPAP³⁰⁻³³ sendo que a duração máxima de tratamento que preconizam é de 12 semanas, o que pode, em parte, explicar a presença de resultados não significativos do controlo glicémico, nomeadamente na HbA1c.³²

Por outro lado, os estudos recorrem a diferentes métodos para avaliar o metabolismo da glicose e a SI, desde avaliação simples da glicemia e insulinémia em jejum,^{30,31} monitorização contínua da glicose intersticial,^{32,33} ISI (*Insulin Sensitivity Index*)³⁰ e SITT (*Short Insulin Tolerance Test*),³¹ sendo que as limitações e sensibilidades de cada um dos métodos impedem uma interpretação e comparação lineares dos resultados.

Um aspeto de extrema importância prende-se com o facto de os estudos incluírem indivíduos com um elevado IMC médio,³⁰⁻³³ constatando-se mesmo resultados mais relevantes em indivíduos com maior IMC,³¹ ficando por esclarecer a possibilidade de se verificarem alterações em indivíduos não obesos.

A SAOS correlaciona-se fortemente com alterações do metabolismo da glicose, aparentemente independente da obesidade. Apesar de se poder admitir um efeito benéfico do tratamento CPAP, em indivíduos diabéticos e não diabéticos, dada a divergência dos resultados, mostra-se necessária a realização de estudos complementares.

5. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e dislipidemia

A SM, a obesidade e a DM2 são caracterizadas por um padrão específico de lípidos plasmáticos, designado por dislipidemia aterogénica, importante fator de risco cardiovascular, caracterizado por níveis elevados de LDL e TG e níveis baixos de HDL.⁶ Este padrão de dislipidemia é também comum na SAOS, sendo sugerido por vários estudos clínicos e experimentais que a SAOS agrava a dislipidemia, independentemente da presença de obesidade.⁵⁶

De facto, na SAOS, verifica-se um aumento do VLDL, TG, LDL e colesterol total, proporcional à gravidade do estímulo hipóxico. Considera-se que a HI, característica da SAOS, pode conduzir a uma alteração do metabolismo dos lípidos ao inibir a *clearance* de lipoproteínas, aumentando níveis plasmáticos de quilomícrons e VLDL (lipoproteínas ricas em TG), ao induzir supra-regulação da biossíntese lipídica hepática (causando um aumento da produção de TG) e ao aumentar a lipólise no tecido adiposo, por hiperativação do sistema nervoso simpático, aumentando o fluxo de ácidos gordos livres para o fígado que, ao ficarem disponíveis, aumentam ainda mais a síntese lipídica e causam esteatose hepática.⁸² É também importante referir que os ácidos gordos livres podem contribuir, por sua vez, para o stress oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, constituindo um fator de risco cardiovascular.⁸³

A Apolipoproteína-B (Apo-B) é um constituinte essencial das partículas aterogénicas e tem também vindo a ser detetada, em níveis elevados, nos indivíduos com SAOS, com diminuição após tratamento CPAP.⁵⁶

5.1. Efeitos do tratamento CPAP na dislipidemia

O número de estudos que avaliam os efeitos do tratamento CPAP nos lípidos plasmáticos é limitado, sobretudo os que consideram a avaliação do perfil lipídico como *outcome* primário. (Tabela 7)

Coughlin *et al.*, para além de não terem encontrado alterações respeitantes ao metabolismo da glicose, não encontraram igualmente alterações significativas dos valores de colesterol total, TG, LDL e HDL.²²

Dois estudos, que incluíram um número considerável de indivíduos, foram desenvolvidos especificamente para avaliar o perfil lipídico, após tratamento CPAP.^{34,35}

Steiropoulos *et al.* constataram, após seis meses de tratamento, uma diminuição significativa dos níveis plasmáticos de colesterol total e do rácio colesterol total/HDL, assim como dos níveis de PCR, homocisteína e do rácio ApoB/ApoA-I, em indivíduos com SAOS moderada a grave. Estas alterações só se verificaram no grupo de indivíduos com adesão ≥ 4 horas, mas não em indivíduos com adesão inferior.³⁴ Apesar de se tratar de um estudo não randomizado, este estudo apresenta a vantagem de preconizar uma considerável duração de tratamento.

Phillips *et al.* desenvolveram recentemente um estudo *crossover*, randomizado, com grupo controlado com placebo, cujo objetivo primário consistia em investigar o efeito do tratamento CPAP em indivíduos com SAOS grave na lipídemia pós-prandial, parâmetro considerado de maior risco cardiovascular do que os níveis de jejum. Este grupo de trabalho constatou uma redução significativa dos níveis pós-prandiais de TG e dos níveis de colesterol total, após 2 meses de tratamento CPAP, nos indivíduos com adesão $> 4,5$ h/noite.³⁵

Apesar dos resultados favoráveis apresentados pelos dois estudos referidos anteriormente, é de mencionar que as suas amostras eram constituídas maioritariamente por indivíduos do sexo masculino, o que pode condicionar uma aplicação efetivamente abrangente, se não for realizada uma correção para a variável sexo. É também de acrescentar que nestes estudos, não foi realizada uma estratificação dos indivíduos segundo a variável obesidade e não foram consideradas outras variáveis importantes, como dieta e atividade física, ou mesmo perda de peso durante o período em observação, o que condiciona a interpretação e generalização dos resultados.

Existe, assim, uma associação, a não ignorar, entre SAOS e dislipidemia, podendo-se equacionar um efeito benéfico do tratamento CPAP no perfil lipídico, sobretudo na presença de boa adesão. Neste âmbito, seria pertinente a realização de estudos mais longos e aprofundados, que contemplassem, um período de *follow-up* superior a 6 meses e, entre outras vertentes, a comparação entre resultados do tratamento CPAP isolado e do tratamento CPAP combinado com terapêutica específica para a dislipidemia.

6. Efeitos do tratamento PAP em indivíduos com sobreposição de Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e Síndrome Metabólica

Os ensaios clínicos discutidos previamente incluíam amostras constituídas por indivíduos com ou sem SM, indiscriminadamente. Na tentativa de colmatar esta fragilidade e de obter resultados demonstrativos da realidade resultante da sobreposição destas duas entidades clínicas, têm vindo a ser realizados estudos que analisam os efeitos do tratamento PAP nos parâmetros metabólicos e noutros parâmetros, em indivíduos com SAOS e simultaneamente SM. (Tabela 8)

Coughlin *et al.* desenvolveram um destes primeiros estudos, já referido e analisado previamente, no qual constataram alterações significativas no da PA, após 6 semanas de tratamento CPAP, em indivíduos com SAOS moderada a grave, mas falharam em encontrar alterações nos restantes parâmetros avaliados, assim como no número de indivíduos classificados com SM.²²

Pouco tempo depois desta publicação, Dorkova *et al.* publicaram os resultados de um ensaio clínico, no qual foram incluídos indivíduos apenas com SAOS grave, submetidos a tratamento CPAP durante 8 semanas.²⁷ Neste estudo, certificou-se que toda a amostra apresentava SAOS e SM concomitante, aspeto não cumprido em 30% dos indivíduos que integraram o estudo de Coughlin *et al.*²² Este grupo de trabalho constatou reduções significativas da PAS e PAD, colesterol total, TG, Apolipoproteína B e RI, mas não do HDL, LDL e glicemia em jejum. Verificaram-se também alterações significativas dos parâmetros de stress oxidativo e de inflamação sistémica. No entanto, estas alterações só foram verificadas nos indivíduos com adesão ≥ 4 h/noite,

comparativamente ao grupo com adesão < 4h/noite, sugerindo os autores que a adesão constitui o elemento chave que afeta os efeitos do tratamento CPAP.

Oyama *et al.* demonstraram melhoria da função endotelial após 3 meses de tratamento CPAP, em doentes com SAOS e SM, e diminuição significativa dos valores de PAS, PAD e PC. Verificaram igualmente uma ligeira melhoria nos valores de LDL, HDL e glicemia em jejum mas não uma alteração do valor da HbA1c, sendo necessário para que tal se verificasse, um período mais longo de observação.²¹

Dorkova *et al.* e Oyama *et al.* recorreram à definição desenvolvida pela *International Diabetes Foundation* (IDF) (Tabela 1) para a classificação dos indivíduos com SM. Apesar desta definição considerar *cut-offs* de obesidade diferentes dos considerados pelo NCEP-ATP III, este aspeto não é impeditivo para a comparação entre os restantes estudos, até porque se considera que a definição da IDF é revestida de maior sensibilidade.⁹

Mota *et al.* provaram que o sistema APAP (*Autotitrating Positive Airway Pressure*) poderá ser encarado como uma alternativa eficaz ao tratamento com CPAP, na melhoria de fatores de risco cardiovasculares em indivíduos com SAOS e SM. Os investigadores demonstraram uma diminuição da prevalência de SM de 63,5% para 47,3%, em indivíduos com SAOS moderada a grave, após 6 meses de tratamento. Esta redução, considerada pelos autores como estatisticamente significativa, verificou-se, sobretudo, em doentes com SAOS menos grave e com boa adesão à terapêutica. Para a alteração do estado metabólico, contribuiu principalmente a redução da PAS e PAD e dos TG.²⁸

Os estudos citados anteriormente apresentam limitações comuns nomeadamente, a presença de uma pequena amostra populacional, de um período curto de intervenção

^{21,22,27} e de não serem randomizados,^{21,27,28} sendo que nos ensaios de Mota *et al.* e Oyama *et al.* não foi mesmo incluído um grupo de controlo.^{21,28} Por outro lado, não equacionaram aspetos que podem constituir importantes fatores de confundimento como tratamento farmacológico de HTA, dislipidemia ou DM2,^{21,22,27,28} ou a realização de CPAP prévio,^{21,27} que pode comprometer a adesão ao tratamento.

Sharma *et al.* desenvolveram um estudo rigoroso com um desenho *crossover*, randomizado, controlado com placebo, duplamente cego, que incluiu 3 meses de tratamento CPAP, 3 meses de CPAP placebo e um período de “*washout*” de 1 mês entre as intervenções, de forma a desenvolver resultados que pudessem servir como contraponto.²⁹ Os resultados deste estudo revelaram que o tratamento CPAP, em comparação com CPAP placebo, estava associado a uma diminuição média significativa da PAS, PAD, colesterol total, colesterol não-LDL, LDL, TG, HbA1c e PC e aumento significativo do HDL, sendo que a alteração dos parâmetros metabólicos, na sua globalidade, ocorreu nos doentes com melhor adesão à terapêutica (≥ 5 horas por noite). Apesar da diminuição do valor da HbA1c, tal como no estudo de Coughlin *et al.*,²² não foi demonstrado o efeito do tratamento CPAP na glicemia em jejum, insulina em jejum, ou RI, contrariando o estudo de Dorkova *et al.*²⁷ A divergência de resultados pode dever-se a diferenças raciais ou étnicas entre as populações estudadas. Os investigadores constataram uma diminuição de 20% na frequência de SM, após 3 meses de tratamento. Esta inversão ocorreu devido a uma diminuição significativa de apenas um dos componentes da SM, sem que nenhum em particular pudesse ser referido como responsável.

Constata-se que são ainda poucos os ensaios clínicos que exclusivamente incluem na amostra de estudo indivíduos com sobreposição de SAOS e SM.^{21,27-29}

Tal como nos estudos referidos nos tópicos anteriores, estes ensaios clínicos apresentam amostras constituídas apenas^{22,28} ou maioritariamente^{21,27,29} por indivíduos do sexo masculino e com SAOS moderada a grave.^{21,22,28,29} Por outro lado, são estudos unicêntricos, podendo refletir apenas características populacionais locais. Tais particularidades podem contribuir para uma limitação da extrapolação dos resultados.

No entanto, os resultados apresentados pelos diferentes estudos permitem, de forma geral, inferir que o tratamento PAP pode contribuir para uma melhoria dos parâmetros metabólicos e mesmo para a redução de SM.^{28,29} Esta alteração estará relacionada com menor gravidade da SAOS²⁹ e boa adesão ao tratamento,^{28,29} sendo que o parâmetro metabólico mais propício à reversibilidade parece ser a hipertensão arterial.^{22,28,29}

Todos estes estudos enfatizam a importância da boa adesão ao tratamento, estabelecendo mesmo limites mínimos para a ocorrência de alterações metabólicas, salientando-se a importância de uma adesão mínima de 4 horas por noite. Apesar de um período curto de tratamento CPAP parecer ser insuficiente para reduzir significativamente a prevalência de SM,²² uma duração de 3 meses pode ser bastante para reverter os valores de vários parâmetros metabólicos,^{21,29} sendo condição fundamental a existência de uma boa adesão.

Conclusão

A SAOS tem vindo a ser associada a alterações metabólicas como obesidade, HTA, intolerância à glicose e dislipidemia, alterações essas que constituem fatores de risco cardiovascular e que integram a SM, verificando-se um aumento da prevalência desta síndrome em indivíduos com SAOS. Na base desta associação poderão estar processos biológicos complexos que constituem mecanismos promotores de disfunção metabólica.

A associação entre SAOS e HTA, SAOS e alteração do metabolismo da glicose e SAOS e dislipidemia prefigura-se independente da obesidade. Todavia, deve manter-se presente que a obesidade constitui um fator de confundimento major, cuja presença não deve ser descuidada. Justifica-se assim a realização de estudos complementares, nomeadamente no sentido de averiguar a possibilidade da incidência de SM em indivíduos com SAOS ser independente desta variável.

Uma vez que a SAOS e a SM constituem fatores de risco cardiovascular sinérgicos, é notória a necessidade de se encontrarem opções terapêuticas eficazes para o controlo destas patologias.

Os efeitos do tratamento CPAP no metabolismo têm vindo a ser avaliados em diversos ensaios clínicos e, de uma forma geral, realçam a responsabilidade da SAOS nas alterações que integram a SM. Estes estudos demonstram resultados promissores no que diz respeito à resposta da PA e da dislipidemia a este método de tratamento. Porém, relativamente à alteração do metabolismo da glicose os resultados são controversos e, no que concerne à obesidade, o tratamento CPAP mostra-se incrivelmente limitado. Os estudos clínicos dedicados à análise dos efeitos do tratamento PAP, em indivíduos com

sobreposição de SAOS e SM, sugerem uma melhoria dos parâmetros metabólicos e uma redução da prevalência da SM nestes doentes. De uma forma geral, os ensaios clínicos dedicados à avaliação dos efeitos do tratamento da SAOS valorizam e reforçam a importância da adesão aos sistemas de PAP.

Neste sentido, e apesar da dificuldade em submeter doentes com SAOS a estudos randomizados e controlados com placebo, a avaliação dos efeitos do tratamento na SM representa uma temática merecedora de estudos mais abrangentes. Mostra-se pertinente a realização de estudos com maiores grupos de amostra, maior duração do período de tratamento e ponderação da variável obesidade, nos quais fosse também avaliado o possível efeito aditivo, ao tratamento PAP, de terapêutica farmacológica de acordo com a especificidade de cada alteração metabólica. Por outro lado, poderia ser importante avaliar o efeito de tratamentos da SAOS alternativos ao PAP, nomeadamente dispositivos orais, sobre os parâmetros metabólicos que definem SM.

Sendo a SAOS particularmente prevalente entre indivíduos do sexo masculino, verifica-se uma lacuna na investigação desta patologia no universo feminino. Assim, e uma vez que a associação entre SAOS e SM se verifica também em mulheres, seria conveniente que os ensaios clínicos desenvolvidos nesta área incluíssem amostras com índices mais representativos e proporcionais de ambos os sexos.

Resta acrescentar que a SAOS, que tem vindo a alcançar um reconhecimento crescente, é uma condição clínica altamente perturbadora da qualidade de vida e da saúde, sendo essencial o seu diagnóstico e tratamento adequados.

Agradecimentos

À minha orientadora, Sra. Dra. Cláudia Chaves Loureiro, pelas hipóteses de trabalho que me perspectivou, pelo exemplo de dedicação e competência, e pela muita atenção com que sempre me acolheu.

Referências bibliográficas

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd Edition: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
2. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-7.
3. Jean-Louis G, Zizi F, Brown D, Ogedegbe G, Borer J, McFarlane S. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms. *Minerva Pneumol.* 2009;48(4):277-93.
4. Lurie A. Cardiovascular disorders associated with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol.* 2011;46:197-266.
5. 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.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.

7. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1769-78.
8. Bonsignore MR, Zito A. Metabolic effects of the obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(4):255-60.
9. 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. *Circulation*. 2005; 112(17):2735–52.
10. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36.
11. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):467-72.
12. Agrawal S, Sharma SK, Sreenivas V, Lakshmy R. Prevalence of metabolic syndrome in a north Indian hospital-based population with obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*. 2011;134(5):639-44.
13. Theorell-Haglöw J, Berne C, Janson C, Lindberg E. The role of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome: a population-based study in women. *Sleep Med*. 2011;12(4):329-34.

14. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):490-5.
15. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2010;5(8):e12065.
16. Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J*. 2009;34(1):243-60.
17. 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.
18. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
19. Collen J, Lettieri C, Kelly W, Roop S. Clinical and polysomnographic predictors of short-term continuous positive airway pressure compliance. *Chest*. 2009;135(3):704-9.
20. Lévy P, Tamisier R, Minville C, Launois S, Pépin JL. Sleep apnoea syndrome in 2011: current concepts and future direction. *Eur Respir Rev*. 2011;20(121):134-46.
21. Oyama J, Yamamoto H, Maeda T, Ito A, Node K, Makino N. Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol*. 2012;35(4):231-6.

22. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J.* 2007;29(4):720-7.
23. Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J.* 2008;32(6):1488-96.
24. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JJ, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;341:c5991.
25. Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM, Diegues-Silva L, Marcondes B, Couto RB, et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2011;57(3):549-55.
26. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(2):103-7.
27. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest.* 2008;134(4):686-92.

28. Mota PC, Drummond M, Winck JC, Santos AC, Almeida J, Marques JA. APAP impact on metabolic syndrome in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2011;15(4):665-72.
29. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2277-86.
30. Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, Ismail-Beigi F, Aylor J, Babineau DC, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep*. 2012;35(5):617-25.
31. Lam JC, Lam B, Yao TJ, Lai AY, Ooi CG, Tam S, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;35(1):138-45.
32. Dawson A, Abel SL, Loving RT, Dailey G, Shadan FF, Cronin JW, et al. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(6):538-42.
33. Pallayova M, Donic V, Tomori Z. Beneficial effects of severe sleep apnea therapy on nocturnal glucose control in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(1):e8-11.
34. Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, Fiteli C, Kataropoulou M, Froudarakis M, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk

factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2007;132(3):843-51.

35. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipidemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):355-61

36. Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Ozturk L, Salman S, Ece T. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung*. 2009;187(2):75-81

37. de Lima AM, Franco CM, de Castro CM, Bezerra Ade A, Ataíde L Jr, Halpern A. Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2010;79(5):370-6.

38. Carneiro G, Togeiro SM, Ribeiro-Filho FF, Truksinas E, Ribeiro AB, Zanella MT, et al. Continuous positive airway pressure therapy improves hypoadiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(6):537-42.

39. Sovova E, Hobzova M, Stejskal D, Sova M, Kolek V, Zapletalova J. Treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure decreases adipocyte fatty acid-binding protein levels. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012;156(1):58-62.

40. Redenius R, Murphy C, O'Neill E, Al-Hamwi M, Zallek SN. Does CPAP lead to change in BMI? *J Clin Sleep Med*. 2008;4(3):205-9.
41. Münzer T, Hegglin A, Stannek T, Schoch OD, Korte W, Büche D, et al. Effects of long-term continuous positive airway pressure on body composition and IGF1. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):695-704.
42. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax*. 2012;67(12):1081-9.
43. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):706-12.
44. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(20):2161-8.
45. Fava C, Montagnana M, Favalaro EJ, Guidi GC, Lippi G. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(3):280-97.
46. Baguet JP, Barone-Rochette G, Pépin JL. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertens*. 2009;23(7):431-43.
47. Lavie L. Oxidative stress--a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):303-12.

48. Murri M, García-Delgado R, Alcázar-Ramírez J, Fernández de Rota L, Fernández-Ramos A, Cardona F, et al. Continuous positive airway pressure therapy reduces oxidative stress markers and blood pressure in sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(3):1289-301.
49. Jun J, Polotsky VY. Sleep disordered breathing and metabolic effects: evidence from animal models. *Sleep Med Clin.* 2007;2(2):263–77.
50. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology.* 2012;17(2):223-36.
51. Kostapanos MS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk is metabolic syndrome the link? *Angiology.* 2012;63(8):569-73.
52. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor P, et al. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:909-20.
53. Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(4):271–7.
54. Bonsignore MR, Eckel J. ERS Meeting report. Metabolic aspects of obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Rev.* 2009;18(112):113-24.
55. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol.* 2005;99(4):1592-9.

56. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Resp J.* 2012;39(3):746-7.
57. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope.* 2008;118(2):339-47.
58. Yu Jc, Berger P 3rd. Sleep apnea and obesity. *S D Med.* 2011;Spec No:28-34.
59. Lam DC, Xu A, Lam KS, Lam B, Lam JC, Lui MM, et al. Serum adipocyte-fatty acid binding protein level is elevated in severe OSA and correlates with insulin resistance. *Eur Respir J.* 2009;33(2):346-51.
60. Del Ben M, Fabiani M, Loffredo L, Polimeni L, Carnevale R, Baratta F, et al. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm Med.* 2012;12:36.
61. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Tsara V, Fiteli C, Tzouvelekis A, et al. Markers of glycemic control and insulin resistance in non-diabetic patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome: does adherence to CPAP treatment improve glycemic control? *Sleep Med.* 2009;10(8):887-91.
62. 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.
63. Dopp JM, Reichmuth KJ, Morgan BJ. Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9(6):529-34.

64. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378–84.
65. 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.
66. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens.* 2012;26(5):281-7.
67. Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Baguet JP, Dematteis M, Mach F. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(5):400-10.
68. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest.* 2005;128(5):3407-12.
69. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension.* 2009; 53(1):64-9.
70. Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):954-60.
71. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009;122(12):1122–7.

72. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ. International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(1):2–12.
73. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr.* 2009;4(2):89-95.
74. 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. *Am J Epidemiol.* 2004;160(6):521-30.
75. 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.
76. Pillai A, Warren G, Gunathilake W, Idris I. Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(9):945-9.
77. Bopparaju S, Surani S. Sleep and diabetes. *Int J Endocrinol.* 2010;2010: 759509.
78. Xu J, Long YS, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(6):783-90.

- 79.Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Martínez P, Soriano JB, Piérola J, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax*. 2008;63(11):946-50.
- 80.Nena E, Steiropoulos P, Papanas N, Tsara V, Fiteli C, Froudarakis ME, et al. Sleepiness as a marker of glucose deregulation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):181-6.
- 81.Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Heitman SJ, Hanly PJ, Faris PD, Quan H, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. *Thorax*. 2009;64(10):834-9.
- 82.Drager LF, Jun PC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(5):843-51.
- 83.Pilz S, Marz W. Free fatty acids as a cardiovascular risk factor. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46 (4): 429–34.