

Original

Factores de riesgo para el síndrome metabólico en una población con apnea del sueño; evaluación en un grupo de pacientes de Granada y provincia; estudio GRANADA

M.^a C. Valenza¹, L. Martín Martín¹, E. González Jiménez², M.^a J. Aguilar Cordero², M. Botella López³, T. Muñoz Casaubon⁴ y G. Valenza Demet¹

¹Departamento de Fisioterapia. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Granada. ²Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Granada. ³Laboratorio de Antropología Física y Forense. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. ⁴Laboratorio de Fisiología Respiratoria. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Resumen

Introducción: El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Se considera que la aparición del síndrome metabólico está determinada por la interacción de factores genéticos, ambientales y nerviosos centrales (disfunción de los centros hipotalámicos de hambre y saciedad) que generan dos alteraciones metabólicas importantes: la resistencia a la acción de la insulina y la obesidad visceral. La relación de este síndrome, que concentra en la actualidad al mundo científico, con las alteraciones del sueño sigue siendo un punto sin esclarecer. Aunque se ha teorizado sobre la relación causa efecto, se desconoce aún su interrelación convirtiéndose su estudio en un objetivo primario de la investigación epidemiológica.

Muestra y métodos: Se reclutaron 1016 sujetos que acudieron al servicio de Fisiología Respiratoria del Hospital Universitario "San Cecilio" de Granada (España) por sospecha de Apnea de Sueño.

Resultados: Se encontró una correlación significativa ($p < 0,001$) entre los valores de apneas hipopneas y los valores de saturación de Oxígeno nocturna con las diferentes alteraciones metabólicas asociadas al síndrome metabólico (Hipertensión, Diabetes y Obesidad). Por el contrario, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas test (t-Student) en la mayoría de las variables entre el grupo NO-Apnea y el grupo Apnea moderada.

Conclusiones: Los sujetos con apnea de sueño poseen significativamente más riesgo de desarrollar síndrome metabólico, y por lo tanto de presentar patología cardiovascular. Estos sujetos deben ser evaluados en este sentido para reducir la morbimortalidad asociada a estas patologías.

(Nutr Hosp. 2012;27:1255-1260)

DOI:10.3305/nh.2012.27.4.5825

Palabras clave: Apnea del sueño. Síndrome metabólico. Factores de riesgo.

Correspondencia: Marie Carmen Valenza.
Profesora del Departamento de Fisioterapia.
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada.
Av. de Madrid, s/n.
18071 Granada. España.
E-mail: cvalenza@ugr.es

Recibido: 25-II-2012.
Aceptado: 11-IV-2012.

RISK FACTORS FOR METABOLIC SYNDROME IN A POPULATION WITH SLEEP APNEA; EVALUATION IN A POPULATION OF GRANADA; THE GRANADA STUDY

Abstract

Introduction: The Metabolic Syndrome is one of the first health problems in the public health of the century. It's consider that the beginning of the syndrome is determined by numerous factors that developed two main metabolic disturbances: the insulin resistance and the central obesity. This relationship is concentrating the scientific world. As the cause-effect relationship has to be answered, the epidemiologic research has focused on without results.

Material and methods: 1,016 subjects were recruited in the sleep disorders laboratory in San Cecilio Hospital with sleep apnea suspicion.

Results: Significant correlation ($p < 0,001$) was found between sleep apnea severity and nocturnal saturation values and the different metabolic disturbances related to the metabolic syndrome (Hypertension, Diabetes and obesity). By the contrary, we doesn't found significant differences between No-Sleep apnea group and moderate sleep apnea group in the majority of the variables.

Conclusions: Subjects with sleep apnea have significantly more possibilities to develop metabolic syndrome, and cardiovascular pathology. These subjects had to be evaluated in this sense to reduce the impact associated to this pathology.

(Nutr Hosp. 2012;27:1255-1260)

DOI:10.3305/nh.2012.27.4.5825

Key words: Sleep apnea. Metabolic syndrome. Risk factors.

Introducción

El sueño, definido en el plano de la conducta por la suspensión normal de la conciencia y desde un punto de vista electrofisiológico por criterios de ondas encefálicas específicas, consume un tercio de nuestra vida¹. Por ello, en los últimos años las patologías del sueño y sus repercusiones clínicas comprenden un objetivo prioritario para la comunidad científica.

El Síndrome de Apnea del Sueño (SAS), también llamado Síndrome de Apneas-Hipoapneas del sueño (SAHS)², es tras el insomnio el trastorno del sueño más común. Su prevalencia se ha estimado en torno a un 5% en la población adulta³. Sin embargo, muchos autores refieren que estas cifras se incrementarían debido al aumento de los valores de obesidad a nivel mundial^{4,5}.

Se caracteriza por un cuadro de episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior acompañado por esfuerzo respiratorio inefectivo y apneas. Ello se acompaña habitualmente por respiraciones amplias de recuperación llamadas hiperapneas durante el sueño (AHI), que provocan constantes desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios.

Las alteraciones del sueño han sido en los últimos años un punto de gran interés para la comunidad científica. Su enorme prevalencia en los países desarrollados y su interrelación con gran cantidad de patologías sistémicas^{6,7}, es objetivo de primer orden para la investigación en salud.

Recientemente, la interacción entre la Apnea de sueño (AS) y la disfunción metabólica han sido objeto de numerosas investigaciones. En particular la AS, ha sido asociada de manera independiente a la Resistencia insulínica, sugiriendo que la AS⁸ puede jugar un rol determinante en el desarrollo de la diabetes tipo II y el llamado síndrome metabólico, que, como síndrome, es una constelación de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipemia.

Las relaciones entre el sueño y el desarrollo del síndrome metabólico se han demostrado tanto en sujetos sanos como enfermos. Por una parte, la privación parcial de sueño da lugar a cambios similares a los propios del síndrome metabólico. Por otra, se ha sugerido que el síndrome de apnea del sueño es una manifestación del síndrome metabólico.

En 1998 Wilcox y cols.⁹ ya teorizaron sobre esta relación patológica entre apnea del sueño y SM, e incluso le dieron el nombre de síndrome Z.

Y aunque es objeto de gran cantidad de investigaciones al respecto, los investigadores aun no han desentrañado el origen de su interrelación.

Mientras los criterios para diagnosticar diabetes mellitus tipo 2, obesidad, e hipertensión arterial son claros, no ocurre lo mismo con el SM. Diferentes grupos de investigadores han desarrollado las definiciones existentes y los criterios clínicos para el SM. Actualmente se reconocen las del Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), la OMS¹⁰, y grupos del NCEP ATP III¹¹; todos coinciden en que los

componentes básicos del SM son: obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión arterial.

Sin embargo, emplean diferentes parámetros para medir estas alteraciones. Según estos criterios, se ha estimado la prevalencia del SM en diferentes poblaciones y se han hecho comparaciones entre estos estudios¹²⁻¹⁷.

La hipoxia intermitente característica de la SA se asocia con cambios anatómicos en el sistema nervioso central (con consecuencias cognitivas)¹⁸, con reestructuración cardiovascular y respuesta anormal a estimulación simpática¹⁹, y con resistencia a la insulina, aun en ausencia de obesidad y de hiperactividad simpática²⁰.

Las últimas décadas se han desarrollado diferentes estudios sobre diferentes tipos de disfunción metabólica en sujetos con SA²¹. Sin embargo, muy poca de esta literatura ha caracterizado a los sujetos en términos de la alteración del sueño. Existe gran cantidad de artículos que se han centrado en la evidencia clínica de la contribución independiente de la AS para el desarrollo o agravamiento del síndrome metabólico. Sin embargo, el síndrome metabólico y sus componentes (en concreto la obesidad y la resistencia insulínica) pueden tener un efecto causal en el desarrollo de la AS, proponiéndose así que la AS pudiese ser un síndrome metabólico en sí y un componente del SM²².

El objetivo de este estudio es caracterizar a una población con desordenes del sueño en función de sus alteraciones endocrionometabólicas, en concreto, aquellas relacionadas con el síndrome metabólico. Se trata de uno de los primeros estudios desarrollados en población española con este tipo de características en las que confluyen dos grandes pandemias, las alteraciones del sueño y las alteraciones metabólicas.

Muestra

Se incluyeron 1.016 sujetos en el estudio, 811 hombres y 205 mujeres, derivados al servicio de Fisiología respiratoria y Laboratorio del Sueño del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Se solicitó la participación a todos los sujetos derivados entre enero 2008 y diciembre 2010 por sospecha de Síndrome de Apnea de Sueño.

Metodología

Cada sujeto completó un cuestionario y una entrevista personal. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital San Cecilio (Granada) y se dirigió respetando la declaración de Helsinki en el desarrollo de estudios realizados en humanos. Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado previo a la participación en el estudio.

En el cuestionario los participantes respondían cuestiones de tipo general relacionadas con datos personales e información de estilos de vida, como de su consumo de tabaco y alcohol. El formulario incluía el

Tabla I
Descripción demográfica de la muestra por grupo de RDI

<i>Características</i>	<i>Total (n = 1.016)</i>	<i>Grupo NOAS (n = 115)</i>	<i>Grupo Apnea 1 (n = 159)</i>	<i>Grupo Apnea 2 (n = 742)</i>	<i>P</i>
Sexo (% hombres)	79,8	62,1	75,5	82,9	0,000
Edad media (media ± DS)	51,08 ± 12,8	45,99 ± 12,4	47,73 ± 11,9	52,48 ± 12,7	0,000
IMC (media ± DS)	32,672 ± 8,9	30,225 ± 5,189	30,373 ± 4,84	33,473 ± 9,87	0,000
Epworth (media ± DS)	11,91 ± 5,22	10,46 ± 4,83	11,16 ± 5,1	12,29 ± 5,26	0,001
Tabaquismo (% fumadores habituales)	35,2	36,9	32,7	35,9	0,342
Alcohol (% ingesta diaria)	52,7	58,8	49	52,3	0,519
Sat O ₂ ≤ 90 (media ± DS)	19,28 ± 24,8	5,11 ± 14,2	8,88 ± 16,35	23,23 ± 26,01	0,000

cuestionario Epworth de somnolencia (ES) que está validado para la medida de la somnolencia durante las entrevistas^{23,24}.

Consiste en un cuestionario de 8 ítems en el que el paciente tiene que cuantificar en una escala linkert su posibilidad de quedarse dormido en diferentes situaciones. La puntuación total puede ir de 0 a 24, y una puntuación mayor de 10 indica una somnolencia significativa.

Durante la entrevista, se solicitó a los sujetos la presencia de una persona cercana, preferiblemente su pareja. Los sujetos respondieron a las cuestiones sobre sus síntomas clínicos relacionados con el diagnóstico de AS (ronquido, despertares, somnolencia...) y sobre las comorbilidades relacionadas (hipertensión, diabetes, hipotiroidismo...). Todas las comorbilidades fueron registradas bien por diagnóstico referido por el sujeto, bien a través de la medicación prescrita.

Las mediciones antropométricas y las pruebas de laboratorio fueron desarrolladas por una enfermera entrenada. Además, a los sujetos se les realizó una polisomnografía nocturna domiciliaria.

Análisis estadístico

Se diseñó una base de datos en Microsoft Excel XP para almacenar la información de la población en estudio, la cual contó con las variables definidas anteriormente. Posteriormente, se evaluó la información digitalizada para evitar posibles inconsistencias. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 15.0 para Windows. Los análisis se realizaron estratificando a los sujetos por severidad de AHI. Se calculó el promedio, la desviación estándar y los rangos de los factores de riesgo.

Se llevó a cabo estadística descriptiva y análisis de la varianza para verificar la existencia de significación estadística entre los factores considerados.

Resultados

Características de la muestra

De los 1.016 sujetos, 901 fueron diagnosticados como apneicos (AHI > 10) y 115 como no apneicos. Las características de la muestra final (tabla I) se han mostrado asociadas a la presencia o no de apnea y en el último caso a la severidad de ésta, quedando la muestra distribuida en tres grupos: No apneicos, Grupo Apnea 1 (11 > AHI < 30) y Grupo Apnea 2 (AHI ≥ 31).

Con una alta prevalencia de diagnóstico de apnea en hombres (91,10%) respecto a las mujeres (82,18%) (P < 0,01). Además, en el caso de los hombres el porcentaje se encontró significativamente asociado a la severidad de la AS (75,5 vs 82,9) (P < 0,001).

La edad media de la muestra también se mostró significativamente asociada a la pertenencia, o no, a grupo AS y a la Severidad de la AS (45,99 ± 12,4 vs 47,73 ± 11,9 vs 52,48 ± 12,7) (P < 0,001).

El Índice de Masa Corporal (IMC) mostró diferencias significativas entre los grupos apnea severa y no apnea (30,373 ± 4,84 vs 33,473 ± 9,87) (P < 0,001).

Sin embargo, respecto al consumo diario de tabaco y alcohol, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (P < 0,342 y P < 0,519).

Relación entre factores de riesgo de síndrome metabólico y AS

Para el análisis estadístico se analizó la prevalencia de cada uno de los factores de riesgo para el Síndrome Metabólico descritos por la Federación Internacional de Diabetes²⁵ asociados a los grupos: No Apnea, Apnea moderada y Apnea Severa (tabla II).

La hipertensión se mostró como el factor de riesgo más prevalente (33,3%) y como el que mostró mayor prevalencia asociado a la Apnea y a su severidad (P < 0,001).

Tabla II
Prevalencia de componentes del síndrome metabólico por índice RDI

Características	Total (n = 1.016)	Grupo NOAS (n = 115)	Grupo Apnea 1 (n = 159)	Grupo Apnea 2 (n = 742)	P
Hipertensión (%)	33,3	18,4	23,1	37,7	0,000
Diabetes (%)	8,8	2,9	6,1	10,2	0,071
Hipercolesterolemia (%)	12,4	11,7	12,9	12,8	0,581
Dislipidemia (%)	5,8	1,9	5,4	6,6	0,276
Obesidad (%) IMC \geq 30	61,7	44,7	47,6	67	0,000
Síndrome metabólico (%)	3,5	0	2	4,1	0,090

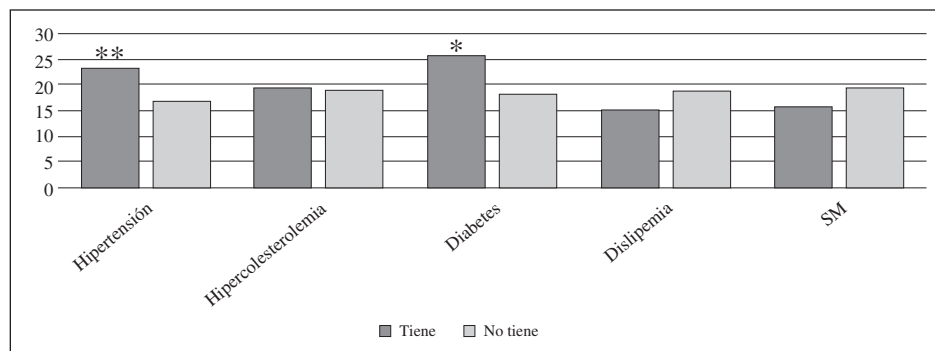


Fig. 1.—Tiempo nocturno de saturación $O_2 \leq 90$ asociados a los distintos factores de riesgo del síndrome metabólico. Se muestra el tiempo de saturación O_2 nocturno < 90 . Valores expresados en %. *($p < 0,05$); **($p < 0,001$).

Sin embargo el resto de los factores de riesgo, aunque se presentaron como más prevalentes en el grupo Apnea severa, no llegaron a la significación estadística. Tan solo el porcentaje de sujetos con IMC > 30 se mostró asociado de manera significativa a la Severidad de la Apnea (47,6 % vs 67%) ($P < 0,001$).

Una de las consecuencias asociadas a los episodios de apneas intermitentes y asociado de gran manera a los factores de riesgo cardiovascular, son los episodios de hipoxia intermitente.

Se analizó la asociación entre los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de Síndrome Metabólico con el porcentaje de tiempo de sueño en que el sujeto saturó con valores por debajo de 90 O₂ (fig. 1).

La hipertensión y la diabetes se mostraron significativamente asociadas a valores de saturación más bajos ($P < 0,001$ y $P < 0,05$) respectivamente.

Discusión/conclusión

Estudios previos ya han demostrado que la apnea del Sueño se encuentra asociado de manera independiente con gran número de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión^{26,27}, la resistencia insulínica, la alteración de la tolerancia a la glucosa^{28,29} y la dislipemia^{30,31,32}, en diferentes poblaciones.

Sin embargo, los estudios que se han desarrollado hasta el momento no han sido capaces de determinar el mecanismo de asociación entre la AS y el Síndrome Metabólico, teniendo en cuenta que este síndrome

agrupa a diversas alteraciones³³ que también se encuentran asociadas a la AS.

Los datos existentes hasta el momento, han sido obtenidos en estudios de corte prospectivo o retrospectivo, pero sin seguimiento ni con perfiles de sujetos controlados. Por lo tanto no han sido capaces de reflejar la relación entre la AS y el Síndrome Metabólico. El número poblacional y las herramientas de medición, han permitido aumentar la calidad de estudios previos en una población de riesgo, como los sujetos con AS severa.

Permitiendo además, cotejar una población extensa con cada una de las alteraciones endocrinometabólicas asociadas con el síndrome metabólico.

En este estudio, uno de los primeros en incluir población española con AS, se demuestra que la AS está asociada a mayor prevalencia de hipertensión, hipocolesterolemia, diabetes, dislipidemia y obesidad. Encontrando una significación estadística entre grupos entre la apnea de sueño severa y obesidad e hipertensión. Sin embargo, se han encontrado valores de prevalencia muy similares entre grupos en los valores de hipocolesterolemia. Estudios similares³⁴ han encontrado diferencias significativas ($p < 0,001$) sin embargo sus grupos muestrales, aun siendo menos numerosos, poseían grupo AS y Grupo control emparejados por IMC, lo que en nuestro estudio no ha sido posible replicar.

Los grandes estudios epidemiológicos que han demostrado que el síndrome de apnea obstructiva del sueño precede y predice la hipertensión arterial son el Wisconsin Sleep Cohort Study³⁵ y el Sleep Heart Health

Study³⁶. En nuestro estudio, la hipertensión se ha mostrado como el factor de riesgo más prevalente en nuestra muestra (33%), estos valores correlacionan con otros estudios de corte similar. De hecho, al menos 30% de los pacientes hipertensos sufre síndrome de apnea obstructiva del sueño^{37,38}, este porcentaje puede aumentar hasta el 70% o más si la hipertensión arterial es resistente.

Investigaciones recientes han mostrado una alta prevalencia de diabetes tipo II en sujetos con AS sin embargo la relación de causalidad queda sin aclarar en la mayoría de estos. En nuestro estudio la diabetes ha mostrado una prevalencia del 8,8% sobre la muestra global, mostrando una tendencia a su incremento junto al grupo de mayor severidad pero sin alcanzar significación estadística ($p = 0,071$) y una asociación estadísticamente significativa asociada a bajos niveles de saturación ($p > 0,005$). Nuestros resultados han mostrado una alta relación de la diabetes asociada a los valores de saturación nocturna, estos resultados se encuentran en la línea de Iiyory y cols.³⁹, en un modelo con ratones sin obesidad, describen que la hipoxemia intermitente es causa de resistencia a la insulina⁴⁰, lo que explica por qué la severidad de la hipoxemia es el parámetro polisomnográfico que mejor se asocia con intolerancia a la glucosa en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño⁴¹.

Este estudio buscaba responder a la asociación entre prevalencia de factores de riesgo de síndrome metabólico y severidad de Apnea de Sueño. En nuestro estudio hemos encontrado la asociación entre algunos de ellos y el grupo de mayor apnea, sin embargo, otros estudios han encontrado asociación incluso en el grupo de AHÍ leve⁴². Una diferencia con nuestro estudio es la selección de nuestros sujetos, ya que todos ellos acudían al servicio por sospecha de apnea de sueño, dificultando esta asociación. Otros autores ya han referido que las alteraciones del sueño, no únicamente la apnea, implican gran cantidad de factores de riesgo asociados tradicionalmente al síndrome metabólico⁴³.

El sueño tiene un papel fundamental en la regulación del equilibrio energético. Las alteraciones metabólicas y la Apnea de Sueño presentaron en nuestra muestra una importante asociación que debe, sin duda, ser investigada en mayor profundidad. Sin duda, un mejor conocimiento de la relación entre AS y las alteraciones metabólicas pueden tener importantes repercusiones en la salud pública.

Referencias

- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D et al. Neurociencia. 3ª ed. Madrid: Panamericana; 2007
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Chicago (IL): American Academy of Sleep Medicine, 2001 [online]. Available from URL: <http://www.esst.org/adds/ICSD.pdf>
- Hossain JL, Shapiro CM. The prevalence, cost implications, and management of sleep disorders: an overview. *Sleep Breath* 2002; 6 (2): 85-102.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-39.
- Ruano Gil M, Silvestre Teruel V, Aguirregoicoa Garcia E, Criado Gomez L, Duque Lopez Y, Garcia-Blanch G. Nutrición, síndrome metabólico y obesidad mórbida. *Nutr Hosp* 2011; 26: 759-764.
- Álvarez Hernández J. Síndrome metabólico. *Nutr Hosp* 2010; 3 (Suppl. 1): S3-S13.
- Burgos Peláez R, Joaquim C, Puiggrós Llop C, Chicharro Serrano LL. Diabetes mellitus tipo 2 crónica. *Nutr Hosp* 2010; 3 (Suppl. 1): S35-S45.
- Bonsignore MR, Esquinas C, Barceló A, Sanchez-de-la-Torre M, Paternó A, Duran-Cantolla J, Marín JM, Barbé F. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011 Nov 10. [Epub ahead of print].
- Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA, Kip KE, Strollo PJ, Hall M, Drumheller O, Reis SE. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep* 2010; 33 (12): 1633-40.
- Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschias Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Rondon MU, Bechara MG, Lorenzi-Filho G, Negrão CE. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome—implications for cardiovascular risk. *Sleep* 2010; 33 (9): 1193-9.
- Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, Tzouveleki A, Skarlatos A, Konsta M, Vasdekis V, Maltezos E, Bouros D. Predictors of obstructive sleep apnea in males with metabolic syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 281-6.
- Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Valles V, Rios-Torres JM, Franco A et al. Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome: results from a population-based survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 1635.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
- Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-8.
- Jaber LA, Brown MB, Hammad A, Zhu Q, Herman WH. The prevalence of the metabolic syndrome among arab americans. *Diabetes Care* 2004; 27: 234-8.
- Al-Lawati JA, Mohammed AJ, Al-Hinai HQ, Jousilahti P. Prevalence of the metabolic syndrome among Omani adults. *Diabetes Care* 2003; 26: 1781-5.
- Lorenzo C, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Haffner SM. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990-1992 and 1997-1999 despite more central obesity. *Diabetes Care* 2005; 28: 2480-5.
- Yauhi K, Bertran F, Clochon P, Mézenge F, Denise P, Foret J, Eustache F, Desgranges B. A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2009; 18 (1): 36-48.
- Dematteis M, Julien C, Guillermet C, Sturn N, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 227-235.
- Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 851-857.
- Roest AM, Carney RM. Sleep apnea and the association with metabolic syndrome and coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2010; 68 (5): 503.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 211-224.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
- Sil A, Barr G. Assessment of predictive ability of Epworth scoring in screening of patients with sleep apnoea. *J Laryngol Otol* 2011; 13: 1-8.

25. Zimmet PM, MM Alberti KG, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1371-6.
26. Peppard P, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342 (19): 1378-84.
27. Nieto F, Young T, Lind B 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.
28. Vgontzas A, Papanicolaou D, Bixler E et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (3): 1151-8.
29. Ip M, Lam B, Ng M et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-6.
30. Punjabi N, Sorkin J, Katznel L et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (5): 677-82.
31. Kiely J, McNicholas W. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16 (1): 128-33.
32. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, Espinel E, Ríos J, Untoria MD, Lloberes P. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens* 2010; 28 (10): 2161-8.
33. Ozol D, Turkay C, Kasapoglu B, Karamanlı H, Yıldırım Z. Relationship between components of metabolic syndrome and polysomnographic findings in obstructive sleep apnea. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9 (1): 13-8.
34. Shahar E, Whitney C, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (1): 19-25.
35. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2010; 105 (8): 1135-9.
36. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131 (5): 1387-92.
37. Laaban JP, Mounier L, Roque d'Orbcastel O, Veale D, Blacher J, Melloni B, Cornette A, Muir JF, Chailleux E; ANTA-DIR Working group "CV risk in OSAS"; CMTS; ANTA-DIR. Cardiovascular risk factors in men and women with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 2010; 104 (7): 1063-8.
38. Sjöström C, Lindberg E, Elmasyr A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002; 57: 602-607.
39. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 851-7.
40. Estellar PA Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. *Nutrición Hospitalaria* 2005; (1): 5-17.
41. Sulit L, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Redline S. Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance. *Sleep* 2006; 29: 777-83.
42. Marshall NS, Wong KK, Phillips CL, Liu PY, Knudman MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? *J Clin Sleep Med* 2009; 5 (1): 15-20.
43. Van Cauter E. Sleep disturbances and insulin resistance. *Diabet Med* 2010; 28 (12): 1455-62.