

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E
REABILITAÇÃO - PPGMHR

PREVALÊNCIA E GRAVIDADE DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO DE
INDIVÍDUOS COM OBESIDADE GRAU III EM PRÉ-OPERATÓRIO DE
CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA.

VINICIUS PORTILHO CABRAL

Anápolis, GO

2023

VINICIUS PORTILHO CABRAL

PREVALÊNCIA E GRAVIDADE DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO DE
INDIVÍDUOS COM OBESIDADE GRAU III EM PRÉ-OPERATÓRIO DE
CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA.

Projeto de pesquisa apresentado ao Exame de
Defesa de Mestrado em Movimento Humano e
Reabilitação da Universidade Evangélica de Goiás –
UNIEVANGÉLICA.

Orientador: Prof. Dr. Wilson Rodrigues Freitas Junior

Co-orientador: Prof. Dr. Luís Vicente F. Oliveira

Anápolis, GO

2023

C117

Cabral, Vinícius Portilho.

Prevalência e gravidade de apneia obstrutiva do sono de indivíduos com obesidade grau III em pré-operatório de cirurgia bariátrica e metabólica / Vinícius Portilho Cabral - Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica, 2023.

47p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Wilson Rodrigues Freitas Júnior.

Coorientador: Prof. Dr. Luis Vicente Franco Oliveira.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em

Movimento Humano e Reabilitação – Universidade Evangélica de Goiás –

UniEvangélica, 2023.

1. Obesidade
 2. Apneia obstrutiva do sono
 3. Sonolência diurna excessiva
 4. Escala de sonolência de Epworth
 5. StopBang
 6. Cirurgia bariátrica
- I. Freitas Júnior, Wilson Rodrigues II. Oliveira, Luis Vicente Franco III. Título

CDU 615.8

Catálogo na Fonte

Elaborado por Rosilene Monteiro da Silva CRB1/3038



FOLHA DE APROVAÇÃO
PREVALÊNCIA E GRAVIDADE DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO DE INDIVÍDUOS
COM OBESIDADE GRAU III EM PRÉ-OPERATÓRIO DE CIRURGIA BARIÁTRICA E
METABÓLICA
VINÍCIUS PORTILHO CABRAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação -PPGMHR da Universidade Evangélica de Goiás - Unievangelica como requisito parcial à obtenção do grau de MESTRE.

Linha de Pesquisa: Avaliação, Prevenção e Intervenção Terapêutica no Sistema Cardiorrespiratório (APIT)

Aprovado em 19 de dezembro de 2023.

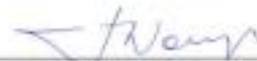
Banca examinadora

Documento assinado digitalmente
 **WILSON RODRIGUES DE FREITAS JÚNIOR**
CPF: 23.096.200-12 | INSC: 094.0300
Verifique em: https://verifica.br.gov.br

Prof. Dr. Wilson Rodrigues Freitas Júnior

Documento assinado digitalmente
 **LUIS VICENTE FRANCO DE OLIVEIRA**
CPF: 20.075.020-12 | INSC: 011.4198
Verifique em: https://verifica.br.gov.br

Prof. Dr. Luís Vicente Franco de Oliveira



Prof. Dr. Sérgio Roberto Naaf

AGRADECIMENTOS

À minha mulher, parceira de vida e profissão, Isabel Franco Lopes de Araújo, pelo incentivo e companheirismo.

Ao meu orientador, Professor Doutor Wilson Rodrigues de Freitas Júnior e ao Coorientador Professor Doutor Luís Vicente Franco de Oliveira, por toda colaboração e orientação na elaboração deste trabalho.

A todos que colaboraram diretamente ou indiretamente para realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução. A Organização Mundial da Saúde lista a obesidade como um dos mais importantes problemas de saúde do mundo moderno. Estima-se que mais da metade da população mundial estará com sobrepeso ou obesidade até 2030. A obesidade em si é um fator de risco independente para inúmeras condições de saúde, entre elas a síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono (AOS). **Objetivos:** Verificar a prevalência e gravidade da AOS em pacientes com obesidade grau III encaminhados a cirurgia bariátrica e metabólica (CBM). **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo transversal que segue as recomendações do *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies*. A coleta de dados foi realizada em um serviço privado de Fisioterapia e no Hospital do Rim – Instituto de Urologia e Nefrologia de Goiânia, na cidade de Goiânia (GO), Brasil. **Resultados:** Foram avaliados 613 pacientes obesos grave, de ambos os sexos, com média de idade de $39,9 \pm 11,35$ e IMC médio de $42,21 \pm 5,85$ encaminhados a CBM. Todos os pacientes realizaram a polissonografia basal noturna em laboratório. Em relação às queixas de sono, o ronco apresentou maior prevalência (16,56%), seguido de bruxismo (1,15%) e movimento periódico de membros (0,33%). Da amostra total analisada, 76,89% dos pacientes de ambos os sexos apresentaram AOS. Considerando um índice de apneia/hipopneia acima de 15 eventos por hora o que caracteriza uma AOS moderada a grave, observa-se que 48% dos pacientes obesos graves se encontravam nesta classificação. Quando analisada a correlação entre as variáveis, a AOS apresentou correlação positiva com as variáveis idade, peso, IMC e circunferência de pescoço. **Conclusão:** Pode-se concluir que os pacientes com obesidade grau III encaminhados a CBM apresentaram correlações positivas significativas entre o IAH e a idade, peso, IMC e circunferência do pescoço, associado a uma alta prevalência de AOS e considerável gravidade.

Palavras Chave: Obesidade; Apneia Obstrutiva do Sono, Sonolência Diurna Excessiva, Escala de Sonolência de Epworth, StopBang, Cirurgia Bariátrica.

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM – Associação Americana de Medicina do Sono

AOS – Apneia Obstrutiva do Sono

AVEI – Acidente Vascular Encefálico Isquêmico

CBM – Cirurgia Bariátrica e Metabólica

CPAP – Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas

CCR – Câncer Colorretal

CVF – Capacidade Vital Forçada

DAC – Doença Aterosclerótica

DCV – Doença Cardiovascular

DCI – Doença Cardíaca Isquêmica

DMII – Diabetes Mellitus tipo II

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ECG - Eletrocardiograma

EEG – Eletroencefalograma

EMG – Eletromiograma

EOG – Eletrooculograma

ESE – Escala de Sonolência Diurna de Epworth

EUA – Estados Unidos da América

FA – Fibrilação Atrial

GUT - microbiota intestinal

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HI – Hipóxia Intermitente

HIF – Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa

IAH – Índice de Apneia/Hipopneia por hora de Sono

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

ICDS – Classificação Internacional de Distúrbios do Sono

IDO – Índice de Dessaturação de Oxigênio

IDR – Índice de Distúrbios Respiratórios

IMC – Índice de Massa Corporal

IMCE – células epiteliais colônicas Immorto-Min

IL-6 – Interleucina-6

OMS – Organização Mundial de Saúde

PEP – Perda Excessiva de Peso

PSG – Polissonografia

REBEC – Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

REM – Movimento Rápido dos Olhos

SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

SpO₂ – saturação arterial de oxi-hemoglobina

SPSS - Statistical Package for Social Sciences

SM – Síndrome Metabólica

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

VEF1 – Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo principal.....	16
2.2 Objetivos específicos	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
3.1 Desenho do estudo	16
3.2 Aspectos éticos	16
3.3 Seleção dos participantes	17
3.4 Critérios de inclusão.....	17
3.5 Critérios de exclusão.....	18
3.6 Desfecho	18
3.6.1 Polissonografia Basal Noturna.....	18
3.7 Cálculo amostral	19
3.8 Análise estatística	19
3.9 Confidencialidade e privacidade	20
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSSÃO	23
6. CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	33

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) lista a obesidade como um dos mais importantes problemas de saúde do mundo moderno. Estima-se que mais da metade da população mundial estará com sobrepeso ou obesidade até 2030⁽¹⁾. O excesso de peso corporal também compromete as crianças, 6% das meninas e 8% dos meninos com idades entre 5 e 19 anos se encontravam com sobrepeso ou obesas em 2016^(2,3). Enfatiza-se que a obesidade é um desafio tanto para países desenvolvidos como para países em desenvolvimento⁽¹⁾. A obesidade em si é um fator de risco independente para inúmeras condições de saúde, entre elas a síndrome metabólica (SM) e apneia obstrutiva do sono (AOS)⁽⁴⁻⁸⁾. Quando se fala dos distúrbios do sono, o excesso de massa corporal tem uma posição bem estabelecida como um importante fator de risco independente para AOS^(7,8).

Segundo a OMS, o índice de massa corpórea (IMC) é uma fórmula que pode expressar o grau de sobrepeso ou obesidade na população. O IMC é calculado pelo peso em quilogramas, dividido pela altura em metros ao quadrado. A OMS estabeleceu diferentes pontos de corte para permitir a classificação da obesidade, sendo grau 1 para os indivíduos com IMC entre 30 e 34,9 Kg/m², grau 2 para indivíduos com IMC entre 35 e 39,9 Kg/m² e grau 3, para indivíduos com IMC acima de 40 Kg/m²⁽¹⁾.

Entre os vários fatores de risco para AOS, o IMC ≥ 25 kg/m² desempenha um papel fundamental, pois um ganho de peso de 10% poderia levar a um aumento de 32% no índice de apneia-hipopneia (IAH), enquanto que a perda ponderal de 10% está associada a uma queda de 26% do IAH⁽⁹⁾.

O IMC está diretamente correlacionado com a gravidade da AOS⁽¹⁰⁾. A característica que distingue a obesidade de outros fatores de risco para AOS é a sua modificabilidade, tornando-se o excesso de peso corporal, clinicamente o fator de risco mais importante⁽¹¹⁾. A AOS pode contribuir para o ganho de peso em pacientes obesos em um mecanismo associado a outras complicações tais como fragmentação do sono, ativação simpática, resistência à insulina entre outros⁽¹²⁻¹⁵⁾.

De acordo com a literatura científica, a obesidade é um fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV), incluindo a doença aterosclerótica (DAC), infarto agudo do miocárdio (IAM), angina, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), acidente vascular encefálico (AVEI), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e fibrilação atrial (FA). Em um estudo com mais de 37 mil adolescentes, foi observado que sujeitos com um IMC mais elevado, mesmo dentro da faixa de normalidade, apresentavam maior risco de DAC na vida adulta⁽¹⁶⁾.

O estudo *Multiethnic Study of Atherosclerosis* avaliou os efeitos da obesidade sobre os fatores de risco cardiovasculares e sobre os sinais subclínicos de DCV em 6.814 participantes sem doença prévia. A HAS e a diabetes Mellitus tipo II (DMII), bem como sinais cardiovasculares subclínicos foram mais prevalentes em pacientes obesos do que em participantes não obesos⁽¹⁷⁾.

Os participantes do *Framingham Heart Study* com mais de 44 anos foram utilizados para avaliar o efeito da obesidade sobre o risco de DCV (angina, IAM, DAC ou AVEI), DMII, HAS e hipercolesterolemia. Durante o período de acompanhamento, o risco relativo ajustado para a idade para DCV foi de 1,46 nos homens e 1,64 nas mulheres, e para HAS foi ainda maior entre homens e mulheres com obesidade, 2,21 e 2,75, respectivamente⁽¹⁸⁾.

A AOS é definida principalmente como uma alteração anatômica concomitante à obesidade. Atualmente ela se encontra bem reconhecida como sendo uma manifestação da obesidade decorrente de um mecanismo de desenvolvimento mais molecular do que anatômico^(7,19). A resistência à insulina e o aumento do nível de leptina são fatores independentes da obesidade associada à AOS. Um dos mecanismos considerados no impacto da leptina na AOS é a sua influência direta no centro respiratório no sistema nervoso central⁽⁵⁾.

A AOS, caracterizada pelo colapso total ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono leva a hipóxia crônica intermitente, fragmentação do sono e a ativação inflamatória. A AOS é altamente prevalente em pacientes obesos e pode contribuir para o risco cardiometabólico, exercendo efeitos prejudiciais no metabolismo do tecido adiposo e potencializando a disfunção do tecido adiposo tipicamente observada em pessoas obesas⁽²⁰⁾.

Em uma recente revisão de literatura realizada por Renjune e colaboradores (2023), os autores destacam que a prevalência da SAOS continua a aumentar em todo o mundo, particularmente em indivíduos obesos, de meia-idade e idosos. O mecanismo de colapso das vias aéreas superiores não é completamente compreendido, mas está associado a vários fatores, incluindo obesidade, alterações craniofaciais, alteração da força muscular nas vias aéreas superiores, neuropatia faríngea e deslocamento de fluidos para o pescoço durante a noite em posição de decúbito⁽²¹⁾.

As pausas respiratórias recorrentes, principal característica da AOS, levam à hipóxia intermitente (HI) e hipercapnia, acompanhadas de dessaturação de oxigênio no sangue e despertar durante o sono, o que aumenta acentuadamente o risco para várias patologias. A HI induz a disbiose da microbiota intestinal (GUT), comprometendo a barreira intestinal e alterando os metabólitos intestinais que por sua vez, levam a um quadro de estresse oxidativo secundário, inflamação sistêmica e à ativação simpática. A HI apresenta um efeito importante na patogênese de diversas patologias, incluindo distúrbios cardiocerebrovasculares, distúrbios neurológicos, doenças metabólicas, câncer e distúrbios reprodutivos⁽²¹⁾.

Em um estudo publicado em 2021, por Gao e colaboradores, os autores demonstraram o efeito da HI na GUT de pacientes com AOS em genes associados ao câncer colorretal (CCR). O CCR é uma das causas mais comuns de morte por câncer em todo o mundo. A AOS, que compartilha muitos fatores de risco em comum com o CCR, é prevalente entre os pacientes com CCR. De acordo com os autores, a AOS pode promover o desenvolvimento do CCR de forma independente, mas o mecanismo ainda é desconhecido. A HI é uma das características da AOS que de maneira crônica influencia os genes associados ao CCR⁽²²⁾.

A literatura científica já demonstrou que pacientes com AOS apresentam uma disbiose da GUT, que por sua vez desempenha um papel importante na carcinogênese do CCR. Em um modelo experimental, os autores utilizaram células pré-cancerosas de CCR com células epiteliais colônicas Imorto-Min (IMCE). Inicialmente, as células foram expostas à HI em uma câmara especial por 4 horas, 8 horas e 12 horas.

Em seguida, fezes de 6 pacientes com AOS e 6 controles saudáveis foram coletadas e transformadas em fluido fecal estéril para incubação com células IMCE por 12 h. As células foram então expostas à HI por 4 h, 8 h e 12 h. Após a exposição à HI, foram testadas as expressões de genes e citocinas inflamatórias associadas ao CCR, como β -catenina, STAT3, Fator Induzível por Hipóxia 1 alfa (HIF-1 α), interleucina-6 (IL-6), Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), c-myc e ciclinaD1⁽²²⁾.

Ao final do estudo, os autores demonstraram que a HI e a GUT de pacientes com AOS ativaram a expressão de HIF-1 α e a via STAT3 em células IMCE, sem influência na via da β -catenina, o que sugeriu que a HI, a via STAT3, a inflamação crônica e a disbiose da microbiota intestinal podem estar envolvidos na carcinogênese do CCR correlacionada com AOS⁽²²⁾.

De acordo com os primeiros estudos epidemiológicos, a AOS é uma doença importante, que compromete pelo menos 2% das mulheres e 4% dos homens, em todo o mundo⁽²³⁾.

Posteriormente, um grande estudo epidemiológico realizado no Brasil, conduzido por Tufik e colaboradores em 2010 estimou a prevalência da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), utilizando técnicas clínicas e epidemiológicas mais modernas⁽²⁴⁾. Este estudo de base populacional utilizou uma amostra probabilística por conglomerados em três estágios de habitantes adultos da cidade de São Paulo para representar a população de acordo com sexo, idade (20-80 anos) e status socioeconômico. Foram realizadas entrevistas presenciais e polissonografia (PSG) noturnas em laboratório utilizando cânula nasal. A prevalência da SAOS foi determinada de acordo com os critérios da mais recente Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICDS-2) da Academia Americana de Medicina do Sono – AASM (2005)⁽²⁵⁾.

Neste estudo, um total de 1.042 voluntários com média de idade de 42 +/- 14 anos; 55% eram mulheres e 60% apresentavam um IMC >25 kg/m². Após a realização da PSG, foi observada SAOS em 32,8% dos participantes (IC 95%, 29,6-36,3). Um modelo de regressão logística multivariada identificou diversas associações independentes e fortes para a presença de SAOS: homens tiveram maior associação que mulheres (OR=4,1; IC 95%, 2,9-5,8; P<0,001) e indivíduos obesos (OR=10,5; 95% IC, 7,1-15,7; P<0,001) do que indivíduos com peso normal.

O fator de associação ajustado aumentou com a idade, atingindo OR=34,5 (IC 95%, 18,5-64,2; P<0,001) para pessoas de 60 a 80 anos quando comparado ao grupo de 20 a 29 anos⁽²⁴⁾. Os autores também observaram que o baixo nível socioeconômico foi fator de proteção para os homens (OR=0,4), mas foi fator associado para as mulheres (OR=2,4). A menopausa autorreferida explicou essa associação aumentada (OR ajustado para idade = 2,1; IC 95%, 1,4-3,9; P <0,001), e foi mais frequente na classe mais baixa (43,1%) do que na classe média (26,1%) ou mulheres de classe alta (27,8%)⁽²⁴⁾.

Este estudo é o primeiro levantamento de apneia em uma grande área metropolitana da América do Sul que identifica uma prevalência de SAOS maior do que a encontrada em outros estudos epidemiológicos. Isso pode ser explicado pela utilização do processo de amostragem probabilística, obtendo baixíssima taxa de recusa à PSG, pela utilização de técnicas e critérios clínicos atuais, pela inclusão de grupos mais velhos e pela maior prevalência de obesidade na população estudada.

A AOS é um distúrbio respiratório relacionado ao sono, caracterizado por obstrução das vias aéreas superiores durante o sono com duração de pelo menos 10 segundos, que resulta em um ciclo de hipoxemia, aumento do trabalho respiratório e microdespertares frequentes, sendo a obesidade o mais comum fator de risco conhecido⁽²⁶⁾. Além disso, ao longo das últimas décadas, os critérios utilizados para a determinação da prevalência de AOS foram redefinidos, principalmente porque a prevalência de obesidade continua a aumentar⁽²⁶⁾.

A AASM avalia que a prevalência real da AOS seja muito maior na população gravemente obesa do que na população em geral. Estima-se que a AOS seja prevalente em 60 a 80% dos pacientes aguardando cirurgia bariátrica⁽²⁵⁾.

Em um recente estudo publicado em 2019 por Benjafeld e colaboradores, os autores realizaram uma estimativa da prevalência global da AOS através de uma revisão de literatura. Foram levantados dados confiáveis de 17 estudos publicados que apresentavam a prevalência da AOS em 16 países. Para a realização desta revisão foram utilizados os critérios diagnósticos da AASM de 2012 e valores limiares de IAH de cinco ou mais eventos por hora e 15 ou mais eventos por hora.

De acordo com os estudos analisados, pode-se estimar que 936 milhões (IC 95% 903-970) de adultos de ambos os sexos com idade entre 30-69 anos apresentam sintomas leves enquanto a AOS moderada ou grave foi relatada em 425 milhões (399-450) adultos com idades entre 30 e 69 anos em todo o mundo. Segundo os autores, o número de indivíduos que apresentam AOS foi maior na China, seguida pelos Estados Unidos da América (EUA), Brasil e Índia⁽²⁷⁾. Até o presente momento, este foi o primeiro estudo a relatar a prevalência global da AOS chamando a atenção para 1 bilhão de pessoas comprometidas, com uma prevalência superior a 50% em alguns países. De acordo com este estudo, apresentamos na Tabela 1 os dados de prevalência da AOS em diversos países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Tabela 1. Estudos que relatam dados específicos de cada país sobre a prevalência da apneia obstrutiva do sono

	Tamanho da amostra	Ano	Idade faixa, anos	Homens (%)	Critérios de pontuação	Nasal pressão	IAH \geq 5 eventos por h		IAH \geq 15 eventos por h	
							Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Austrália ⁽²⁸⁾	380	2008	40–65	73%	AASM 2012	Sim	25,5%	23,5%	4,7%	4,9%
Brasil ⁽²⁴⁾	1042	2010	20–80	45%	AASM 2007	Sim	46,5%	30,6%	24,8%	9,6%
China ⁽²⁹⁾	3648	2005	\geq 20	50%	Chicago 1999	Não especificado	24,2%	24,2%	9,5%	9,5%
Alemanha ⁽³⁰⁾	1208	2018	20–81	54%	AASM 2007	Sim	59,4%	33,2%	29,7%	13,2%
Hong Kong ⁽³¹⁾	153	2001	30–60	100%	AASM 2007	Não	8,8%	..	5,3%	..
Hong Kong ⁽³²⁾	106	2004	30–60		AASM 2007	Não	..	3,7%	..	1,9%
Islândia ⁽³³⁾	415	2016	40–65	..	AASM 2007	Sim	13,3%	10,8%	10,6%	4,8%
Índia ⁽³⁴⁾	365	2009	30–65	..	Chicago 1999	Sim	13,5%	6,1%	5,5%	6,1%
Japão ⁽³⁵⁾	322	2008	23–59	..	AASM 2012	Sim	59,7%	..	22,3%	..
Novo Zelândia ⁽³⁶⁾	364	2009	30–59	..	AASM 2007	Sim	12,5%	3,4%	3,9%	0,2%
Noruega ⁽³⁷⁾	518	2011	30–65	55%	AASM 2007	Não	21,0%	13,0%	11,0%	6,0%
Polónia ⁽³⁸⁾	676	2008	41–72	54%	AASM 2007	Sim	36,2%	18,4%	15,8%	7,6%
Coreia do Sul ⁽³⁹⁾	457	2004	40–69	69%	AASM 2007	Não	27,1%	16,8%	10,1%	4,7%
Singapura ⁽⁴⁰⁾	242	2016	21–79	50%	AASM 2007	Sim	62,3%	62,3%	26,1%	26,1%
Singapura ⁽⁴⁰⁾	242	2016	21–79	50%	AASM 2012	Sim	70,8%	70,8%	30,5%	30,5%
Espanha ⁽⁴¹⁾	2148	2001	30–70	49%	AASM 2007	Não	26,2%	28,0%	14,2%	7,0%
Suíça ⁽⁴²⁾	2121	2015	40–85	48%	AASM 2012	Sim	83,8%	60,8%	49,7%	23,4%
EUA ⁽⁴³⁾	1520	2013	30–70	55%	AASM 2007	Sim	33,9%	17,4%	13,0%	6,0%

Fonte: Lancet Respir Med. Author manuscript; available in PMC 2020 February 08.

A obesidade em si é considerada na literatura científica como um fator de risco independente para inúmeras condições patológicas⁽⁴⁾. De acordo com as características dos distúrbios do sono, um IMC elevado é considerado um importante fator de risco independente para a AOS⁽¹²⁻¹⁴⁾. De acordo com uma interessante revisão sistemática realizada em 2021 por Mitra e colaboradores, demonstrou que dentre os vários fatores de risco para AOS, o IMC ≥ 25 kg/m² exerce um papel fundamental⁽⁹⁾.

Corroborando estes achados, um estudo de coorte prospectivo realizado em 2021, por Furlan e colaboradores, estimou que um ganho de 10% no IMC induz um aumento de 32% no IAH, em contrapartida, a perda de peso analógica está associada a uma queda de 26% do IAH⁽¹⁵⁾. Estes dados confirmam que o IMC está diretamente correlacionado à gravidade da AOS. A característica que distingue a obesidade de outros factores de risco para AOS é a sua modificabilidade, tornando o excesso de peso corporal clinicamente o fator de risco mais importante para AOS⁽⁴⁴⁾.

Como mencionado anteriormente, por si, a AOS contribui para o aumento do IMC em pacientes obesos através de mecanismos associados a outras complicações da AOS, tais como a fragmentação do sono, ativação simpática, resistência à insulina e outros^(4,44). Destaca-se também que a obesidade está associada a um maior risco de noctúria em pacientes com AOS, aumentando de acordo com sua gravidade⁽⁴⁵⁾.

A prevalência estimada de AOS na população geral é considerável em ambos os sexos, tornando-a o distúrbio respiratório do sono mais comum^(24,27,40-43). Contudo, a AASM avalia que a real prevalência da AOS é muito maior⁽²⁵⁾. A prevalência de AOS na população gravemente obesa é maior do que na população em geral, e estima-se que haja cerca de 60 a 80% dos pacientes aguardando cirurgia bariátrica^(4,8,19,26).

O diagnóstico de AOS é baseado em sintomas clínicos avaliados em questionários e confirmados pela PSG. A frequência de eventos durante o sono pode ser avaliada com o IAH ou índice de distúrbios respiratórios (IDR). A diferença essencial entre o IAH e o IDR é que os despertares relacionados à respiração são considerados neste último^(25,46).

O exame padrão ouro para diagnóstico da AOS é a PSG⁽⁴⁷⁾. No entanto, é um método com custos associados muito elevados e acessibilidade limitada especialmente em países com recursos limitados como o Brasil⁽⁴⁸⁾. Os métodos de rastreio ou screening, são desenvolvidos com o objetivo de identificar adequadamente os indivíduos com maior risco de AOS⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾.

A revisão sistemática e meta-análise de Wong e colaboradores (2008), foi verificada a relação entre a perda de peso cirúrgica e a gravidade da AOS através do IAH e como essa relação seria alterada pelos vários critérios de pontuação de eventos respiratórios. Os autores consideraram estudos pré e pós Cirurgia Bariátrica e Metabólica (CBM) devido à escassez de ensaios clínicos randomizados disponíveis para serem revisados isoladamente. Os desfechos primários desta revisão foram o IAH pré e pós-operatório e o IMC⁽⁵²⁾.

No geral, a perda de peso cirúrgica resultou na redução do IMC e do IAH, no entanto, a AOS persistiu no acompanhamento na maioria dos indivíduos. Os principais achados foram que em pacientes com AOS a CBM independentemente da técnica, induziu a perda de peso substancial e reduziu de maneira significativa a gravidade da AOS, bem como melhorou consideravelmente a sonolência diurna avaliada pela escala de sonolência diurna de *Epworth* (ESE)⁽⁵²⁾.

Também foi observado que a perda de peso cirúrgica foi mais eficaz na redução do IAH e do IMC quando comparada às estratégias de perda de peso não cirúrgica. Entretanto, uma proporção significativa de pacientes ainda apresentava AOS residual pós-cirurgia, apesar das diversas melhorias clínicas. Ao final do estudo, os autores concluíram que a CBM pode ser uma estratégia de tratamento eficaz no manejo da AOS, pois leva não apenas à perda de peso, mas também à melhora da gravidade da AOS e da sonolência diurna⁽⁵²⁾.

Em uma recente revisão sistemática com meta-análise, Qin e colaboradores (2023)⁽⁵³⁾, verificaram a eficácia da cirurgia bariátrica na função pulmonar e na arquitetura do sono de pacientes com AOS e obesidade grave. De acordo com os autores, a AOS é altamente prevalente em pacientes com obesidade mórbida associado a crescente interesse do desfecho da CBM no tratamento da AOS. Esta revisão sistemática envolveu estudos de pacientes com AOS submetidos à CBM publicados em 4 bases de dados diferentes (*PubMed, Cochrane, Web of Science e Embase*) até 31 de outubro de 2022.

Nesta revisão, foram identificados 24 estudos que avaliaram a eficácia da intervenção cirúrgica nos desfechos primários IMC e IAH bem como desfechos secundários, como capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), VEF1/CVF, índice de dessaturação de oxigênio (IDO), Tempo abaixo de 90%, saturação arterial de oxi-hemoglobina (SpO_2) média, nadir SpO_2 , eficiência do sono, estádios de sono não REM N1%, N2%, N3%, movimento rápido dos olhos (REM%), índice de despertar, escala de sonolência de Epworth, circunferência do pescoço, circunferência da cintura e IMC. Os autores identificaram que houveram reduções significativas no IMC e IAH após perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica⁽⁵³⁾.

Assim, foram observadas melhoras na CVF, SpO_2 média, SpO_2 nadir, sonolência excessiva diurna, N3%, REM% e ESE em comparação com o valor basal. Também foi observado que pacientes com AOS apresentam menor ODI, T90, índice de excitação, circunferência do pescoço, circunferência da cintura e peso após a realização da CBM. Portanto, a CBM apresentou efeitos benéficos em pacientes com AOS e obesidade, particularmente com obesidade grave⁽⁵³⁾.

Ao final do estudo, os autores concluíram que a perda de peso induzida pela CBM elimina significativamente os eventos de apneia-hipopneia, reduz o IMC, aumenta a SpO_2 , melhora a distribuição dos estágios do sono N3 e REM, reduz a fragmentação do sono e melhora as funções pulmonares com aumento da CVF. De acordo com o estudo, pode-se denotar que a CBM leva à perda substancial de peso, sendo uma abordagem eficaz para pacientes com obesidade grave associada a AOS moderada e grave⁽⁵³⁾.

Em uma revisão narrativa de literatura, Wyszomirski e colaboradores, em 2023 investigaram a relação entre obesidade, CBM e AOS. De acordo com os autores, a AOS está inseparavelmente associada à obesidade. Portanto, a sua prevalência é muito maior quando comparada a população obesa com a população em geral. De acordo com as diretrizes atuais, a resolução completa da AOS é esperada em aproximadamente 40% dos pacientes submetidos à CBM. A remissão da AOS após CBM não está necessariamente correlacionada a perda excessiva de peso (PEP%), pois alguns estudos apresentam que embora o %PEP seja bom, seu efeito na remissão dos sintomas da AOS não é

satisfatório. Pelo contrário, os resultados de outros estudos demonstraram um elevado impacto da perda de peso após a CBM nos sintomas da AOS⁽⁵⁴⁾.

Os autores chamam a atenção para o momento exato da indicação da CBM no tratamento da AOS em pacientes obesos graves, incluindo o debate se o tratamento deve ser iniciado com CBM e seguido pela introdução de suporte ventilatório não invasivo com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) após perda de peso preliminar, ou se o CPAP deveria ser introduzido no pós-operatório, ou talvez se o CPAP deveria ser introduzido antes da CBM, pois poderia melhorar as condições de intubação da anestesia. Ao final, os autores sugerem a necessidade de desenvolver novas estratégias de tratamento combinando cirurgia bariátrica com métodos não invasivos e avaliá-las em ensaios clínicos randomizados⁽⁵⁴⁾.

Os pacientes com AOS não tratada apresentam um maior risco de desenvolverem doenças cardiovasculares, incluindo HAS de difícil controle, DAC, ICC, arritmias e AVE⁽⁵⁵⁾. A AOS também está associada à desregulação metabólica, afetando o controle da glicose e o risco de DMII⁽⁵⁶⁾. A AOS não diagnosticada e não tratada representa um grande e significativo custo para o sistema de saúde, com aumento da utilização de cuidados de saúde observada em pessoas com AOS não tratada, destacando a importância do diagnóstico precoce e preciso deste distúrbio de alta prevalência na sociedade⁽⁵⁷⁾.

Portanto, reconhecer e tratar a AOS é importante por várias de razões. O tratamento da AOS demonstrou melhorar a qualidade de vida, reduzir as taxas de acidentes automobilísticos e diminuir o risco das consequências crônicas para a saúde de pessoas que apresentam AOS⁽⁵⁸⁾. Pois já existem também dados científicos que mostram uma redução na utilização e nos custos dos cuidados de saúde após o diagnóstico e tratamento da AOS⁽⁵⁸⁾. No entanto, existem desafios e incertezas quanto ao diagnóstico em larga escala, principalmente para indivíduos que apresentam fatores de risco já reconhecidos⁽²⁵⁾.

De acordo com o observado na literatura científica em relação a alta prevalência e gravidade da AOS em indivíduos obesos, especialmente em pacientes com obesidade grave com indicação para CBM, justifica-se este estudo envolvendo pacientes obesos graves com indicação para CBM.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Verificar a prevalência e gravidade da AOS em pacientes com obesidade grau III em pré-operatório de CBM.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as características demográficas e antropométricas de pacientes envolvidos no estudo;
- Identificar a presença de ronco, movimentos incoordenados de membros inferiores e bruxismo nos pacientes envolvidos no estudo;
- Verificar se existe correlação entre o IAH com a idade, peso, IMC e circunferência de pescoço.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo transversal que seguiu as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology – STROBE Statement*⁽⁶⁰⁾ envolvendo pacientes com obesidade grave encaminhados a CBM, conforme especificado nos critérios de inclusão e exclusão. O fluxograma do estudo é apresentado na figura 1.

3.2 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Nove de Julho (Brasil) sob o número de protocolo 220506/2009 e se encontra registrado junto ao Registro Brasileiro de Ensaios

Clínicos - REBEC (RBR-9k9hhv). Foi solicitado a todos os participantes a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

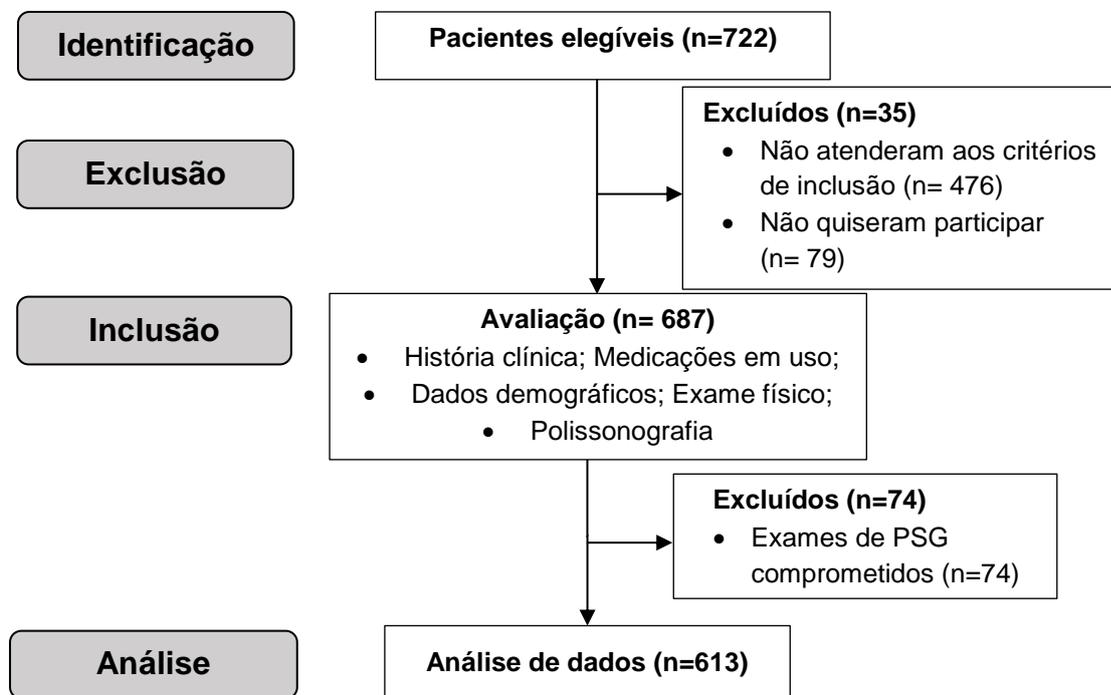


Figura 1. Flowchart de acordo com o STROBE Statement.

3.3 Seleção dos participantes

Inicialmente, foram convidados 687 pacientes com obesidade classe III encaminhados à CBM. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão foram envolvidos neste estudo 613 pacientes que apresentavam os exames de PSG de boa qualidade. A coleta de dados foi realizada através dos prontuários de exames dos pacientes de um serviço privado de Fisioterapia e no Hospital do Rim – Instituto de Urologia e Nefrologia de Goiânia (GO), entre o período de janeiro de 2018 a julho de 2023.

3.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos indivíduos com obesidade grau III ($IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$), com idade entre 18 e 60 anos indicados para a CBM e que apresentavam PSG de boa qualidade.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes tabagistas, com diagnóstico de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e que apresentavam sequelas cardiorrespiratórias de COVID-19.

3.6 Desfecho

Distúrbios respiratórios do sono verificados através da PSG basal noturna.

3.6.1 Polissonografia Basal Noturna

Neste estudo, foram coletados somente dados relativos à presença de distúrbios cardiorrespiratórios do sono de pacientes que realizaram exames de PSG basal noturna. Todos os pacientes foram submetidos à PSG, nível I, com monitorização e registro simultâneo de submentoniano, eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EMG), eletrocardiograma (ECG), cânula nasal de pressão, termistor, sensor de ronco, cintas torácica e abdominal, sensor de posição corporal e oxímetro digital de pulso. Todos os exames de PSG foram realizados com a presença de um técnico especializado em PSG que acompanhou os pacientes durante toda a noite. Os sistemas de PSG mais utilizados nos exames destes pacientes foram o *Somnologica Studio – Embla A10* versão 3.1.2 (*Flaga, Hs. Medical Devices, Islândia*) e o *Alice® 5 Polysomnography System* (*Respironics, Inc., Murrysville, PA, USA*). Os sinais foram registrados continuamente e os pacientes orientados a permanecer o mais relaxado e dormir naturalmente, como se estivessem em casa^(25,47).

Todos os exames de PSG foram lidos de acordo com as normas técnicas do *AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, versão 2023 que é a referência definitiva para a pontuação de PSG e testes domiciliares para distúrbios cardiorespiratórios do sono. Estas diretrizes abrangentes e em evolução fornecem regras para pontuar os estágios do sono, despertares, eventos respiratórios durante o sono, movimentos durante o sono e eventos cardíacos. O Manual da AASM fornece orientação sobre montagens padrão,

posicionamentos de eletrodos e especificações técnicas e digitais. Estas diretrizes são indispensáveis para tecnólogos e pesquisadores do sono, sendo uma referência essencial para médicos que interpretam estudos do sono^(25,47).

A leitura dos exames foi realizada segundo as Diretrizes da AASM e os critérios da Sociedade Brasileira de Sono, manualmente, através de um técnico analista especializado e os laudos dados por médicos especialistas em Medicina do Sono. A presença de apneia e hipopneia foram caracterizadas conforme os critérios recomendados pela AASM, de modo que a apneia foi definida como ausência ou redução superior a 90% do sinal respiratório com duração de pelo menos 10 segundos e a hipopneia foi definida como uma redução do fluxo aéreo entre 30 e 90% com um mínimo de 10 segundos acompanhada por uma dessaturação de oxigênio superior a 4% e/ou despertares.

A fragmentação do sono foi definida com base no número de despertares por hora. O IAH é calculado como o número de apneias e hipopneias dividido por hora de tempo total de sono. A gravidade da AOS, definida pela PSG foi classificada através do IAH, sendo que a AOS leve é definida como $IAH \geq 5$ e <15 eventos/h, $IAH > 15$ e ≤ 30 eventos/h corresponde a AOS moderada, enquanto $IAH > 30$ eventos/h indica AOS grave. Pacientes com $IAH < 5$ eventos/h, ou seja, sem AOS foram considerados normais^(25,47).

3.7 Cálculo amostral

Para a realização do cálculo amostral, foi utilizado o estudo publicado por Littieri et al. (2008) que verificou uma redução média no IAH de 23,4 eventos/hora em pacientes com obesidade grave submetidos à CBM (efeito de tamanho esperado). Utilizando um desvio padrão de 22,8 eventos/hora do mesmo estudo e considerando alfa igual a 0,05 e poder igual a 80%, o tamanho da amostra foi estimado em 17 pacientes⁽⁶¹⁾.

3.8 Análise estatística

Os valores numéricos são apresentados como média e desvio padrão ou como frequência e porcentagem. Inicialmente foi realizado o teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov* para verificar a normalidade dos dados. Para a comparação entre os grupos, foi utilizado o teste ANOVA unifatorial

para os dados paramétricos e o teste de *Kruskal-Wallis* para os não paramétricos.

As correlações entre as variáveis contínuas foram feitas com o teste de correlação de *Pearson* para as medidas paramétricas e o teste de correlação de *Spearman* para as não paramétricas.

O nível de significância estatística será determinado em 5% para todos os testes ($p < 0,05$). A análise estatística será feita com o software *Statistical Package for Social Sciences* – SPSS 21.0® (Chicago, IL, USA).

3.9 Confidencialidade e privacidade

Para a realização deste estudo, foram garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações obtidas em prontuários e junto aos participantes envolvidos. Visando garantir a privacidade, as coletas de dados durante a realização das avaliações clínicas foram realizadas em salas reservadas, específicas para a estes procedimentos, na presença exclusiva do pesquisador.

Os dados coletados em exames realizados pelos participantes da pesquisa são de acesso restrito, sem nenhum tipo de postagens e ou divulgações dos nomes. O nome dos participantes não aparecerá em nenhum documento e sua identificação foi realizada por número (Ex: participante 1, participante 2....). Os únicos que tem conhecimento e acesso às informações são os pesquisadores responsáveis pelo estudo.

Todos os resultados obtidos permanecerão guardados em um computador central, com acesso apenas por pessoas autorizadas. As informações ficarão guardadas durante cinco anos e, após isto, ocorrerá o seu descarte total com processo de deleção.

A finalidade desta pesquisa é científica e os resultados serão publicados com o compromisso de não identificar os participantes envolvidos no estudo. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, os participantes envolvidos poderão solicitar do pesquisador informações sobre o seu envolvimento e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4. RESULTADOS

Inicialmente foram convidados 687 pacientes com obesidade grau III, encaminhados a CBM a ser realizada no Hospital do Rim de Goiânia (GO), Brasil. Destes, 613 pacientes foram incluídos na análise final dos dados. As características demográficas e antropométricas dos pacientes de acordo com os critérios de gravidade são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Características demográficas e antropométricas dos pacientes envolvidos no estudo

Variáveis	Total (n=613)	Sem AOS (n=176)	AOS leve (n=142)	AOS moderada (n=115)	AOS grave (n=180)	p
Sexo						
Feminino	331 (54,26%)	121 (67,22%)	94 (66,20%)	57 (49,57%)	59 (32,78%)	
Masculino	282 (46,23%)	55 (31,25%)	48 (33,80%)	58 (50,43%)	121 (67,22%)	
Idade	39,90 ± 11,35	36,16 ± 11,25 ^{a,b,c}	39,81 ± 11,69	41,80 ± 10,07	42,43 ± 11,18	*
Peso (kg)	120,38 ± 23,80	115,94 ± 20,3 ^c	114,76 ± 20,51 ^e	119,06 ± 24,29 ^f	130,08 ± 26,46	***
IMC	42,21 ± 5,85	41,39 ± 4,91 ^c	41,11 ± 5,08 ^e	41,69 ± 5,69 ^f	44,20 ± 7,13	**
Circ. Pescoço (cm)	41,29 ± 4,69	39,72 ± 4,28 ^{b,c}	39,84 ± 4,13 ^{d,e}	41,55 ± 4,67 ^f	43,92 ± 4,43	*

Legenda: AOS: Apneia obstrutiva do sono; Kg: quilo; IMC: índice de massa corporal; Circ.: circunferência; cm: centímetro. Os dados são expressos como média (± DP) e frequência (%).

^a: Sem AOS vs AOS leve; ^b: Sem AOS vs AOS moderada; ^c: Sem AOS vs AOS grave; ^d: AOS leve vs AOS moderada; ^e: AOS leve vs AOS grave; ^f: AOS moderada vs AOS grave.

Durante a PSG foi avaliado o ronco, o movimento periódico de membros inferiores e a presença de bruxismo, conforme demonstra a tabela 3.

Tabela 3. Presença de ronco, movimento periódico de membros e bruxismo nos pacientes envolvidos no estudo

Variáveis	Total (n=613)	Sem AOS (n=176)	AOS leve (n=142)	AOS moderada (n=115)	AOS grave (n=180)
Ronco	101 (16,56%)	24 (13,64%)	32 (22,54%)	14 (12,17%)	31 (17,22%)
MPM	2 (0,33%)	2 (1,14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bruxismo	7 (1,15%)	3 (1,70%)	3 (2,11%)	1 (0,87%)	0 (0%)

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; MPM: movimentos periódicos de membros. Os dados são expressos como média (± DP) e frequência (%).

Na figura 2 é possível observar a prevalência e gravidade da AOS conforme a classificação do IAHL.

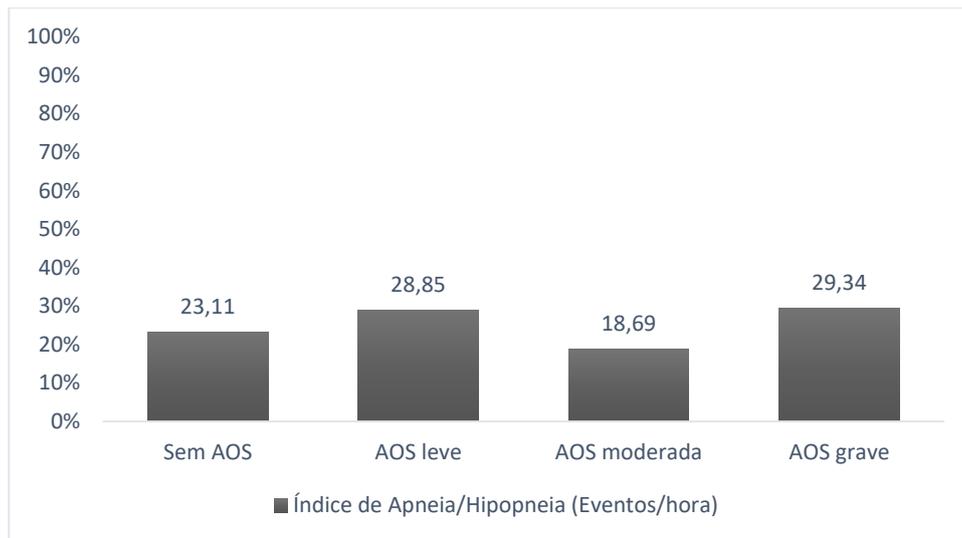


Figura 2. Prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono dos pacientes envolvidos no estudo. Nota: AOS-apneia obstrutiva do sono.

Quando analisada a correlação entre as variáveis, é possível verificar que a AOS apresentou correlação positiva com as variáveis idade, peso, IMC e circunferência de pescoço.

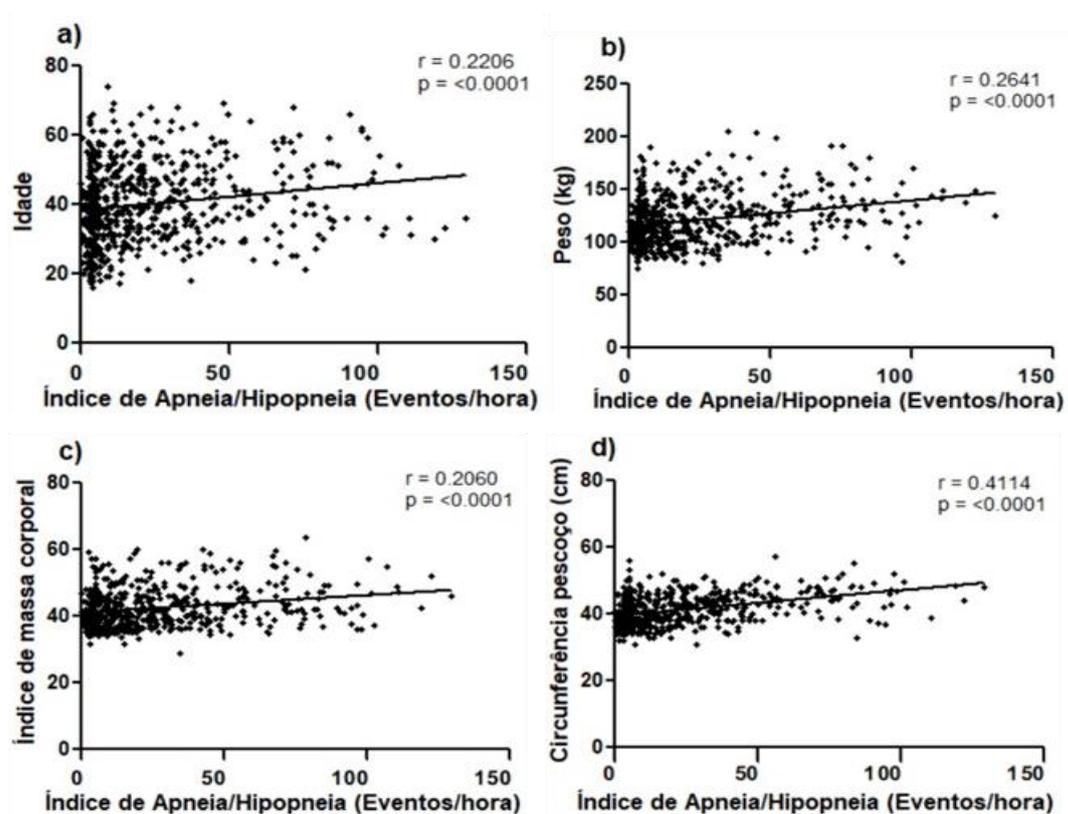


Figura 3. Correlação do Índice de Apneia/Hipopneia e idade, peso, índice de massa corporal e circunferência de pescoço

5. DISCUSSÃO

A incidência da obesidade está aumentando extremamente rápido a nível mundial. A sua prevalência nos países asiáticos aumentou para cerca de 30⁽⁶²⁾. Observa-se uma correlação linear entre obesidade e AOS. Em pessoas obesas, os depósitos de tecido gorduroso na região do pescoço causam o estreitamento das vias aéreas superiores, provocando a redução da atividade muscular na região, levando a episódios de apneia com HI, característicos da AOS. Esses episódios de HI levam a uma redução do oxigênio disponível nos tecidos e vasos sanguíneos do organismo. A diminuição da oxigenação causa hipóxia tecidual, principal fator contribuinte para a aterosclerose, por sua vez, principal fator de risco para DCV⁽⁶³⁾.

A AOS é caracterizada pelo colapso das vias aéreas superiores durante o sono com esforços respiratórios ineficazes, HI e fragmentações do sono. A HI crônica, a fragmentação do sono e a ativação inflamatória são os principais mecanismos fisiopatológicos da AOS. A AOS é altamente prevalente na população, ocorre em todas as idades, especialmente em pacientes obesos e pode contribuir para o risco cardiometabólico, exercendo efeitos prejudiciais no metabolismo do tecido adiposo e potencializando a disfunção do tecido adiposo tipicamente encontrada na obesidade⁽²⁰⁾.

A AOS está tradicionalmente associada ao aumento do risco cardiovascular. A presença de comorbidades em pacientes com AOS tem chamado a atenção da comunidade científica nos últimos anos.

As opções terapêuticas mais empregadas são o uso do CPAP, os aparelhos de avanço mandibular e a cirurgia maxilo-facial que evitam o fechamento das vias aéreas superiores durante o sono, sendo o CPAP o padrão ouro para AOS moderada a grave⁽⁶⁴⁾. O paciente típico com AOS apresenta sobrepeso ou obesidade, é sonolento em situações passivas ou ao dirigir e frequentemente apresenta HAS, DMII, e dislipidemia⁽⁶⁵⁾.

A frequente associação da AOS com doenças metabólicas e cardiovasculares tem sido demonstrada há alguns anos, entretanto o papel da AOS como fator de risco independente ainda é controverso devido à presença de fatores de confundimento, como HAS e obesidade⁽⁶⁶⁾.

Vários estudos recentes relataram uma alta prevalência de comorbidades em pacientes com AOS⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾. De acordo com alguns estudos, a distribuição das comorbidades difere entre homens e mulheres, com a DMII e doença cardíaca isquêmica (DCI) sendo mais prevalentes em homens com AOS, e HAS e depressão sendo mais prevalentes em mulheres com AOS em comparação com indivíduos sem AOS^(66,70). De acordo com vários estudos, o custo das comorbidade aumenta progressivamente com a gravidade da AOS⁽⁶⁹⁻⁷⁴⁾.

Um recente estudo, publicado por Chiang e colaboradores investigou a prevalência de comorbidades e risco de mortalidade em um considerável número de pacientes com AOS no momento do diagnóstico e sua relação com o risco de mortalidade durante o acompanhamento⁽⁷⁵⁾. O estudo confirmou que pacientes com AOS apresentam alta prevalência de doenças cardiovasculares (HAS, DAC, arritmias, AVEI), doenças respiratórias (DPOC, asma) e distúrbios metabólicos (DMII, dislipidemia, gota). Os autores também identificaram vários outros distúrbios incluindo úlcera péptica, refluxo gastroesofágico, doença hepática crônica, ansiedade, insônia e depressão. Ao final do estudo, os autores concluíram que quanto maior o escore de comorbidade, maior o risco de mortalidade.

A relação entre a AOS e o metabolismo é altamente complexa. De um lado, a AOS está frequentemente associada à obesidade, que por si só é caracterizada por metabolismo energético alterado e um quadro crônico inflamatório do tecido adiposo⁽⁷⁶⁾. Por outro lado, a HI noturna compromete o metabolismo da glicose, sendo assim, a AOS contribui de forma independente para a patogênese de distúrbios metabólicos⁽⁷⁷⁾. As relações bidirecionais entre AOS e metabolismo energético alterado⁽⁷⁸⁾ ou DMII⁽⁷⁹⁾ chamam a atenção da comunidade científica devido a epidemia de obesidade e a crescente prevalência de DMII em todo o mundo⁽⁶⁴⁾.

A SM, considerada um estado pré-diabético associado à obesidade central e ao aumento do risco cardiovascular⁽⁷⁹⁾, é altamente prevalente em pacientes com AOS⁽⁸⁰⁾ e, segundo alguns autores, a AOS deve ser considerada como uma manifestação adicional da SM⁽⁸¹⁾. A AOS desempenha um papel na patogênese da resistência à insulina, a principal característica da SM, através da HI^(82,83) e redução das horas e ou fragmentação do sono⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.

Estudos recentes chamam a atenção do papel da microbiota intestinal em distúrbios metabólicos induzidos pela HI^(87,88) ou fragmentação do sono⁽⁸⁹⁾. Algumas pesquisas têm investigado os mecanismos complexos da interação entre AOS/HI, disfunção de adipócitos e ativação inflamatória no tecido adiposo^(56,90-92).

A literatura tem mostrado que apesar do efeito positivo do uso do CPAP na AOS associada aos distúrbios metabólicos possa ser esperado com base nas ligações fisiopatológicas descritas acima, a terapia com suporte ventilatório não invasivo não modifica a gordura visceral ou as variáveis metabólicas^(93,94), a menos que ocorra perda de peso simultânea⁽⁹⁵⁾. No entanto, o tratamento de curta duração com CPAP pelo menos 8 horas por noite melhora a resistência à insulina, sugerindo que o tratamento noturno prolongado com CPAP pode ser necessário para modificar o metabolismo da glicose na AOS, possivelmente através da redução da ativação simpática⁽⁹⁶⁾. A atividade da insulina no corpo carotídeo, é uma via comum envolvendo a HI e metabolismo, é uma interessante hipótese patogênica recente, possivelmente explicando os efeitos interligados da AOS e a desregulação do metabolismo da glicose⁽⁹⁷⁾.

A relação bidirecional entre AOS e diabetes é especialmente interessante do ponto de vista clínico⁽⁹⁸⁾. O tratamento da AOS pode ajudar a prevenir consequências graves do diabetes. Este pode realmente ser o caso, uma vez que embora o controle glicêmico não melhore durante o tratamento com CPAP de acordo com meta-análises^(99,100), a AOS não tratada em pacientes diabéticos está associada ao aumento da prevalência de neuropatia⁽¹⁰¹⁾, doença arterial periférica⁽¹⁰²⁾, retinopatia diabética⁽¹⁰³⁾ e nefropatia diabética⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾. Os dados sobre os efeitos do CPAP nas complicações diabéticas são escassos.

Em comparação com pacientes com baixa adesão, a função do nervo óptico melhorou em pacientes com AOS grave com boa adesão ao tratamento com CPAP⁽¹⁰⁷⁾. Uma recente análise post-hoc dos dados do estudo SAVE destacou um maior risco de resultados adversos em pacientes diabéticos em comparação com pacientes não diabéticos, e um efeito protetor do CPAP em eventos cardiovasculares recorrentes apenas em pacientes diabéticos com AOS, mostrando uma boa adesão ao CPAP tratamento, ou seja, pelo menos 4 horas/noite, nos primeiros 2 anos do estudo⁽¹⁰⁸⁾.

Nesta relação, a AOS pode agravar as alterações metabólicas e o tratamento da AOS com CPAP com adesão suficiente pode desempenhar um papel protetor, especialmente quando são implementadas intervenções concomitantes no estilo de vida e perda de peso. O acompanhamento da AOS em pacientes diabéticos deve ser feito sistematicamente, uma vez que o tratamento com CPAP durante pelo menos 4 horas/noite pode ser protetor, especialmente quando também estão presentes complicações diabéticas⁽¹⁰⁹⁾.

Neste sentido, as comorbidades são frequentes em pacientes com AOS, e a AOS surge como um potencial gatilho para um pior prognóstico ao agravar os danos crônicos aos órgãos⁽¹¹⁰⁾, justificando a hipótese de uma ligação perigosa entre AOS e comorbidades.

Atualmente, a obesidade é definida como um IMC ≥ 30 , enquanto um IMC $\geq 25,0$ indica que a pessoa está acima do peso⁽¹¹¹⁾. Em comparação com os homens, as mulheres apresentam taxas mais baixas de excesso de peso ou obesidade. Dentre os principais fatores que contribuem para a obesidade incluem o meio ambiente, comportamento alimentar e sedentarismo, circunstâncias psicossociais e genética⁽¹¹²⁾.

As pessoas obesas (com IMC superior a 30) com menor horas de sono diariamente apresentam duas vezes mais problemas subjetivos de sono em comparação com pessoas não obesas⁽¹¹³⁾. Geralmente, os indivíduos obesos ou com sobrepeso apresentam uma maior associação à menor quantidade de horas de sono quando comparadas não obesos⁽¹¹⁴⁾. A obesidade está associada à menor quantidade de horas e péssima qualidade do sono; portanto, a redução de peso pode melhorar os problemas do sono^(115,116).

O ganho de peso é um processo lento sustentado por fatores de estilo de vida, como falta de sono, hábitos sedentários, ingestão calórica excessiva e genética. Em indivíduos chineses do sexo masculino, a obesidade também tem sido associada à curta duração do sono (menos de 6 horas) e horas de trabalho prolongadas (maior que 9 horas)⁽¹¹⁷⁾. A curta duração do sono e a ingestão alimentar desregulada podem causar desequilíbrios hormonais. Um desses desequilíbrios é a redução da melatonina, levando a alterações no ritmo circadiano metabólico predispondo ao ganho de peso e à SM⁽¹¹⁸⁾.

Também se observam alterações nas ações dos hormônios leptina e insulina que apresentam uma importante função na redução da necessidade alimentar e aumentam o metabolismo energético. A grelina, que é liberada pelo estômago, estimula o apetite, também é afetada na presença de distúrbios respiratórios do sono. Um aumento no nível de grelina e uma redução no nível de leptina também são observados em pessoas com sono reduzido cronicamente^(119,120). Esses níveis hormonais alterados em indivíduos com sono reduzido predisõem à obesidade devido ao aumento da ingestão alimentar associado^(118,121-123). Fatores que predisõem à obesidade, como sono insatisfatório e ingestão calórica excessiva, também são os principais fatores predisponentes para diabetes e outros componentes da SM⁽¹²⁴⁻¹²⁸⁾.

Neste estudo, foram envolvidos 613 pacientes obesos graves com média de idade de $39,90 \pm 11,35$ e IMC médio de $42,21 \pm 5,85$ encaminhados a CBM em um serviço clínico e cirúrgico privado. Todos os pacientes realizaram a PSG basal noturna em laboratório. Em relação as queixas de sono, o ronco apresentou maior prevalência (16,56%), seguido de bruxismo (1,15%) e movimento periódico de membros (0,33%).

Conforme resultados observados no IAH, pacientes do sexo masculino apresentaram duas vezes mais a AOS grave em relação aos pacientes do sexo feminino. Quando analisado os valores para AOS leve, as pacientes do sexo feminino, por sua vez apresentaram o dobro em relação aos homens. A AOS moderada se apresentou de forma igualitária entre os gêneros. Ao analisar o número total de pacientes sem AOS, observa-se que 67,22% das mulheres não apresentaram AOS enquanto nos homens, este distúrbio respiratório não foi registrado em apenas 31,25%. Este comportamento da distribuição do IAH entre os pacientes com obesidade corrobora com a literatura científica, que mostra o dobro de AOS graves no sexo masculino, pois geralmente possuem um índice maior de obesidade quando comparados ao sexo feminino^(8,23,27,42,43).

De acordo com os dados de prevalência e gravidade da AOS neste estudo, observa-se que da amostra total analisada, considerando ambos os sexos, 76,89% dos pacientes obesos graves apresentou o distúrbio respiratório do sono. Considerando um IAH acima de 15 eventos por hora o que caracteriza uma AOS moderada a grave, observa-se que 48% dos pacientes obesos graves se encontravam nesta classificação.

Estes resultados corroboram com alguns estudos similares a este, que também observaram uma alta prevalência de AOS em pacientes obesos graves⁽¹²⁹⁻¹³⁴⁾. De acordo com a literatura, estima-se que 50% a 60% das pessoas obesas e pacientes com SM apresentem AOS^(135,136). A prevalência de AOS é ainda maior em pacientes obesos com DM2⁽¹³⁷⁾ e obesidade grave⁽¹³⁸⁾. Apesar de uma associação tão esmagadora, a AOS permanece não reconhecida na grande maioria destes pacientes com alta probabilidade pré-teste de AOS⁽¹³⁹⁾.

Com o objetivo de descrever a distribuição dos distúrbios respiratórios do sono segundo características demográficas, geográficas e antropométricas em populações adultas colombianas, Ruiz e colaboradores⁽¹⁴⁰⁾ realizaram um estudo multicêntrico envolvendo 5.474 participantes recrutados em três cidades colombianas em diferentes altitudes.

Os dados coletados incluíram informações demográficas e características antropométricas de adiposidade, como IMC, circunferência do pescoço e circunferência da cintura, bem como pontuações dos participantes em cinco escalas utilizadas para avaliar os distúrbios do sono⁽¹⁴⁰⁾.

Ao final dos estudos⁽¹⁴⁰⁾, os autores observaram que quase dois terços da população estudada relataram pelo menos um distúrbio do sono de acordo com os resultados nas cinco escalas. A prevalência de sobrepeso foi de 34,8% e de obesidade foi de 14,4%. Os distúrbios do sono foram mais frequentes entre aqueles com 65 anos ou mais (91,11%), aqueles que eram obesos (83,71%). Como conclusão do estudo, destaca-se que os distúrbios do sono estão fortemente associados à obesidade, o que corrobora com os resultados deste estudo que também observou uma prevalência de 76,89% muito próxima.

Quando se observam os resultados das correlações entre o IAH e idade, peso, IMC e circunferência do pescoço neste estudo, destaca-se que todas elas foram positivas. Estes dados corroboram com a literatura que mostra uma significativa do IAH com marcadores de obesidade (peso, IMC, circunferência do pescoço) e com a idade, ou seja, quanto mais idoso, maior a prevalência de distúrbios respiratórios do sono⁽¹⁴⁰⁾.

Os resultados observados em um estudo conduzido por Ancoli-Israel e colaboradores⁽¹⁴¹⁾ que investigaram a prevalência dos distúrbios respiratórios do sono em idosos da comunidade corroboram com os dados deste estudo. Os autores examinaram informações objetivas e subjetivas de uma amostra composta por 427 idosos, com 65 anos ou mais, selecionados aleatoriamente na cidade de San Diego, Califórnia, EUA. O estudo evidenciou que 24% dos idosos apresentavam IAH ≥ 5 e 62% tinham índice de distúrbios respiratórios, IDR ≥ 10 , associada a uma correlação positiva significativa do IAH e IDR com a idade.

Em um interessante estudo publicado em 2017, Jehan e colaboradores⁽¹⁴²⁾ investigaram as implicações da associação da AOS e obesidade para a Saúde Pública. De acordo com os autores, a AOS é uma doença global com incidência crescente juntamente com suas comorbidades, especialmente com a SM. Um dos principais componentes que contribuem para a AOS é a obesidade, bem como DMII, hipercolesterolemia e HAS. A AOS é uma condição patológica, subdiagnosticada, que apresenta uma variedade comorbidades, que necessita de uma atenção clínica, podendo ser tratada com terapia de CPAP. A sensibilização para esta questão global necessita de uma atenção especial dos sistemas de saúde públicos e privados para oferecerem medidas preventivas, diagnóstico e opções de tratamento⁽¹⁴²⁾.

Os principais fatores de risco evitáveis para reduzir a obesidade são a consciência da modificação do estilo de vida (comportamentos alimentares, tabagismo, consumo de álcool etc.) e a compreensão da importância da prática de atividade física. Se estas alterações no estilo de vida forem amplamente aplicadas, não só as consequências da obesidade e da AOS serão reduzidas, mas também a incidência de doenças cardiovasculares reduzirá bastante⁽¹⁴²⁾.

De acordo com os autores, é necessária a conscientização pública sobre a importância da perda de peso através da modificação do estilo de vida ou da cirurgia bariátrica para melhorar a qualidade de vida. Estas ações preventivas, medidas de rastreio e estratégias de tratamento da obesidade e da AOS podem reduzir significativamente a incidência da obesidade, bem como da AOS e das comorbilidades relacionadas, como doenças cardiovasculares,

aterosclerose e depressão. Consequentemente, os custos com cuidados de saúde também serão reduzidos⁽¹⁴²⁾.

De acordo com os resultados desta revisão sistemática, Jehan e colaboradores ressaltam que o impacto da obesidade na AOS é evidente, pois em diversas populações de diferentes culturas, há uma relação positiva significativa entre obesidade e AOS. Para fazer face a este problema de saúde crescente e seriamente evitável, os autores enfatizam a necessidade de minimizar o consumo de *fast food*, aumentar o consumo de frutas e vegetais frescos, beber água em vez de suco, refrigerante ou álcool, bem como a cessação do tabagismo⁽¹⁴²⁾.

Além de fazer alterações na dieta seria necessário praticar exercícios físicos regularmente. Se as terapias clínicas e/ou medicamentosas de estilo de vida não forem suficientes, as intervenções cirúrgicas são outra opção para tratar a obesidade e suas comorbidades associadas. A CBM pode reduzir drasticamente a obesidade e suas comorbidades relacionadas, melhorando em última análise as taxas de mortalidade. Resolver esta questão não é apenas responsabilidade de um indivíduo e de um profissional de saúde, mas deve ser devidamente abordada pelo governo para melhorar a saúde dos indivíduos e tornar a sociedade globalmente mais saudável⁽¹⁴²⁾.

De acordo com Drager e colaboradores⁽¹⁴³⁾, a literatura científica atual mostra claramente que a AOS é um fator de risco emergente para modular as consequências cardiometabólicas da obesidade. Há evidências científicas consistentes de estudos experimentais com modelos animais e estudos clínicos sugerindo que a AOS altera a função metabólica, inflamatória, autonômica, vascular e cardíaca da obesidade e exacerba a SM.

No entanto, a AOS é comumente subdiagnosticada. Vários desafios e prioridades de investigação devem ser mencionados. Primeiro, é necessário chamar a atenção para a necessidade de aumentar o acesso aos exames de diagnóstico da AOS em pacientes com obesidade e SM. Deve-se ter em mente que os fatores de risco tradicionais para AOS, como a sonolência diurna excessiva, podem não estar presentes numa proporção significativa de pacientes⁽¹³⁵⁾. Seria importante identificar outros sintomas e características clínicas, como ronco frequente e HAS de difícil controle, alterações noturnas da

pressão arterial periférica, fibrilação atrial ou hipertrofia ventricular esquerda⁽¹⁴³⁾.

Em segundo lugar, há uma necessidade urgente de fornecer uma forma custo-efetiva de rastrear e diagnosticar adequadamente a AOS em milhões de pacientes com obesidade e/ou SM. A monitorização portátil⁽¹⁴⁴⁾ e as novas tecnologias para o diagnóstico da AOS⁽¹⁴⁵⁾ são opções promissoras em grupos de pacientes com alto risco, uma vez que o país não tem PSG basal completa laboratorial disponível para um grande número de pacientes.

Em terceiro, apesar da estreita ligação entre obesidade e AOS, não está claro por que uma proporção significativa de pacientes obesos, incluindo aqueles com formas graves de obesidade, não desenvolvem AOS. Estudos genéticos abrangentes com avaliação anatômica e funcional das vias aéreas superiores devem ser realizados para elucidar quais os mecanismos de proteção⁽¹⁴⁶⁾.

Quarto, existe uma interação recíproca clara entre obesidade e AOS, mas existem várias lacunas no conhecimento⁽⁷⁷⁾. Portanto, existe uma clara necessidade de investigação adicional, tanto a nível científico básico como clínico, para compreender os mecanismos pelos quais a AOS e os seus componentes exacerbam a disfunção metabólica e o comprometimento vascular na obesidade e na SM.

De acordo com os resultados apresentados por este estudo, que corroboram plenamente com a literatura científica, destaca-se a necessidade de novos estudos clínicos randomizados para definir o impacto do tratamento da AOS nos resultados metabólicos e cardiovasculares, uma vez que, a sua prevalência e gravidade já se encontram estabelecidas.

Considerações finais

Como limitações deste estudo, considera-se a falta de mais dados referentes aos exames de PSG e a ausência de dados dos testes de função pulmonar. Com certeza, a maior quantidade de dados daria maior robustez aos

achados e as conclusões. Por outro, destaca-se o elevado número de pacientes envolvidos neste estudo (613) e o fato de ter sido utilizado como exame a PSG basal noturna, considerada o padrão ouro no diagnóstico da AOS.

6. CONCLUSÃO

Com a realização de estudo pode-se concluir que os pacientes com obesidade grau III encaminhados a CBM apresentam correlações positivas significativas entre o IAH e a idade, peso, IMC e circunferência do pescoço, associado a uma alta prevalência de AOS e considerável gravidade.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series (894). Geneva; 2000.
2. The Lancet Public Health. Childhood obesity beyond COVID-19. *Lancet Public Health* 2021, 6, e534.
3. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014 Feb 26;311(8):806-14.
4. Chen Y, Chen L, Ye L, Jin J, Sun Y, Zhang L, et al. Association of Metabolic Syndrome With Prevalence of Obstructive Sleep Apnea and Remission After Sleeve Gastrectomy. *Front Physiol*. 2021 Mar 31;12:650260.
5. Jung UJ, Choi M. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15:6184-223.
6. Chrostowska M, Zyndler A, Hoffmann M, Narkiewicz K. Impact of obesity on cardiovascular health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:147-56.
7. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360:237-45.
8. Ogilvie RP, Patel SR. The epidemiology of sleep and obesity. *Sleep Health*. 2017;3:383-88.
9. Mitra AK, Bhuiyan AR, Jones EA. Association and Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Diseases*. 2021;9(4):88.
10. Engin AB, Engin A. Adiponectin-resistance in obesity. *Obes. Lipotoxicity*. 2017; 960:415-41.

11. Quintas-Neves M, Preto J, Drummond M. Assessment of bariatric surgery efficacy on obstructive sleep apnea (OSA). *Rev. Port. Pneumol.* 2016;22:331-36.
12. Ming X, Yang M, Chen X. Metabolic bariatric surgery as a treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: Review of the literature and potential mechanisms. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2021;17:215-20.
13. Katasani T, Holt G, Al-Khyatt W, Idris I. Peri- and Postoperative Outcomes for Obstructive Sleep Apnoea Patients after Bariatric Surgery- a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes. Surg.* 2023;33:2016-24.
14. van Zeller C, Brown R, Cheng M, Meurling J, McGowan B, Steier J. Peri-operative outcomes of bariatric surgery in obstructive sleep apnoea: a single-centre cohort study. *J Thorac Dis.* 2023;15(2):802-11.
15. Furlan SF, Drager LF, Santos RN, Damiani LP, Bersch-Ferreira AC, Miranda TA, et al. Three-year effects of bariatric surgery on obstructive sleep apnea in patients with obesity grade 1 and 2: a sub-analysis of the GATEWAY trial. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(4):914-17.
16. Tirosh A, Shai I, Afek A, Dubnov RG, Ayalon N. Adolescent BMI Trajectory and Risk of Diabetes versus Coronary Disease *Engl J Med* 2011;364:1315-25
17. Cohen R, Gasca NC, McClelland RL, Alcántara C, Jacobs DR, Roux AD, et al. Effect of Physical Activity on the Relation Between Psychosocial Factors and Cardiovascular Events (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) *American journal of cardiology.* 2016;117(10):1545-51.
18. Attarda SM, Herring AH, Howard AG, Gordon-Larsen P. Longitudinal trajectories of BMI and cardiovascular disease risk: The National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Obesity* 2013;21(11): 2180–88.
19. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005;9(3):211-24.
20. Bonsignore MR. Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;274:181-201
21. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, Yue H, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):218.
22. Gao J, Cao H, Zhang Q, Wang B. The effect of intermittent hypoxia and fecal microbiota of OSAS on genes associated with colorectal cancer. *Sleep Breath.* 2021;25(2):1075-87.

23. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
24. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
25. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
26. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
27. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug;7(8):687-698.
28. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 1079–85.
29. Li MX, Wang Y, Hua SC, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in adults aged over 20 years in Changchun city. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2005; 28: 833–35 (in Chinese).
30. Fietze I, Laharnar N, Obst A, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences—Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res* 2018; 2018: e12770.
31. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001; 119: 62–69.
32. Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004; 125: 127–34.
33. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktsdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J* 2016; 47:194–202.

34. Reddy EV, Kadiravan T, Mishra HK, et al. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: a community-based study. *Sleep Med* 2009; 10: 913–18
35. Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, et al. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. *Sleep* 2008; 31: 419–25.
36. Mihaere KM, Harris R, Gander PH, et al. Obstructive sleep apnea in New Zealand adults: prevalence and risk factors among Maori and non-Maori. *Sleep* 2009; 32: 949–56.
37. Hrubos-Strom H, Randby A, Namtvedt SK, et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). *J Sleep Res* 2011; 20: 162–70.
38. Plywaczewski R, Bednarek M, Jonczak L, Zielinski J. Sleep-disordered breathing in a middle-aged and older Polish urban population. *J Sleep Res* 2008; 17: 73–81.
39. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1108–13.
40. Singapore Tan A, Cheung YY, Yin J, Lim WY, Tan LW, Lee CH. Prevalence of sleep-disordered breathing in a multiethnic Asian population in Singapore: a community-based study. *Respirology* 2016; 21: 943–50.
41. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685–89.
42. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310–18.
43. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006–14.
44. Nastalek P, Polok K, Celejewska-Wójcik N, Kania A, Śladek K, Małczak P, et al. Impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea severity

and continuous positive airway pressure therapy compliance-prospective observational study. *Sci Rep.* 2021;11(1):5003.

45. Di Bello F, Napolitano L, Abate M, Collà Ruvolo C, Morra S, Califano G, et al. Nocturia and obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2023;69:101787.
46. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. 2014.
47. Flemons WW, et al. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22:667–689
48. Duarte RL, Magalhães-da-Silveira FJ. Factors predictive of obstructive sleep apnea in patients undergoing pre-operative evaluation for bariatric surgery and referred to a sleep laboratory for polysomnography. *J Bras Pneumol.* 2015;41(5):440-8
49. Chung F, Abdullah H, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest.* 2016;149:631-8.
50. Chung F, Yang Y, Liao P. Predictive performance of the STOP-Bang score for identifying obstructive sleep apnea in obese patients. *Obes Surg.* 2013;23:2050-7.
51. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening questionnaires for obstructive sleep apnea: an updated systematic review. *Oman Med J.* (2018) 33:184–92.
52. Wong AM, Barnes HN, Joosten SA, Landry SA, Dabscheck E, Mansfield DR, et al. The effect of surgical weight loss on obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018 Dec;42:85-99.
53. Qin H, Wang Y, Chen X, Steenbergen N, Penzel T, Zhang X, et al. The efficacy of bariatric surgery on pulmonary function and sleep architecture of patients with obstructive sleep apnea and co-morbid obesity: a systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2023;19(12):1444-57.
54. Wyszomirski K, Wałędziak M, Różańska-Wałędziak A. Obesity, Bariatric Surgery and Obstructive Sleep Apnea-A Narrative Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(7):1266.
55. Budhiraja R, Budhiraja P, Quan SF. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. *Respir Care.* 2010;55(10):1322–32

56. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology*. 2012;17(2):223–36
57. Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, Hert R, de Maine JB et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep*. 1999;22(6):749-55.
58. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007;132(3):1057–72
59. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010;55(9):1155–67.
60. Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, Moher D, Gagnon F, von Elm E, et al. STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA)--an extension of the STROBE statement. *Genet Epidemiol*. 2009 Nov;33(7):581-98.
61. Littieri CJ, Eliasson AH, Greenburg DL: Persistence of obstructive apnea after surgical weight loss. *J Clin Sleep Med* 2008, 4(4):333-338
62. Watanabe M, Kikuchi H, Tanaka K, Takahashi M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. *Sleep*. 2010; 33(2):161–167.
63. Chen X, Pensuksan WC, Lohsoonthorn V, Lertmaharit S, Gelaye B, et al. Obstructive sleep apnea and multiple anthropometric indices of general obesity and abdominal obesity among young adults. *Int J Soc Sci Stud*. 2014; 2(3):89–99.
64. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:8.
65. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015.
66. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003;42:1067–74.
67. Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database. *Eur Respir J*. 2016;47:1162–9.
68. Senaratna CV, English DR, Currier D, Perret JL, Lowe A, Lodge C, et al. Sleep apnoea in Australian men: disease burden, co-morbidities, and

- correlates from the Australian longitudinal study on male health. *BMC Public Health*. 2016;16(Suppl 1):1029.
69. Appleton SL, Gill TK, Lang CJ, Taylor AW, McEvoy RD, Stocks NP, et al. Prevalence and comorbidity of sleep conditions in Australian adults: 2016 Sleep Health Foundation national survey. *Sleep Health*. 2018;4:13–9
70. Tveit RL, Lehmann S, Bjorvatn B. Prevalence of several somatic diseases depends on the presence and severity of obstructive sleep apnea. *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0192671.
71. Heinzer R, Marti-Soler H, Marques-Vidal P, Tobback N, Andries D, Waeber G, et al. Impact of sex and menopausal status on the prevalence, clinical presentation, and comorbidities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2018;51:29–36
72. Robichaud-Hallé L, Beaudry M, Fortin M. Obstructive sleep apnea and multimorbidity. *BMC Pulm Med*. 2012 Sep 24;12:60
73. Ruel G, Martin SA, Lévesque JF, Wittert GA, Adams RJ, Appleton SL, et al. Association between multimorbidity and undiagnosed obstructive sleep apnea severity and their impact on quality of life in men over 40 years old. *Glob Health Epidemiol Genom*. 2018 Jun 4;3:e10.
74. Chiang CL, Chen YT, Wang KL, Su VY, Wu LA, Perng DW, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with sleep apnea. *Ann Med*. 2017;49:377–83.
75. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest*. 2008;118:2992–3002.
76. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016 Dec;30:11–24
77. Ong CW, O'Driscoll DM, Truby H, Naughton MT, Hamilton GS. The reciprocal interaction between obesity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2013;17:123–31.
78. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir Med*. 2013;1:329–38.

79. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
80. Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F, Ji Q. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:105.
81. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev*. 2018;42:211–9.
82. Liyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, Polotsky VY, O'Donnell CP. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:851–7
83. Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol*. 2009;106:1538–44.
84. Baud MO, Magistretti PJ, Petit JM. Sustained sleep fragmentation affects brain temperature, food intake and glucose tolerance in mice. *J Sleep Res*. 2013;22:3–12.
85. Hakim F, Wang Y, Carreras A, Hirotsu C, Zhang J, Peris E, Gozal D. Chronic sleep fragmentation during the sleep period induces hypothalamic endoplasmic reticulum stress and PTP1b-mediated leptin resistance in male mice. *Sleep*. 2015;38:31–40
86. Zou J, Xia Y, Xu H, Fu Y, Qian Y, Li X, et al. Independent relationships between cardinal features of obstructive sleep apnea and glycometabolism: a cross-sectional study. *Metabolism*. 2018;85:340–7.
87. Moreno-Indias I, Torres M, Montserrat JM, Sanchez-Alcoholado L, Cardona F, Tinahones FJ, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2015;45:1055–65.
88. Tripathi A, Melnik AV, Xue J, Poulsen O, Meehan MJ, Humphrey G, et al. Intermittent hypoxia and hypercapnia, a hallmark of obstructive sleep

- apnea, alters the gut microbiome and metabolome. *mSystems*. 2018; 3(3).
89. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, Khalyfa AA, Leone V, Peris E, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *Sci Rep*. 2016;6:35405
90. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;39(3):746–67.
91. Gozal D, Gileles-Hillel A, Cortese R, Li Y, Almendros I, Qiao Z, Khalyfa AA, et al. Visceral white adipose tissue after chronic intermitente and sustained hypoxia in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;56:477–87.
92. Ryan S. Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction. *J Physiol*. 2017;595:2423–30.
93. 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;67:1081–9.
94. Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, Yee BJ, Liu PY, Wong KK, et al. Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;40:913–8.
95. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, Foster GD, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014; 370:2265–75.
96. Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Kilkus J, Whitmore H, Tasali E. Eight hours of nightly continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in patients with prediabetes. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192:96–105.
97. Conde SV, Sacramento JF, Guarino MP, Gonzalez C, Obeso A, Diogo LN, et al. Carotid body, insulin, and metabolic diseases: unraveling the links. *Front Physiol*. 2014;5:418.
98. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152:1070–86

99. Zhu B, Ma C, Chaiard J, Shi C. Effect of continuous positive airway pressure on glucose metabolism in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath*. 2018;22:287–95.
100. Labarca G, Reyes T, Jorquera J, Dreyse J, Drake L. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12:2361–8.
101. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, Begum S, Dubb K, Mughal S, Jose B, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:434–41.
102. Stadler S, Jalili S, Schreib A, Jung B, Zeman F, Böger CA, et al. DIACORE study group. Association of sleep-disordered breathing with severe chronic vascular disease in patients with type 2 diabetes. *Sleep Med*. 2018;48:53–60.
103. Altaf QA, Dodson P, Ali A, Raymond NT, Wharton H, Fellows H, et al. Obstructive sleep apnea and retinopathy in patients with type 2 diabetes. A longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:892–900.
104. Leong WB, Banerjee D, Nolen M, Adab P, Thomas GN, Taheri S. Hypoxemia and glycemic control in type 2 diabetes mellitus with extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1650–4.
105. Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Thomas GN, Adab P. The Association between Obstructive Sleep Apnea on Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2016;39:301–8.
106. Nishimura A, Kasai T, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, Narui K, Mori Y. Effect of sleep-disordered breathing on albuminuria in 273 patients with type 2 diabetes. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:401–7.
107. Liguori C, Placidi F, Palmieri MG, Izzi F, Ludovisi R, Mercuri NB, Pierantozzi M. Continuous positive airway pressure treatment may improve optic nerve function in obstructive sleep apnea: an electrophysiological study. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:953–8.
108. Quan W, Zheng D, McEvoy RD, Barbe F, Chen R, Liu Z, et al. High risk characteristics for recurrent cardiovascular events among patients

- with obstructive sleep apnoea in the SAVE study. *EClinicalMedicine*. 2018;2(3):59–65.
109. Borel A-L, Tamisier R, Böhme P, Priou P, Avignon A, Benhamou P-Y, Hanaire H, Pépin J-L, Kessler L, Valensi P, Darmon P, Gagnadoux F. Obstructive sleep apnoea syndrome in patients living with diabetes: Which patients should be screened? *Diabetes Metab*. 2018. pii: S1262-3636(18)30163-0
110. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, Farre R, Ferini-Strambi L, Grote L, Hedner J, et al. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: Report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. *Eur Respir J*. 2018.
111. Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(5):1074–1081.
112. Guilcher SJT, Kaufman-Shriqui V, Hwang J, O'Campo P, Matheson FI, et al. The association between social cohesion in the neighborhood and body mass index (BMI): An examination of gendered differences among urban-dwelling Canadians. *Prev Med*. 2017; 99:293–298.
113. Vgontzas AN, Lin HM, Papaliaga M, Calhoun S, Vela-Bueno A, et al. Short sleep duration and obesity: the role of emotional stress and sleep disturbances. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(5):801–809
114. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, et al. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med*. 2005; 165(1):25–30.
115. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*. 2005; 28(10):1289.
116. Kohatsu ND, Tsai R, Young T, Vangilder R, Burmeister LF. Sleep duration and body mass index in a rural population. *Arch Intern Med*. 2006; 166(16):1701–1705.
117. Ko GT, Chan JC, Chan AW, Wong PT, Hui SS, et al. Association between sleeping hours, working hours and obesity in Hong Kong Chinese: the 'better health for better Hong Kong' health promotion campaign. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31(2):254–260

118. Baron KG, Reid KJ, Kim T, Van Horn L, Attarian H, et al. Circadian timing and alignment in healthy adults: associations with BMI, body fat, caloric intake and physical activity. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 41(2):203–209.
119. Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15(1):253–261
120. Cummings DE, Foster KE. Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology*. 2003; 124(5):1532–1535
121. Schwartz MW, Morton GJ. Obesity: keeping hunger at bay. *Nature*. 2002; 418(6898):595–597.
122. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11):5762–5771
123. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*. 2004; 1(3):e62
124. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care*. 2003; 26(2):380–384.
125. Horne J. Short sleep is a questionable risk factor for obesity and related disorders: statistical versus clinical significance. *Biol Psychol*. 2008; 77(3):266–276
126. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2007; 11(3):163–178
127. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med*. 2008; 9(Suppl 1):S23–S28.
128. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(3):657–661.

129. Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, Engle K, Wolfe L, Kellum JM. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 597S–601S.
130. Scheuller M, Weider D. Bariatric surgery for treatment of sleep apnea syndrome in 15 morbidly obese patients: long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 299–302.
131. Rasheid S, Banasiak M, Gallagher SF, Lipska A, Kaba S, Ventimiglia D, Anderson WM, Murr MM. Gastric bypass is an effective treatment for obstructive sleep apnea in patients with clinically significant obesity. *Obes Surg* 2003; 13: 58–61.
132. Guardiano SA, Scott JA, Ware JC, Schechner SA. The long-term results of gastric bypass on indexes of sleep apnea. *Chest* 2003; 124: 1615–1619.
133. Charuzi I, Lavie P, Peiser J, Peled R. Bariatric surgery in morbidly obese sleep-apnea patients: short- and long-term follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 594S–596S.
134. Dixon, J., Schachter, L. & O'Brien, P. Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. *Int J Obes* 29, 1048–1054 (2005)
135. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25:669–75.
136. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2010; 5:e12065.
137. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:1017–9.
138. Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2000; 8:262–9.
139. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath*. 2002; 6:49–54.

140. Ruiz AJ, Rondon Sepúlveda MA, Franco OH, Cepeda M, Hidalgo Martínez P, Amado Garzón SB, et al. The associations between sleep disorders and anthropometric measures in adults from three Colombian cities at different altitudes. *Maturitas*. 2016 Dec;94:1-10.
141. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486–95.
142. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E, Myers AK, Jean-Louis G, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord*. 2017;1(4):00019.
143. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):569-76)
144. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3:737–47.
145. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med*. 2011; 7:531–48
146. Patel SR, Larkin EK, Redline S. Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32:795–800.