



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

Título: “INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
ANTROPOMÉTRICAS Y BIOQUÍMICAS EN LAS CONSECUENCIAS
CARDIOVASCULARES DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL
SUEÑO”.

Trabajo que presenta la licenciada Paloma Villalobos López
para optar al grado de Doctor en Medicina.

Sevilla, 2017

Directora de tesis: Dra. Ángeles Sánchez Armengol

Tutor de tesis: Dr. Francisco Capote Gil

Doctoranda: Paloma Villalobos López

A mis hijos Guillermo y Jaime

AGRADECIMIENTOS

Gracias a la Dra. Ángeles Sánchez Armengol y al Dr. Francisco Capote por acompañarme, guiarme e iluminarme en este largo camino que empezó en mis años de residencia, comienzo que debo a la ilusión de la Dra. Georgina Botebol, “culpable” de contagiarme el interés por la patología de sueño y abrirme la puerta del Servicio de Neumología del Hospital Virgen del Rocío que tanto me ha enseñado. Servicio ejemplo de entrega al paciente y de humildad, así como de trabajo en equipo y de trabajo multidisciplinar. Gracias a la Dra. Carmen Carmona con la que inicié este trabajo, por esa bondad, esa amabilidad y esa profesionalidad que la caracterizan. Y qué puedo decir de mi directora. Te admiro profundamente Ángeles, creí que no era posible reunir en una persona tantas virtudes, ahora sé que sí. Eres una profesional ejemplar, trabajadora, constante, honesta, humilde, cariñosa con tus pacientes y con los que te rodean y buena persona, siempre dispuesta a ayudar en lo que haga falta. Gracias por tu paciencia infinita en este largo período y por enseñarme tanto.

Gracias a mis amigos, especialmente a las Dras. Jacqueline Expósito y Raquel Sánchez, grandes neurofisiólogas y mejores personas, por estar siempre ahí, por acompañarme en los momentos buenos y malos y tener siempre una palabra de ánimo cuando creía que no llegaría el final, porque me recordáis cada día lo maravillosa que es esta profesión y esta especialidad y lo importante que es ejercerla con dignidad y honestidad.

Pero todo esto no habría empezado de no ser por mis padres. No tengo vida para agradecerles toda su generosidad. Gracias por darnos a mí y a mis hermanos una formación integral en todos los aspectos. Mamá, gracias por absolutamente todo. Por creer en mí siempre, por crearme capaz de lograr todas mis metas incluso cuando yo veo muy claro que no lo voy a conseguir, por tu dedicación exclusiva a nosotros y por encima de todo por ayudarme a encontrar siempre mi felicidad.

Papá, a ti gracias por tu generosidad inmensa en todos los aspectos de la vida, por darnoslo todo, pero sobre todo gracias por haberme inculcado desde niña el amor por esta noble profesión. Mi temprana vocación te la debo a tí. Gracias por haberme enseñado tanto y por ver en ti un ejemplo a seguir siempre. Contigo he aprendido lo más importante que hay en este trabajo: el respeto y el cariño por el paciente. Admiro profundamente tu honestidad, tu integridad, tu forma de desvivirte por tus pacientes y

tu enorme profesionalidad y sabiduría. Ojalá algún día pueda llegar a ser la mitad de buen médico que has sido y eres tú, médico en el más completo significado de la palabra.

Gracias también a mis hermanos, porque sin ellos no sería quien soy. Por vuestro cariño y esa admiración que siento que me profesáis, sin quizás merecerla. Gracias por enseñarme el significado de la palabra compartir.

Y por último, gracias a Fran, Guillermo y Jaime, mi “nueva” familia. Hacéis que desaparezcan todas las preocupaciones y sufrimientos que a veces conlleva esta profesión. Es muy reconfortante llegar a casa y encontrar esas sonrisas siempre. Sois la fuente de mi alegría y el sentido de mi vida. Mis niños, conservad siempre esa felicidad que irradiáis ahora.

Donde quiera que se ama el arte de la
Medicina se ama también a la humanidad

Platón

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN -----	1
1.- DEFINICIÓN	2
2.- FISIOPATOLOGÍA	2
3.- EPIDEMIOLOGÍA	3
4.- SINTOMATOLOGÍA	4
5.- CONSECUENCIAS METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES	6
6.- MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	9
7.- TRATAMIENTO	11
8.- FACTORES DE RIESGO	13
HIPÓTESIS Y OBJETIVO-----	26
MATERIAL Y MÉTODOS-----	28
RESULTADOS-----	40
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE GENERAL	41
PUNTO 1.- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN POR GRUPOS DE EDAD	42
<u>1.A) Análisis descriptivo</u>	42
<u>1.B) Correlaciones entre distintos parámetros</u>	48
<u>1.C) Diagnóstico de SAHS y de SAHS grave en los tres grupos de edad</u>	54
PUNTO 2.- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL	55
<u>2.A) Análisis descriptivo</u>	55
<u>2.B) Correlaciones entre distintos parámetros</u>	61
<u>2.C) Diagnóstico de SAHS y de SAHS grave en los 4 grupos establecidos según el IMC</u>	66
PUNTO 3.A.- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN CLASIFICADA SEGÚN LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA. Subpoblación de MUJERES	67
PUNTO 3.B.- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN CLASIFICADA SEGÚN LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA. Subpoblación de HOMBRES	74
PUNTO 4.- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN SEGÚN LOS NIVELES DE GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASA (GGT)	81
DISCUSIÓN-----	84
PUNTO 1.- GRUPOS DE EDAD	85
PUNTO 2.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL	97
PUNTO 3.- CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA	105
PUNTO 4.- NIVELES DE GGT	110
PUNTOS CLAVE-----	114
BIBLIOGRAFÍA-----	122

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1 : Colapso de la vía aérea superior durante el sueño en un paciente con Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.....	2
Figura 2: Registro de oximetría nocturna con el patrón característico del síndrome de apneas-hipopneas del sueño: ciclos repetidos de hipoxia-reoxigenación (desaturaciones con perfil “en dientes de sierra”).....	7
Figura 3: Mecanismos vasculares, metabólicos e inflamatorios causantes de enfermedades cardiovasculares asociadas al SAHS.....	8
Figura 4: Registro de polisomnografía convencional.....	10
Figura 5 : Registro de poligrafía respiratoria.....	11
Figura 6: Dispositivo de presión continua en la vía aérea (CPAP).....	12
Figura 7: Comorbilidades por grupos de edad.....	44
Figura 8: Motivo de consulta por el que acudían los pacientes por grupos de edad.....	44
Figura 9: Síntomas característicos de SAHS por grupos de edad.....	45
Figura 10: Síntomas nocturnos y diurnos por grupos de edad.....	46
Figura 11: Correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y el índice de apnea-hipopnea (IAH) en el grupo de pacientes jóvenes (≤ 35 años).....	48
Figura 12: Correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y el índice de apnea-hipopnea (IAH) en el grupo de pacientes de edad media (35-65 años).....	48

Figura 13: Correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y el índice de apnea-hipopnea (IAH) en el grupo de pacientes ancianos (>65 años).....	49
Figura 14: Comorbilidades por grupos en función del índice de masa corporal.....	59
Figura 15: Motivo de consulta por el que acudían los pacientes por índice de masa.....	59
Figura 16: Síntomas más característicos de SAHS por grupos según el IMC.....	60
Figura 17: Síntomas nocturnos y diurnos por grupos en función del índice de masa corporal.....	61
Figura 18: Comorbilidades por grupos en función del perímetro de la cintura en las mujeres.....	68
Figura 19: Motivo de consulta por el que acudían las pacientes (grupos en función de la circunferencia de la cintura).....	68
Figura 20: Síntomas más característicos de SAHS por grupos en función de la cintura en las mujeres.....	69
Figura 21: Síntomas nocturnos y diurnos por grupos en función del perímetro de la cintura en las mujeres.....	69
Figura 22: Comorbilidades en los hombres según el perímetro de la cintura.....	75
Figura 23: Motivo de consulta por el que acudían los pacientes por grupos en función del perímetro de la cintura en los hombres.....	75
Figura 24: Síntomas más característicos de SAHS por grupos en función del perímetro de la cintura en los hombres.....	76

Figura 25: Síntomas por grupos en función del perímetro de la cintura en los hombres.....76

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: Síntomas del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño.....	5
Tabla 2: Consecuencias del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño.....	7
Tabla 3: Métodos diagnósticos de SAHS.....	9
Tabla 4: Otras causas y factores de riesgo de SAHS.....	14
Tabla 5: Posibles causas de una mayor colapsabilidad de la vía aérea en el individuo de edad avanzada.....	15
Tabla 6: Medida de las circunferencias del cuello, cintura y cadera.....	36
Tabla 7: Características antropométricas de la serie general.....	41
Tabla 8: IAH: índice de apneas-hipopneas.....	41
Tabla 9: Distribución de los pacientes por grupos etarios.....	42
Tabla 10: Distribución por género en cada uno de los grupos etarios.....	42
Tabla 11: Parámetros antropométricos por grupos de edad.....	43
Tabla 12: Parámetros bioquímicos por grupos etarios.....	47

Tabla 13: Correlaciones del IMC con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño.....	50
Tabla 14: Correlaciones del ICC con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por grupos etarios.....	51
Tabla 15: Correlaciones del índice de apneas/hipopneas con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por grupos etarios.....	52
Tabla 16: Correlaciones del índice de desaturación con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por grupos etarios.....	53
Tabla 17: Distribución de pacientes en función del diagnóstico de SAHS (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 5) por grupos de edad.....	54
Tabla 18: Distribución por diagnóstico de SAHS grave (IAH ≥ 30) por grupos de edad.....	54
Tabla 19: Distribución de pacientes en función del índice de masa corporal.....	55
Tabla 20: Distribución por género en función del índice de masa corporal.....	55
Tabla 21: Parámetros antropométricos por índice de masa corporal.....	56

Tabla 22: <i>Parámetros antropométricos por índice de masa corporal en el grupo de las mujeres.....</i>	<i>57</i>
Tabla 23: <i>Parámetros antropométricos por índice de masa corporal en el grupo de los hombres.....</i>	<i>58</i>
Tabla 24: <i>Correlaciones del índice de masa corporal con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por índice de masa corporal.....</i>	<i>62</i>
Tabla 25: <i>Correlaciones de la relación cintura/cadera con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por índice de masa corporal.....</i>	<i>63</i>
Tabla 26: <i>Correlaciones del índice de apneas/hipopneas con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por índice de masa corporal.....</i>	<i>64</i>
Tabla 27: <i>Correlaciones del índice de desaturación con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por índice de masa corporal.....</i>	<i>65</i>
Tabla 28: <i>Distribución de pacientes en función del diagnóstico de SAHS (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 5) por índice de masa corporal.....</i>	<i>66</i>
Tabla 29: <i>Distribución de pacientes en función del diagnóstico e SAHS grave (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 30).....</i>	<i>66</i>

Tabla 30: *Parámetros antropométricos por perímetro de cintura en las mujeres.....67*

Tabla 31: *Parámetros bioquímicos según la circunferencia de la cintura en el grupo de las mujeres.....70*

Tabla 32: *Parámetros de sueño por perímetro de cintura en el grupo de las mujeres.....71*

Tabla 33: *Correlaciones del perímetro de la cintura con los parámetros bioquímicos y poligráficos en el grupo de las mujeres.....72*

Tabla 34: *Distribución de las pacientes en función del diagnóstico de SAHS (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 5) en la subpoblación de mujeres, según la circunferencia de la cintura.....73*

Tabla 35: *Distribución de las pacientes en función del diagnóstico de SAHS grave (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 3073*

Tabla 36: *Parámetros antropométricos por perímetro de cintura en los hombres.....74*

Tabla 37: *Parámetros bioquímicos en el grupo de los hombres según el perímetro de la cintura.....77*

Tabla 38: *Parámetros de sueño en el grupo de los hombres según el perímetro de la cintura.....78*

Tabla 39: *Correlaciones del perímetro de la cintura con los parámetros bioquímicos y de sueño en el grupo de los hombres.....79*

Tabla 40 : *Distribución de pacientes en función del diagnóstico de SAHS (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 5) por circunferencia de la cintura en la subpoblación de hombres.....80*

Tabla 41: *Distribución de pacientes en función del diagnóstico de SAHS grave (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 3080*

Tabla 42: *Características clínicas, bioquímicas y parámetros de los estudios de sueño en los 1.744 pacientes.....81*

Tabla 43: *Diferencias entre los pacientes con GGT < 40 UI/l y con GGT ≥ 40 UI/l.....82*

Tabla 44: *Diferencias entre los pacientes con GGT < 40 UI/l y con GGT ≥ 40 UI/l.....83*

ABREVIATURAS

AHA/NHLBI: Asociación Americana del Corazón/ Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre

AVC: accidente vascular cerebral

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea

CT₉₀: saturación arterial de oxígeno < 90%

DAM: dispositivos de avance mandibular

DS: desviación estándar

GGT: gamma-glutamyltranspeptidasa

GOT: transaminasa glutámico oxalacética

GPT: transaminasa glutámico pirúvica

HDL colesterol: colesterol (unido a lipoproteínas) de alta densidad

HTA: hipertensión arterial

ID: índice de desaturación

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IA: índice de apneas

IAH: índice de apnea-hipopneas

IAR: índice de alteración respiratoria

ICC: índice cintura/cadera

IMC: índice de masa corporal

LDL colesterol: colesterol (unido a lipoproteínas) de baja densidad

NCEP ATP III: National Education Program. Adult Treatment Panel III

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORL: otorrinolaringología

SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño

SaO₂: saturación arterial de oxígeno

SDE: somnolencia diurna excesiva

SM: síndrome metabólico

TAC:

TTR: tiempo total de registro

UTRS: Unidad de trastornos respiratorios del sueño

VAS: vía aérea superior

X²: test de Chi cuadrado



<-Introducción->

1.- DEFINICIÓN

El Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se produce por la existencia de episodios recurrentes de limitación al flujo aéreo en la vía aérea superior (VAS) durante el sueño. El Documento de Consenso sobre el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía¹ define el SAHS como “un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la VAS durante el sueño”. Estos episodios se miden con el índice de alteración respiratoria (IAR), que resulta de sumar el número de apneas, hipopneas y esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares por hora de sueño¹. El diagnóstico se establece con la presencia de síntomas relacionados con la enfermedad, y no explicados por otras causas, junto a un IAR > 5.

2.- FISIOPATOLOGÍA

La permeabilidad de la vía aérea depende de factores anatómicos que condicionan ciertas propiedades mecánicas intrínsecas de la faringe, de la colapsabilidad de la VAS y de mecanismos neurales asociados a la regulación de la actividad de los músculos dilatadores de la faringe. Durante el sueño se puede producir una situación de desequilibrio cuando disminuye el tono de los músculos dilatadores y estabilizadores de la VAS, al mismo tiempo que aumenta la actividad de los músculos inspiratorios, desequilibrio que propicia el colapso total (apnea) o parcial (hipopnea) de la VAS. Se puede decir que el SAHS se origina básicamente por el desequilibrio entre las fuerzas que mantienen permeable la vía aérea superior y las fuerzas que tienden a colapsarla² (Figura 1).

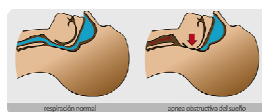


Figura 1: A la derecha, colapso de la vía aérea superior durante el sueño en un paciente con síndrome de apneas-hipopneas del sueño

Entre los factores anatómicos que pueden favorecer el desarrollo del SAHS cabe mencionar las estructuras que conforman la VAS, como el conjunto de tejidos blandos, las estructuras óseas y cartilaginosa y los músculos supra e infrahioides. Distintas alteraciones que afecten de distinta forma a estas estructuras pueden originar un compromiso de la permeabilidad de la VAS. La vía aérea superior se comporta como una estructura tubular colapsable, y cuando se produce un desequilibrio de presiones que generan un estrechamiento dinámico de la misma, la repercusión inmediata es un aumento de la presión intratorácica negativa en la inspiración, que conduce así a la limitación del flujo y a los eventos respiratorios propios del SAHS. Por otro lado, el volumen pulmonar también está implicado en la patogenia del SAHS, ya que durante el sueño aumenta la resistencia de la VAS y disminuye la capacidad residual funcional, y esta caída del volumen pulmonar, al disminuir la tracción caudal sobre la VAS, aumenta su colapsabilidad y contribuye a la limitación inspiratoria al flujo aéreo, lo cual es más evidente aún en sujetos obesos³.

Los mecanismos neuronales que participan en la fisiopatología del SAHS tienen que ver con el hecho de que la ventilación se mantiene por la acción de los músculos dilatadores de la faringe y la de los músculos respiratorios, sobre todo el diafragma. En condiciones normales, los músculos dilatadores de la VAS se activan ligeramente antes de que lo haga el diafragma, pero en el SAHS puede ocurrir un retraso en la señal transmitida a los músculos dilatadores de la VAS, lo que favorece el estrechamiento dinámico de la misma y la disminución del flujo aéreo durante el sueño. Además, es probable que la vibración repetida de los tejidos de la VAS producida por la roncopatía crónica contribuya a un estado de inflamación mantenida a nivel local, habiéndose descrito alteraciones en las terminaciones nerviosas musculares, con signos de denervación y existencia de un infiltrado inflamatorio, que sugieren la presencia de una neuropatía inflamatoria que podría ser en parte responsable de deficiencias sensoriales en la VAS y de la disfunción muscular en el SAHS.

3.-EPIDEMIOLOGÍA

El SAHS es un problema de salud pública de primera magnitud, con una elevada prevalencia en la población general, ya que estudios epidemiológicos realizados hace unos años en población general adulta⁴ han mostrado que el 2-4% de las mujeres y el 4-6% de los hombres padecen la enfermedad, definida por la coexistencia de un índice de apnea-hipopneas (IAH: número total de apneas + hipopneas / hora de registro) > 5, junto a la presencia de síntomas relevantes. Además, con los datos de los estudios epidemiológicos puede afirmarse que 1 de cada 5 adultos tiene al menos un SAHS leve (IAH > 5) y 1 de cada 15 presenta al menos un SAHS moderado (IAH > 15)⁵. Por otro lado, es esperable que la prevalencia de esta enfermedad se incremente en los próximos años debido al envejecimiento de la población, ya

que el SAHS aumenta con la edad⁶, así como al aumento del sobrepeso y la obesidad que se está produciendo en la población general, los cuales constituyen factores clave en el desarrollo de esta enfermedad.

Además de ser muy frecuente, el SAHS es una entidad que actualmente sigue estando infradiagnosticada e infratratada. Se estima que en España habría alrededor de 5 millones de personas con esta enfermedad, de las cuales casi 2 millones tendrían enfermedad relevante y serían subsidiarias de tratamiento⁷. Esto supone un problema de salud pública, ya que esta enfermedad disminuye la calidad de vida de los pacientes⁸, lleva aparejado un aumento en la siniestralidad de tráfico y laboral⁹ y favorece el desarrollo de enfermedades cardiovasculares¹⁰⁻¹², cerebrovasculares¹³, así como un aumento de la mortalidad, sobre todo de causa cardiovascular. En este sentido, varios estudios observacionales en series clínicas y estudios prospectivos longitudinales^{14,15} han demostrado que los pacientes con SAHS severo (IAH > 30) no tratado tienen mayor mortalidad de causa cardiovascular y un número mayor de eventos cardiovasculares que los sujetos sin SAHS y que aquellos pacientes con SAHS tratados con dispositivos de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)¹⁶. Es importante diagnosticar a los pacientes con SAHS porque la CPAP ha demostrado su capacidad para mejorar la calidad de vida de los pacientes¹⁷, y disminuir la morbimortalidad cardiovascular asociada al síndrome¹⁶ y el coste socio-sanitario asociado a la atención de estos pacientes^{18,19}.

4. SÍNTOMATOLOGÍA:

El espectro clínico del SAHS es muy amplio, abarcando desde formas con muy poca expresión clínica, como ocurre con los pacientes que acuden a la consulta por los síntomas nocturnos referidos por su pareja, hasta casos con una expresión clínica muy florida, con ronquidos, apneas observadas durante el sueño, despertares asfícticos, astenia, somnolencia diurna excesiva y afectación de la esfera psicológica y cognitiva. Es importante tener en cuenta que, aunque en los casos muy sintomáticos las manifestaciones clínicas suelen ser muy características, no existe ningún síntoma específico del SAHS, y los síntomas considerados como más típicos (ronquidos, apneas y somnolencia diurna excesiva) son también frecuentes en la población general, y además son muy poco específicos, por lo que no se ha demostrado la capacidad de la anamnesis para predecir la presencia o ausencia de esta enfermedad¹. Los síntomas de los pacientes con SAHS pueden dividirse en nocturnos y diurnos (Tabla 1)

SÍNTOMAS NOCTURNOS	SÍNTOMAS DIURNOS
Ronquidos	Somnolencia diurna excesiva
Apneas observadas	Sensación de sueño no reparador
Despertares asfícticos	Cansancio crónico
Despertares frecuentes	Cefalea matutina
Actividad muscular	Irritabilidad
Sueño intranquilo	Depresión
Nicturia	Dificultad de concentración
Insomnio	Pérdida de memoria
Reflujo gastroesofágico	

Tabla 1: Síntomas del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño

De entre los síntomas nocturnos, los más importantes son el ronquido y las apneas observadas durante el sueño del paciente. El ronquido es el síntoma más sensible, suele ser de gran intensidad, cíclico y entrecortado por las pausas de apnea. Las apneas son un dato con una alta especificidad para el diagnóstico de SAHS, y suelen ser descritas como pausas en la respiración, más o menos prolongadas, que provocan una discontinuidad del ronquido y que suelen terminar con un ronquido explosivo y cierto grado de actividad muscular. La somnolencia diurna excesiva (tendencia a dormirse involuntariamente en situaciones inapropiadas) es el síntoma diurno más relevante, aunque es muy poco específico, ya que tiene una prevalencia muy elevada en la población general, y puede deberse a diversos motivos (inadecuada higiene de sueño, restricción o privación de sueño, empleo de fármacos sedantes, síndrome depresivo, enfermedades crónicas que alteran la calidad del sueño, etc). Es un síntoma muy complejo y difícil de cuantificar, aunque existen diversos métodos para medirla, como la escala de Epworth, que es utilizada habitualmente para la valoración inicial, el seguimiento y el control del tratamiento del paciente²⁰. Es una escala aceptada universalmente y validada en castellano, autoadministrada, que valora la posibilidad de adormilarse en distintas situaciones de la vida cotidiana en una escala de entre 0 (nunca) y 3 puntos (máxima posibilidad)²¹. La puntuación total oscila entre 0 y 24, estableciéndose el límite de normalidad en 12. Otros síntomas diurnos son la cefalea matutina (cuyo origen sigue hoy en día siendo debatido), el cansancio o la fatiga crónica, así como la disminución de memoria, la dificultad para la concentración o cambios en el carácter y en el estado de ánimo^{22,23}. Aunque estos síntomas son importantes a la hora de evaluar el impacto del SAHS en la calidad de vida de un paciente concreto, como ya se ha expuesto anteriormente, son muy poco específicos y no se ha demostrado que la anamnesis sea por sí sola capaz de diagnosticar o descartar con seguridad esta enfermedad¹. El Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía considera que cuando un paciente refiere ronquidos entrecortados, acompañados de pausas asfícticas, somnolencia diurna

excesiva o sensación de sueño no reparador no atribuible a otras causas, se debe sospechar un SAHS^{1, 24}.

Existen grupos de población específicos en los que el SAHS puede tener una presentación clínica diferente de la habitual, como es el caso de las mujeres, en las que se presentan con frecuencia, además de los síntomas ya descritos, otros más inespecíficos, como astenia diurna y sensación de fatiga o falta de energía, que suelen atribuirse a la existencia de una depresión, lo que puede conllevar a errores o retrasos en el diagnóstico correcto^{25,26}. Otro grupo etario con características propias lo forman los pacientes de edad pediátrica, en los que el perfil clínico del SAHS difiere mucho del de los adultos. Los niños pueden presentar un cuadro consistente en ronquidos, trabajo respiratorio incrementado, posiciones anómalas de la cabeza al dormir, sueño intranquilo o respiración paradójica²⁷. En cuanto a los síntomas diurnos, la somnolencia es poco frecuente en los niños, aunque puede observarse en adolescentes con obesidad²⁸, mientras que en los niños en general son más frecuentes la cefalea matutina, la hiperactividad, el escaso rendimiento escolar, la inhibición social y el retraso en el desarrollo pondoestatural. En el extremo opuesto del espectro de la edad, en los ancianos, no es descartable que el SAHS represente una entidad específica, con una presentación clínica peculiar, dando lugar a una dificultad añadida en el diagnóstico, ya que la somnolencia, la disminución de la memoria, el cansancio, el insomnio, los despertares frecuentes o la nicturia se atribuyen con frecuencia al proceso natural del envejecimiento y a las frecuentes comorbilidades concomitantes que suelen existir en estos pacientes. Además, enfermedades que en personas más jóvenes se asocian de forma relevante al SAHS, como la hipertensión arterial (HTA), la cardiopatía isquémica o el ictus, en los ancianos pueden ser consecuencia de otros muchos factores, por lo que su carácter predictivo es mucho menor^{29,30}.

5.- CONSECUENCIAS METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES:

Como se ha expuesto anteriormente, el Documento de Consenso de 2012 define al SAHS como “un cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía respiratoria superior durante el sueño”¹. De esta definición se deduce que el SAHS se acompaña de consecuencias que afectan a diversos órganos y sistemas (Tabla 2), con evidencias claras de que puede ser un factor independiente de riesgo cardiovascular y de que, en ausencia de un tratamiento adecuado, provoca un aumento de la mortalidad. Todas estas consecuencias, así como los mecanismos intermedios implicados, como la inflamación sistémica, la hiperactividad simpática o el estrés oxidativo, han hecho que el SAHS sea considerado en la actualidad una enfermedad inflamatoria sistémica de bajo grado.

Consecuencias cardiovasculares	Consecuencias cognitivo conductuales
Hipertensión arterial	Somnolencia diurna excesiva
Cardiopatía isquémica	Cansancio diurno
Arritmias	Sueño no reparador
Fallo cardíaco sistólico y diastólico	Dificultad de atención y concentración
Enfermedad cerebrovascular	Pérdida de memoria
Consecuencias metabólicas	Déficit cognitivo, deterioro intelectual
Síndrome metabólico	Depresión
Trastorno del metabolismo de la glucosa	Pérdida de calidad de vida
Obesidad	Accidentes de tráfico

Tabla 2: Consecuencias del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño (Documento de Consenso sobre el SAHS en Andalucía Rev Esp Patol Torac 2012; 24 (3): 214-254).

La patogénesis del daño vascular sistémico inducido por el SAHS no está aún del todo definida, pero parece tratarse de un proceso complejo, multifactorial, en el que los eventos respiratorios obstructivos provocan un aumento exagerado de la presión negativa intratorácica, microdespertares y ciclos repetidos de hipoxia-reoxigenación (Figura 2).

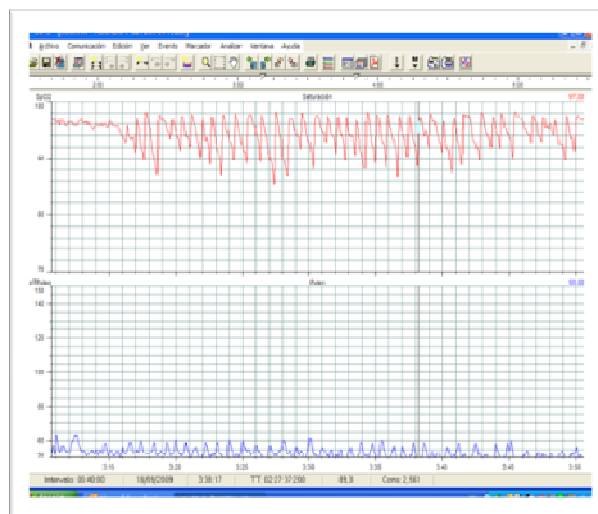


Figura 2: Registro de oximetría nocturna con el patrón característico del síndrome de apneas-hipopneas del sueño: ciclos repetidos de hipoxia-reoxigenación (desaturaciones con perfil “en dientes de sierra”).

Todas estas consecuencias desencadenan, activan y mantienen un conjunto de mecanismos intermedios vasculares, metabólicos e inflamatorios que, al interactuar entre sí y con otros factores de riesgo, dan lugar a diversas enfermedades cardiovasculares (Figura 3).

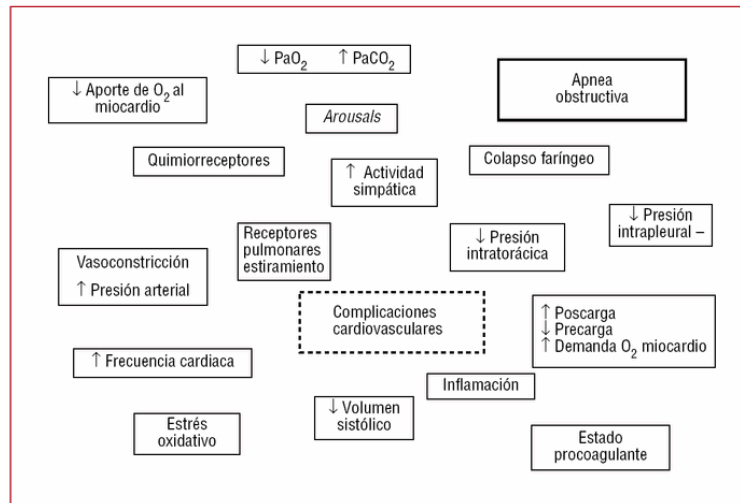


Figura 3: Mecanismos vasculares, metabólicos e inflamatorios causantes de enfermedades cardiovasculares asociadas al SAHS

Desde la publicación de los resultados de los primeros estudios epidemiológicos amplios llevados a cabo para conocer las repercusiones cardiovasculares del SAHS (entre los que destacan el estudio de cohortes de Wisconsin¹⁴ y el Sleep Heart Health Study¹²), se ha ido acrecentando la evidencia de que el SAHS se asocia a enfermedades cardiovasculares muy relevantes, como la hipertensión arterial sistémica, la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares o los trastornos de ritmo cardíaco, conllevando finalmente a un aumento en la mortalidad de causa cardiovascular.

Respecto a las consecuencias metabólicas, el SAHS se asocia de forma clara al síndrome metabólico, conjunto de factores de riesgo que predisponen al desarrollo precoz de enfermedad cardiovascular, y que se basan en la coexistencia de obesidad, intolerancia a la glucosa o hiperglucemia, dislipemia e hipertensión arterial³¹. Otras características asociadas con el síndrome metabólico son la microalbuminuria, la hipercoagulabilidad, así como el incremento de mediadores inflamatorios y la disfunción endotelial sistémica^{32,33}. De todos los componentes del síndrome metabólico, uno de los más importantes es sin duda el trastorno en el metabolismo de la glucosa. Existen múltiples estudios que demuestran que los pacientes con SAHS pueden tener alteraciones en el perfil glucídico, y se ha encontrado una asociación independiente entre esta enfermedad y la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa o una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2³⁴. Los posibles mecanismos de la relación entre el SAHS y la resistencia a la insulina son la hipoxia intermitente, la hiperactividad simpática concomitante a los eventos respiratorios y la fragmentación del sueño³⁵, aunque hay que tener en cuenta el papel concomitante que juegan ciertos factores confundentes, sobre todo la obesidad, capaz de influir también en el metabolismo de la glucosa en los pacientes con SAHS³⁶.

6.-MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

En el estudio de un paciente con sospecha de SAHS, lo primero a realizar es una anamnesis detallada, haciendo especial hincapié en la valoración de la somnolencia diurna, ya que se trata de un síntoma muy complejo, multifactorial y difícil de cuantificar de forma objetiva. Este síntoma tiene una gran implicación en las actividades diarias del paciente, y puede suponer un factor de riesgo para el ejercicio de ciertas profesiones, como es el caso de los conductores profesionales. Para la evaluación clínica de la somnolencia diurna, existen diferentes cuestionarios, siendo el más ampliamente utilizado la Escala de Somnolencia de Epworth, ya descrita.

Además de la anamnesis, es imprescindible realizar una exploración física, para excluir otras enfermedades o a detectar factores predisponentes que pudieran ser corregibles³⁷. Se debe incluir también la medición de los principales parámetros antropométricos, como el Índice de Masa Corporal (IMC) y el perímetro del cuello, con valor predictivo para SAHS³⁸⁻⁴⁰. Kushida *et al.*⁴¹, en un estudio muy conocido, evidenciaron que un perímetro del cuello superior a 40 cm tenía una sensibilidad del 61% y una especificidad del 93% para el diagnóstico de SAHS, en pacientes de ambos sexos. También hay que cuantificar el perímetro de la cintura (considerada un marcador de riesgo de síndrome metabólico) y el de la cadera, con lo que se calcula el Índice cintura/cadera (ICC), que sirve para la descripción del patrón del depósito de la grasa corporal como central o periférico.

Por otro lado, también es necesario valorar la existencia de alteraciones estructurales de la VAS (como retro-micrognatia o malposición dental), y analizar la morfología de la orofaringe. Respecto a los estudios de sueño, los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad para objetivar el patrón respiratorio durante el sueño se resumen en la Tabla 3:

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	
Polisomnografía convencional	
Poligrafía respiratoria	
Estudios simplificados	Sistemas ultrasimplificados (bicanal)
Otros estudios	Oximetría (registro de saturación arterial de oxígeno) Videograbación (fundamentalmente en niños)

Tabla 3: Métodos diagnósticos de SAHS

La polisomnografía convencional consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas (electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma) y variables respiratorias (registro del flujo oronasal con cánulas de presión nasal y termistor, del esfuerzo

respiratorio con bandas toraco-abdominales y registro de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) mediante pulsioxímetro (Figura 4)). En el Documento de Consenso sobre el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía¹ se establecen las indicaciones de la polisomnografía convencional, que son fundamentalmente los casos más difíciles o de más dudoso diagnóstico, pacientes con enfermedades crónicas que cursan con hipoventilación o pacientes con somnolencia diurna en los que se sospecha una enfermedad de origen no respiratorio.

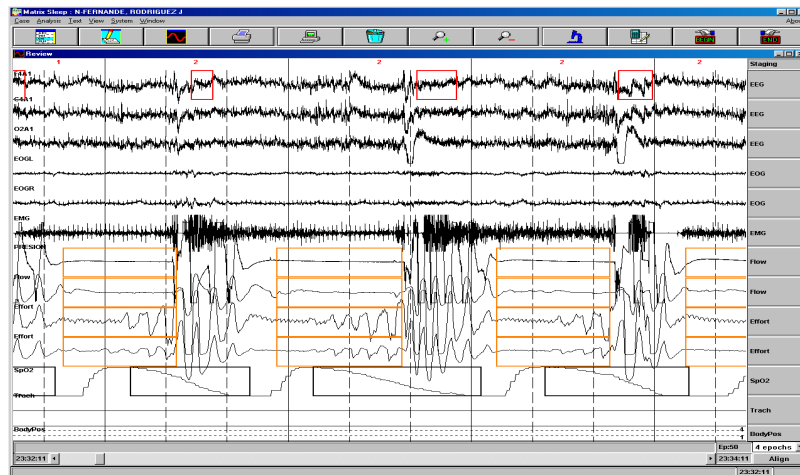


Figura 4: Registro de polisomnografía convencional: los seis canales superiores son los correspondientes a las variables neurofisiológicas (electroencefalograma los tres primeros canales, electrooculograma en los dos siguientes y electromiograma en el sexto canal). Debajo se observan el registro de la presión, el flujo nasobucal (medido mediante cánula y termistor), las bandas abdominal y torácica, la saturación de oxígeno, el ronquido y el registro de la posición corporal.

Aunque es la técnica diagnóstica que ofrece mayor información y durante décadas ha constituido el patrón de referencia para el diagnóstico de las alteraciones respiratorias durante el sueño, su complejidad imposibilita su uso como herramienta habitual en la asistencia clínica, por lo que se han desarrollado métodos diagnósticos más sencillos y accesibles, entre los que destaca la poligrafía respiratoria, que actualmente se ha convertido en la principal herramienta diagnóstica en estos pacientes, debido a su fiabilidad diagnóstica (fundamentalmente en aquellos con una probabilidad clínica pre-test elevada o muy baja), su elevada especificidad, su sencillez, la posibilidad para llevarla a cabo en el domicilio del paciente y su menor coste económico^{6,7,42}. En la poligrafía se registran y analizan las variables respiratorias, sin los parámetros neurofisiológicos de la polisomnografía⁴³ (Figura 5). Está plenamente consolidada como método diagnóstico del SAHS en los adultos y también ha sido validada para el diagnóstico del SAHS en los niños⁴⁴. En los casos en los que la poligrafía no sirva para establecer el diagnóstico definitivo, o en pacientes con alta sospecha clínica de SAHS en los que una poligrafía negativa no descarta con seguridad el diagnóstico, se debe completar el estudio con una polisomnografía convencional.



Figura 5: Registro de poligrafía respiratoria: monitorización de flujo oronasal (con sonda de presión y con termistor), esfuerzo torácico y abdominal (mediante dos bandas con sensores de esfuerzo), saturación arterial de oxígeno (mediante pulsioxímetro digital) y ronquido

7. TRATAMIENTO:

El tratamiento del SAHS tiene como objetivo normalizar las alteraciones respiratorias y neurofisiológicas, mejorar la calidad del sueño, resolver los síntomas y minimizar las alteraciones sistémicas provocadas por el SAHS. Dentro de las medidas incluidas en el espectro terapéutico del SAHS, las primeras que deben implementarse son las medidas generales, cuyo objetivo es corregir los factores que producen o empeoran el colapso de la VAS, incluyendo las medidas higiénico-dietéticas generales y el tratamiento específico de determinados factores individuales⁷. La más importante de estas medidas es el control del peso porque, aunque la patogenia de la enfermedad es muy compleja, un alto porcentaje de pacientes con SAHS presentan sobrepeso u obesidad y se ha demostrado que la pérdida de un 10-15% del peso puede disminuir el IAH y mejorar la oxigenación nocturna, la arquitectura del sueño y la somnolencia diurna⁴⁵. Son importantes también la corrección de la posición durante el sueño, evitando el decúbito supino, así como la abstención de alcohol y el tabaco^{46,47}, al igual que el consumo de benzodiazepinas (que empeoran la respuesta a la hipoxia y la hipercapnia⁴⁸) y los relajantes musculares.

Además de las medidas anteriores, que siempre deben indicarse desde el momento en que se establece la sospecha de SAHS, se dispone de un tratamiento muy eficaz, que es la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), que suele lograr el objetivo terapéutico en la mayoría de los pacientes. La CPAP consiste básicamente en una turbina que transmite y mantiene un determinado nivel de presión positiva continua en la VAS del paciente, a través de una mascarilla nasal u oronasal (Figura 6).

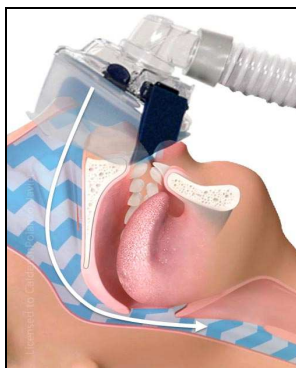


Figura 6: Dispositivo de presión continua en la vía aérea (CPAP).

La presión positiva que transmite la CPAP a toda la VAS impide que ésta se colapse durante el sueño, con lo que se corrigen los eventos respiratorios obstructivos, las desaturaciones y los despertares transitorios, normalizándose el patrón respiratorio y la arquitectura del sueño. Se sabe que la CPAP mejora los síntomas y la calidad de vida de los pacientes, sobre todo en los casos de SAHS moderado y severo²⁴. Estudios prospectivos recientes han demostrado también que reduce las cifras de presión arterial^{49,50} y otros estudios de tipo observacional sugieren que disminuye la tasa de eventos cardiovasculares y la mortalidad¹⁶.

En el Documento de Consenso sobre el Síndrome de apneas-hipopneas del sueño de Andalucía se indica que los pacientes con un IAH ≥ 30 , sintomatología significativa y/o comorbilidad cardiovascular concomitante, deben ser tratados con CPAP, y que en los pacientes con un IAH entre 5 y 15 hay que valorar la sintomatología, la comorbilidad cardiovascular y la profesión del paciente, de tal manera que el tratamiento se indicará de manera individualizada.

Por otro lado, dentro de las alternativas terapéuticas a la CPAP, se dispone de los dispositivos de avance mandibular (DAM), que se introducen en la cavidad bucal y modifican la posición de la mandíbula, la lengua y otras estructuras de la VAS, mejorando la permeabilidad y estabilidad de la misma. Los DAM se consideran una alternativa en casos de SAHS leves-moderados y en pacientes que no toleran la CPAP⁵¹. La cirugía otorrinolaringológica (ORL) y maxilofacial, en casos muy seleccionados, también pueden ser útiles en algunos pacientes.

8.-FACTORES DE RIESGO

Género: Se acepta que el SAHS es 2-3 veces más frecuente en varones que en mujeres, debido a factores fundamentalmente anatómicos y hormonales, aunque éstos no están del todo definidos⁵². En las mujeres premenopaúsicas, a igualdad de edad e IMC, el riesgo de complicaciones cardiovasculares en el caso de sufrir un SAHS parece ser menor que en los hombres, pero después de la menopausia este riesgo tiende a igualarse, por lo que parece que el estado hormonal juega un papel protector por sí solo o en asociación con otros factores. Entre las mujeres postmenopaúsicas, se produce un aumento de la prevalencia del SAHS, llegando a igualarse al de los hombres⁵³. Como se ha comentado anteriormente, es de destacar que puede haber un infradiagnóstico del SAHS en la población femenina, en el que influyen la frecuente coexistencia de depresión, ansiedad e insomnio en este grupo de población. Además, la somnolencia diurna puede interferir menos en la vida diaria de las mujeres debido al estilo de vida y a factores socioculturales, dado que ellas suelen desempeñar con menos frecuencia trabajos en los que la somnolencia pueda suponer un factor de riesgo⁵⁴.

Factores anatómicos: El SAHS está asociado con ciertas alteraciones en la anatomía que reducen el calibre de la VAS, y con aquellos factores que pueden predisponer a una mayor colapsabilidad de la misma durante el sueño, como son los derivados de la morfología ósea o la distribución de los tejidos blandos de la vía aérea. Existen numerosos factores anatómicos que reducen el calibre de la VAS, como la desviación septal, la hipertrofia de cornetes, la poliposis nasal, la rinitis crónica, la hipertrofia adenoidea o amigdalar (más frecuentes en niños), así como el aumento del tamaño de la úvula y del paladar blando, entre otros. También favorecen el desarrollo de SAHS la existencia de macroglosia, micrognatia, retrognatia o retroposición mandibular, así como otras situaciones menos frecuentes, como la hipoplasia mandibular, la acondroplasia o algunos síndromes sistémicos, como el de Pierre Robin, de Klippel-Feil o de Prader-Willi.

Genéticos: En la última década, múltiples estudios han confirmado la existencia de factores familiares y hereditarios en la génesis del SAHS⁵⁵. El riesgo de tener la enfermedad en un individuo aumenta progresivamente con el número de familiares afectos. Se han explorado polimorfismos de genes múltiples en relación con las consecuencias del SAHS, como la hipertensión y el aumento de resistencia a la insulina, y se ha visto que estas diferencias genéticas podrían estar en la base de las diferentes expresiones clínicas y/o diferentes manifestaciones cardiovasculares o metabólicas, para un mismo grado de severidad del SAHS.

Otros factores de riesgo: Diversas condiciones médicas o enfermedades se han asociado con una prevalencia aumentada de SAHS, como se muestra en la Tabla 4:

OTRAS CAUSAS	Embarazo
	Hipotiroidismo
	Acromegalia
	Síndrome de Down
	Enfermedades de depósito (amiloidosis)
	Enfermedades neuromusculares
	Síndrome de ovarios poliquísticos
	Insuficiencia renal crónica
OTROS FACTORES DE RIESGO	Psicotropos (benzodiazepinas)
	Relajantes musculares
	Alcohol
	Tabaquismo

Tabla 4: Otras causas y factores de riesgo de SAHS

Edad: El SAHS puede presentarse en todos los rangos de edad, si bien hay un claro incremento de la prevalencia en las edades más avanzadas, siendo el envejecimiento uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad. Su prevalencia en la población infantil se estima en 1-3%, fundamentalmente entre los 2 y 6 años, siendo la hipertrofia adenoamigdalar el factor predisponente principal en este grupo de edad, aunque la obesidad se está convirtiendo en un factor de riesgo más importante aún, sobre todo en la adolescencia. Como se ha comentado anteriormente, en edades medias de la vida afecta al 4-6% de los varones y al 2-4% de las mujeres, con un pico de incidencia entre los 50 y 55 años, igualándose las cifras de prevalencia entre ambos géneros a partir de la menopausia⁵³. Respecto a la población anciana, la prevalencia es aún más elevada, habiéndose descrito que en sujetos mayores de 65 años oscila entre el 13 y el 32%⁵⁶⁻⁵⁸. Young *et al*⁶ constataron que la frecuencia de trastornos respiratorios durante el sueño aumenta de forma edad-dependiente hasta alcanzar un techo, que suele presentarse a partir de los 60 años, si bien este fenómeno de meseta no ha podido ser constatado por otros autores. En España, cabe destacar el estudio realizado por Durán *et al*⁶ sobre una muestra de 428 individuos de la población general de nuestro medio de entre 71 y 100 años. Este estudio reveló que el 67% de los hombres y el 62% de las mujeres presentaban un IAH ≥ 10 , si bien es probable que el punto de corte de 10 en el IAH

posiblemente esté dentro del rango fisiológico para la mayoría de individuos de esta franja de edad avanzada. De todas formas, en el mismo estudio se encontró que el 26% de los hombres y el 21% de las mujeres presentaban un IAH ≥ 30 , valor más elevado que ya sí está probablemente dentro de lo patológico, incluso en los ancianos. También se puede apreciar de estos datos que la prevalencia parece que tiende a igualarse entre hombres y mujeres en la tercera edad.

El aumento en la prevalencia del SAHS de forma edad-dependiente puede deberse a varias razones, como a una mayor tendencia al colapso de la vía aérea superior en los ancianos, que puede venir dada por varios factores (Tabla 5). Se ha descrito que los cambios en el control de la respiración al comienzo del sueño relacionados con la edad podrían incrementar la prevalencia de SAHS en los ancianos, debido a una mayor inestabilidad ventilatoria⁵⁹, aunque algunos estudios indican lo contrario, y apuntan que la edad *per sé* no es determinante en la aparición de apneas y que el control central de la respiración es relativamente estable en los ancianos^{60,61}. Una explicación alternativa para el incremento de la prevalencia del SAHS en los ancianos es que la prevalencia de comorbilidades asociadas con el SAHS es mayor en estos sujetos, como la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia renal, y que son estas entidades las que favorecen el desarrollo posterior de un trastorno respiratorio del sueño. Otro factor que puede predisponer a este incremento en la prevalencia del SAHS en los ancianos es el incremento en la frecuencia de despertares transitorios (*arousals*) relacionada con la edad⁶², lo que lleva a una hiperventilación y una hipocapnia relativa, que puede promover una cierta inestabilidad respiratoria y una respiración periódica durante el sueño. Una estrecha correlación entre fluctuaciones en la frecuencia de despertares electroencefalográficos y los patrones respiratorios en los ancianos parece apoyar este supuesto³⁷.

Causas de colapsabilidad de la vía aérea en edades avanzadas

Aumento de la resistencia de la vía aérea al dormir
Disminución diámetro de la faringe por depósito de grasa mural
Disfunción muscular faríngea
Alteraciones de los reflejos dilatadores de la faringe
Alteración de la estructura del sueño
Mayor inestabilidad respiratoria durante el sueño
Periodo postmenopáusico en la mujer
Frecuentes comorbilidades

Tabla 5: Posibles causas de una mayor colapsabilidad de la vía aérea en el individuo de edad avanzada (Martínez García, M. A. et al. ArchBronconeumol. 2010;46(9):479–488).

La falta de conclusiones definitivas sobre el papel de cada uno de estos factores hace que no se sepa con seguridad qué se debe al deterioro natural asociado al envejecimiento y qué porcentaje de alteración sería atribuible a una condición patológica intrínseca, como el SAHS^{37,63-69}, y por lo tanto, hasta qué punto esta situación debe ser diagnosticada y tratada⁷⁰. En este sentido, Bliwise *et al*⁷¹ sugirieron un modelo con dos naturalezas diferentes de SAHS: por una parte aquel de naturaleza patológica que aparecería en edades medias de la vida y por otro, aquel causado de forma fisiológica por el propio envejecimiento, que aparecería a partir de los 60 años de edad. Pero los resultados en este sentido son poco definitivos, y algunos autores han encontrado un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular en los ancianos con SAHS, como Muñoz *et al*⁷², que estudiaron a 394 individuos de entre 70 y 100 años durante 6 años de seguimiento, constatando que la presencia de un IAH ≥ 30 suponía un riesgo ajustado para sufrir un ictus 2'5 veces mayor. Otros estudios también han descrito una mayor mortalidad en los ancianos con SAHS⁷³⁻⁷⁵, pero otros autores han encontrado resultados contrarios, con una disminución en la mortalidad de los pacientes con SAHS en esta franja de edad en comparación con edades más tempranas⁷⁵. En esta línea, Punjabi *et al*¹⁵, no encontraron que hubiera un exceso de mortalidad en relación a la severidad de los trastornos respiratorios durante el sueño, al igual que otros autores como Lavie *et al*⁷⁶, que plantean la hipótesis de que con la edad algunos individuos desarrollan mecanismos de protección contra la hipoxia intermitente, que les ayudaría a no sufrir los efectos negativos del SAHS, en especial en la esfera cardiovascular. En esta línea, recientemente se ha llevado a cabo un estudio experimental con ratas jóvenes y de edad avanzada en el que también sugieren que la edad protege de los efectos nocivos derivados de la hipoxia intermitente crónica. Según sus autores, el envejecimiento ofrece una protección contra los efectos perjudiciales de la hipoxia mediante varios mecanismos, entre los que destaca el hecho de que en los animales de edad avanzada la hipoxia intermitente crónica no induce el estado oxidativo-redox aumentado característico del SAHS⁷⁷. Un reciente estudio muestra que los ancianos tienen una respuesta cardiovascular aguda a los *arousals* menos intensa en comparación con pacientes más jóvenes⁷⁸, y esta menor reactividad cardiovascular de los despertares transitorios reduce el impacto de los mismos en la morbilidad cardiovascular de los ancianos con SAHS. Por tanto, en conjunto, las evidencias actuales invitan a pensar que, si bien un IAH ≥ 30 supone un incremento en la mortalidad general, especialmente de causa cardiovascular, este efecto es menor en los pacientes de edad avanzada, en los que este exceso de mortalidad parece ser menos relevante que en los pacientes de más jóvenes.

Respecto a los síntomas relacionados con el SAHS, como la somnolencia diurna excesiva, que es un síntoma clave para evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes, existen importantes dificultades para establecer su importancia en edades avanzadas, por diferentes razones, como la elevada prevalencia de somnolencia diurna en el

anciano (por tener intrínsecamente un sueño más fragmentado y de peor calidad) y la asociación de múltiples factores, como la obesidad, las comorbilidades crónicas, el sedentarismo, la falta de actividad física y mental, etc. Esto hace que la presencia de somnolencia en los ancianos sea menos específica incluso que en los adultos más jóvenes, a lo que se suma el hecho de que, en general, suele existir una percepción por parte del propio anciano y de su entorno de que la somnolencia es algo normal a estas edades.

Se da la circunstancia de que, al igual que sucede entre las mujeres, en los pacientes ancianos con SAHS se produce una situación de infradiagnóstico, debido a que los síntomas pueden atribuirse al propio envejecimiento, como el deterioro en la esfera neurocognitiva, el cansancio o la somnolencia diurna, tan prevalentes en la población anciana^{37,69}. Además, enfermedades intercurrentes como la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica o los accidentes cerebrovasculares son mucho más frecuentes en este grupo de edad que en la población más joven, en la que la presencia de los mismos puede ayudar a sospechar la existencia de un SAHS, por lo que la capacidad predictiva de estas comorbilidades es menor. En esta línea, se establece una controversia en cuanto al impacto de la enfermedad en el pronóstico^{6,57,79,80} y la calidad de vida de estos pacientes^{69,81}, controversia que se ve aumentada por la frecuente presencia de comorbilidades que actúan como variables de confusión⁸².

Por otro lado, muchos de los datos clínicos y antropométricos como la roncopatía crónica, las apneas observadas, la presencia de hipersomnia, el índice de masa corporal, el perímetro del cuello o el perímetro de la cintura, parecen tener un valor predictivo más limitado en el anciano que en los pacientes con SAHS más jóvenes. También existen una serie de dificultades para el diagnóstico del SAHS en los ancianos, como la poca disponibilidad de herramientas tanto clínicas como diagnósticas validadas específicamente en esta franja de edad, como la escala de Epworth, cuya aplicación no está validada específicamente para esta franja de edad.

Si bien el SAHS ha demostrado tener efectos negativos sobre diferentes parámetros neurocognitivos en la población general, que mejoran tras el tratamiento con CPAP (como la vigilancia psicomotora, el déficit en el grado de atención, la ejecución de labores, la capacidad motora o la velocidad de respuesta ante estímulos)⁸³, existen resultados contradictorios al estudiar a la población anciana, dado que tanto el deterioro de estas funciones producido por la propia edad como la presencia de enfermedades neurocognitivas son en ocasiones variables de confusión insalvables. En este sentido, si bien el declive en la función cognitiva se considera parte del proceso de envejecimiento normal, el SAHS también está asociado con una mayor disfunción cognitiva⁸⁴ y puede acentuar ciertas alteraciones de la esfera neurocognitiva o psiquiátrica. En este sentido, algunos autores han relacionado el SAHS en el anciano con la aparición o empeoramiento de síntomas depresivos⁸⁵, crisis epilépticas⁸⁶, glaucoma⁸⁷, caídas frecuentes⁸⁸ o cuadros tipo demencia^{89,90}. En varios estudios llevados a cabo con tests de

memoria, como el de Cohen-Zion *et al*⁸¹, y otros con estudios de neuroimagen funcional, sugiere que la edad y el SAHS podrían tener efectos sinérgicos en la activación cerebral y consecuentemente en la afectación de la función cognitiva. Parece existir una relación entre SAHS y Alzheimer, con una base fisiopatológica centrada en la fragmentación del sueño y la hipoxia intermitente nocturna^{82,92}. Algunos estudios muestran una relación entre la gravedad del SAHS y la presencia de enfermedad de Alzheimer^{30,93} con un impacto negativo sobre la memoria, en especial en aquellos pacientes portadores del genotipo APOE epsilon 498. Por último, en relación con el diagnóstico de depresión o síntomas depresivos, si bien se ha relacionado en ancianos con la presencia de un exceso de eventos respiratorios durante el sueño, no existen hasta la fecha estudios con un suficiente nivel de evidencia que confirmen esta relación. Parece que la asociación entre el IAH y el impacto negativo sobre la esfera neurocognitiva en los ancianos podría producirse a partir de IAH \geq 30, o a partir de índices más bajos si se acompaña de hipersomnia patológica.

Respecto al tratamiento, en un reciente estudio español con población anciana de ambos géneros, se ha encontrado que el SAHS severo no tratado con CPAP se asocia con un incremento en la mortalidad cardiovascular (de causa cerebrovascular y por fallo cardíaco) mientras que el tratamiento con CPAP conlleva una disminución en el exceso de mortalidad cardiovascular, hasta llegar a niveles similares a aquellos de sujetos sin SAHS⁹⁴. En cuanto a la efectividad del tratamiento con CPAP en las esferas cardiovascular y neurocognitiva, existen muy pocos datos disponibles al respecto^{95,96}, aunque un reciente estudio multicéntrico randomizado de Martínez García *et al*⁹⁷ ha encontrado que en los ancianos con SAHS severo, el tratamiento con CPAP produce una mejoría en todos los dominios de la calidad de vida, incluyendo los síntomas diurnos y nocturnos y los dominios emocionales y sociales. Además, la CPAP mejora ciertos síntomas como las pesadillas, la nicturia, la somnolencia diurna, la depresión y la ansiedad, así como algunos tests neurocognitivos relacionados con la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. En resumen, este estudio muestra que el tratamiento con CPAP en pacientes ancianos con SAHS severo es efectivo para mejorar la calidad de vida, los síntomas relacionados con el SAHS, así como la ansiedad y la depresión y algunos aspectos neurocognitivos (como la memoria, la función ejecutiva y la concentración), confirmando que la edad no debería ser un impedimento para el tratamiento con CPAP en pacientes ancianos con SAHS severo.

Es de destacar que existe una clara discrepancia entre la escasa actividad científica que se lleva a cabo sobre el impacto del SAHS y su tratamiento específicamente en los ancianos y el incremento ininterrumpido de la actividad asistencial que se está produciendo en este colectivo desde hace algunos años. Un estudio español incluyendo más de 50.000 estudios de sueño en siete hospitales concluyó que casi el 25% de los pacientes enviados a unidades de sueño con sospecha clínica de SAHS tenían más de 65 años⁹⁸. Hay que tener en cuenta que la

longevidad de la población mundial va en aumento, y en Europa se estima que en el año 2050 la ratio de la población anciana respecto a los niños será de 2/1. Actualmente, España es el segundo país del mundo, tras Japón, con una mayor esperanza de vida al nacer, por lo que aquellas enfermedades más prevalentes en la población anciana, o en las que nuestro conocimiento actual sea más deficitario, serán sobre las que se deberá incidir de forma prioritaria. Dentro de estas entidades, sin duda, el SAHS tiene una relevancia especial, dada su elevada prevalencia, su capacidad para afectar la calidad de vida y aumentar la morbimortalidad, así como por la disponibilidad de un tratamiento que ya está confirmando que es eficaz también en los pacientes ancianos.

Teniendo en cuenta que la edad y la obesidad son dos de los principales factores de riesgo para desarrollar un SAHS, es previsible que en el futuro próximo la situación de la población general respecto a la prevalencia de esta entidad empeore, debido a factores como el envejecimiento de la población y el aumento en la prevalencia de la obesidad. Por lo tanto, se necesitan medidas que ayuden a disminuir el infradiagnóstico del SAHS y hagan más factible manejar de forma adecuada el gran volumen de pacientes que sufrirán esta enfermedad en el futuro cercano. Entre estas medidas, hay que destacar aquellas dirigidas a aumentar los recursos diagnósticos, a facilitar el desarrollo de alternativas terapéuticas, a lograr una mayor implicación de la medicina de atención primaria en el proceso diagnóstico y a conseguir la incorporación de procedimientos diagnósticos aún más sencillos que los utilizados en la actualidad. En este sentido, es importante tratar de encontrar herramientas que proporcionen información relevante sobre el pronóstico de la enfermedad, por ejemplo en su aspecto cardiovascular, en un paciente concreto, lo cual permitiría una mejor adecuación de recursos y un tratamiento más personalizado.

Gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT): Dentro de los marcadores biológicos que podrían jugar un papel a la hora de identificar a aquellos pacientes que, dentro de la totalidad de los pacientes con SAHS, tengan un riesgo cardiovascular aumentado, y sean por tanto candidatos a una atención algo más prioritaria, podría considerarse a la gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT). La GGT es una enzima presente fundamentalmente en la membrana de los hepatocitos, aunque también se encuentra en la membrana de células de otros tejidos, y se considera un marcador de enfermedad hepatoiliar, así como del consumo de tóxicos y algunos fármacos. El alcohol puede aumentar sus niveles, ya sea promoviendo su síntesis por inducción microsomal o provocando su salida desde los hepatocitos, por lo que el aumento de la GGT es un indicador sensible de enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol. El glutatión es el antioxidante endógeno más importante producido por las células del organismo, a las que protege en situaciones de estrés oxidativo neutralizando directamente las especies reactivas de oxígeno y manteniendo elevados los niveles de algunos antioxidantes

exógenos, como las vitaminas C y E. La GGT actúa manteniendo las concentraciones intracelulares de glutatión mediante su participación en el ciclo de la gamma-glutamil, por lo que la actividad aumentada de esta enzima puede ser considerada un reflejo de estrés oxidativo. De esta forma, la GGT se ha postulado como un marcador de estrés oxidativo sistémico y está considerada actualmente como un marcador biológico de riesgo metabólico y cardiovascular, y numerosos estudios han relacionado la GGT y algunas enfermedades cardiovasculares en las que el estrés oxidativo⁹⁹ es un mecanismo fisiopatológico, como la hipertensión arterial, el ictus o la diabetes, así como con un aumento en la mortalidad de causa cardiovascular¹⁰⁰⁻¹⁰³. Además, estudios epidemiológicos de primera línea han encontrado que niveles aumentados de GGT predicen el desarrollo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, y se relacionan con un aumento en la mortalidad¹⁰⁴. Entre las enfermedades capaces de provocar estrés oxidativo crónico, una de las más relevantes es el SAHS¹⁰⁵, considerado actualmente como una entidad capaz de producir y acelerar la progresión de enfermedades cardiovasculares¹⁰⁶. El SAHS, fundamentalmente por la hipoxia intermitente crónica que lo caracteriza, es capaz de promover un estado inflamatorio sistémico de bajo grado, provocando estrés oxidativo crónico¹⁰⁷⁻¹¹¹. La inducción de un estado de estrés oxidativo por el SAHS ha sido demostrada en varios estudios¹⁰⁷⁻¹¹⁰ y algunos autores¹¹² han encontrado que los pacientes con SAHS, comparados con sujetos controles, tienen una menor capacidad antioxidante, expresada mediante menores niveles de vitaminas A y E y del estado plasmático antioxidante total, con niveles aumentados de GGT. Esta situación revierte parcialmente después del tratamiento con CPAP, produciéndose un aumento del estado plasmático antioxidante total y una disminución de los niveles de GGT^{110,112}. La asociación entre el estrés oxidativo inducido por el SAHS y los niveles de GGT permite plantear la hipótesis de que valores aumentados de esta enzima podrían identificar a aquellos pacientes con SAHS en los que existe un estrés oxidativo persistente y, por lo tanto, un riesgo cardiovascular aumentado, con las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que esto supondría. En un reciente estudio¹¹³ se ha demostrado que los pacientes con SAHS moderado o severo y enfermedad cardiovascular presentaban niveles más elevados de GGT que los pacientes con SAHS sin afectación cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo conocidos, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y obesidad. Sin embargo, la obesidad se definió sólo mediante el índice de masa corporal, lo que supone una limitación teniendo en cuenta la importancia del patrón central de la obesidad como factor de riesgo vascular¹¹⁴. Un trabajo recientemente publicado por nuestro grupo en una población amplia de pacientes de ambos sexos derivados a nuestra Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño, se ha llevado a cabo para analizar si los niveles de GGT están aumentados en el SAHS y si se relacionan con las alteraciones poligráficas durante el sueño que reflejan el estrés oxidativo producido por esta enfermedad¹¹⁵. En este estudio hemos encontrado que los niveles de GGT

se relacionan de forma significativa con la gravedad del SAHS, pero esta relación parece ser debida a la coexistencia de otros factores asociados, sobre todo la obesidad central, más que a las alteraciones respiratorias y a la hipoxia intermitente crónica que se producen en dicha enfermedad.

Obesidad. Patrón del depósito graso corporal: el papel de la obesidad en los trastornos respiratorios del sueño es indiscutiblemente uno de los más importantes, y en el futuro inmediato esta importancia se hará cada vez mayor, teniendo en cuenta que la frecuencia del sobrepeso y la obesidad en nuestra sociedad va en aumento, constituyendo ya hoy en día un problema de salud pública de primer orden, tanto por el elevado número de sujetos que la presentan como por la comorbilidad que conllevan. Datos recientes indican que 25-30% de la población de los países occidentales presenta sobrepeso u obesidad, cifras similares a las publicadas en 2007 en España a partir de la Encuesta Nacional de Salud¹¹⁶. Si nos centramos en las primeras franjas de edad, la prevalencia de la obesidad infantil y de la obesidad en la adolescencia se ha incrementado dramáticamente en las últimas décadas, presumiblemente como resultado de un conjunto de factores, como defectos genéticos, vida sedentaria y hábitos de alimentación poco saludables, que son considerados los principales causantes de la obesidad infantil^{117,118}. La obesidad en los niños se asocia con un aumento de la morbilidad psicosocial y clínica significativa y con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como las enfermedades consideradas hasta ahora típicas de la edad adulta. Clínicamente, los efectos inmediatos y a largo plazo de la obesidad infantil son similares a aquellos de la obesidad de los adultos¹¹⁷, como apunta la prevalencia creciente de diabetes tipo 2 en estas etapas de la vida¹¹⁹. Teniendo en cuenta que los niños obesos suelen evolucionar a adultos obesos, los trastornos cardiometabólicos asociados con la obesidad en un sujeto podrían empezar ya desde su infancia e ir acentuándose con los años, para terminar produciendo lo que se conoce como “adiposopatía”, término propuesto para denominar la relación tan marcada que existe entre la grasa visceral y las anomalías metabólicas¹²⁰. El tejido adiposo ejerce importantes funciones endocrinas, que implican múltiples relaciones con otros órganos y tejidos. Los adipocitos producen hormonas, citoquinas y otras proteínas y péptidos, llamados en conjunto adipoquinas, que participan en la homeostasis de la energía¹²⁰⁻¹²³. Una de estas adipoquinas, la leptina, es un polipéptido hormonal producido por los adipocitos (sobre todo los de la grasa subcutánea, su principal lugar de producción), en proporción a su contenido de triglicéridos, y es un importante regulador del apetito a nivel del hipotálamo. En los últimos años, el papel de la leptina en la función inmune y la inflamación ha sido cada vez más estudiado¹²⁴ y algunos datos indican que la misma podría contribuir a la patogénesis de las lesiones ateroscleróticas mediante la promoción de un estado inflamatorio¹²⁵. También juega un papel importante en la obesidad, en la que se encuentra elevada en el plasma y en la que

parece haber también una resistencia a la acción de la misma¹²⁶. Otra adipoquina, la adiponectina, ejerce una acción sensibilizante a la insulina y tiene propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias¹²⁷, habiéndose encontrado que sus niveles están disminuidos en los sujetos obesos^{120-125, 128,129}. Clásicamente la obesidad se ha clasificado en función del índice de masa corporal (IMC), catalogándose como moderada (IMC = 30-35 kg/m²), severa (IMC= 35-40 kg/m²) y mórbida (IMC > 40 kg/m²), mientras que un IMC entre 25 y 29,9 kg/m² se considera indicativo de sobrepeso. Pero en los últimos años se ha documentado ampliamente la importancia que tiene no sólo el valor del IMC, sino el patrón de distribución de la grasa corporal, ya que el índice cintura/cadera no se correlaciona necesariamente con el IMC, porque puede encontrarse elevado en hombres y, más raramente, en mujeres a pesar de tener un IMC normal. Un depósito de grasa central, localizado predominantemente a nivel visceral, se asocia con efectos de salud más severos comparado con la obesidad de distribución periférica¹²¹ y con un mayor riesgo de enfermedades sistémicas vasculares, metabólicas y hormonales, incluyendo la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado, la diabetes tipo 2, la dislipemia, el síndrome de ovario poliquístico, el hipogonadismo masculino, la hipertensión y varios tipos de neoplasias^{122,123}.

Los diferentes fenotipos de la obesidad se asocian con diferentes niveles de riesgo. El fenotipo de sujetos obesos pero metabólicamente no afectados se asocia más con un comienzo precoz de la obesidad, con predominio de la grasa subcutánea de distribución periférica y un perfil cardiovascular menos desfavorable. Este fenotipo sería más común en mujeres obesas premenopáusicas, las cuales presentan una protección relativa frente al riesgo cardiometabólico¹³⁰. Otro fenotipo es el ya referido como obesidad central, pudiendo medirse esta adiposidad con pruebas de imagen (resonancia nuclear magnética, TAC o ultrasonido), o con parámetros más sencillos y accesibles, como la circunferencia del cuello, que ha demostrado ser un predictor independiente de riesgo cardiometabólico¹³¹, la circunferencia de la cintura y el cociente ó relación entre la circunferencia de la cintura y la de la cadera, mediante el Índice cintura/cadera (ICC). El perfil de obesidad central afecta predominantemente al cuello y al abdomen, y el depósito de grasa en torno a la pared faríngea aumenta su colapsabilidad, mientras que el marcador más importante de la obesidad visceral es la circunferencia abdominal incrementada, que es además un predictor de la mortalidad en general¹¹⁶. En 2005 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Asociación Americana del Corazón/ Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre (AHA/NHLBI) establecieron distintos umbrales para la circunferencia de la cintura para definir la obesidad central en personas de origen europeo, según el sexo. La IDF recomendó que el umbral para la circunferencia de la cintura para definir obesidad central en personas de origen europeo debería ser ≥ 94 cm para los hombres y ≥ 80 cm para las mujeres. La AHA/NHLBI sin embargo estableció puntos de corte de ≥ 102 y 88 cm respectivamente, para los dos sexos. Actualmente

la Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica dos niveles de obesidad abdominal dependiendo del riesgo de complicaciones metabólicas. Existe un riesgo incrementado en circunferencias de cintura de ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres, pero el riesgo es sustancialmente superior para circunferencias de ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres. Se ha observado una gran disparidad de estos puntos de corte para los valores de la circunferencia de la cintura según el área geográfica. Para determinar estos valores en la población española, Martínez Larrad *et al*¹³² llevaron a cabo en 2011 un estudio multicéntrico nacional, incluyendo a 3.844 sujetos, para investigar los puntos de corte óptimos para la circunferencia de la cintura en la población general española y su relación con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Los nuevos puntos de corte para la circunferencia de la cintura en nuestra población fueron de 94.5 cms para los varones (más bajos que los definidos por criterio ATP III, pero similar a los propuestos por criterios IDF) y de 89.5 cms para las mujeres (más elevados que los propuestos por criterios ATP III/IDF).

En relación con otro parámetro antropométrico que valora el patrón de depósito de la grasa corporal, el índice cintura/cadera, se ha observado que las personas con un ICC elevado (≥ 1 en hombres y $\geq 0,8$ en mujeres)¹³³ presentan un mayor riesgo metabólico y vascular que aquellos con ICC bajos, por lo que se acepta que el ICC es capaz de reflejar un trastorno metabólico en el tejido adiposo visceral, independiente del IMC. En el artículo publicado por nuestro grupo, llevado a cabo en una población de 1.744 pacientes derivados por sospecha de SAHS¹¹⁵ al que hemos referencia previa, hemos encontrado que los niveles de GGT, considerada como un marcador de riesgo metabólico y cardiovascular, se relacionan de forma significativa con la gravedad del SAHS, pero en esta relación parece jugar un papel más importante la obesidad central que las propias alteraciones respiratorias y oximétricas del síndrome. En este estudio encontramos que en el test de regresión logística ni las variables poligráficas ni la obesidad expresada mediante el IMC predicen la existencia de niveles elevados de GGT. Las variables que sí lo hacen son, fundamentalmente, el ICC, y en menor medida, el consumo de alcohol y algunos parámetros bioquímicos. Es decir, los niveles de GGT se relacionan de forma significativa con la gravedad del SAHS, pero esta relación parece ser debida a la coexistencia de otros factores asociados, sobre todo la obesidad central, más que a las alteraciones respiratorias propias de dicha enfermedad. Al no haber encontrado que el IMC sea un factor de riesgo independiente para tener una GGT elevada, su asociación con el estado inflamatorio sistémico que pueda haber en estos pacientes parece menos importante que la distribución central de la grasa corporal.

Por otro lado, dentro de las consecuencias sistémicas de la obesidad, ésta se relaciona con el síndrome metabólico (SM) y constituye un factor de riesgo para su desarrollo y agravamiento, existiendo una mayor probabilidad de presentar este síndrome a medida que aumenta el grado de obesidad¹¹⁶. El SM hace referencia a un conjunto de alteraciones metabólicas que predice

un incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. La obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo II se caracterizan por un patrón específico de lípidos plasmáticos, llamado dislipemia aterogénica¹³⁴, potente factor de riesgo cardiovascular¹³⁵⁻¹³⁷. La prevalencia del SM no se conoce con exactitud y varía sustancialmente entre los diversos países y según los criterios utilizados¹¹⁴ (National Education Program Adult Treatment Panel III [NCEP ATP III], Organización Mundial de la Salud [OMS], Internacional Diabetes Federation [IDF], American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society etc).

Otra de las consecuencias directas de la obesidad es el desarrollo de los trastornos respiratorios durante el sueño, de los cuales el SAHS es el más relevante con mucha diferencia. La obesidad constituye el factor de riesgo más frecuente (60-80%) de SAHS, teniendo dos tercios de los pacientes con SAHS sobrepeso u obesidad¹³⁸. Un incremento de peso del 10% está asociado a un riesgo hasta 6 veces mayor de desarrollar SAHS en los siguientes 4 años, mientras que reducciones de peso en porcentajes similares (10-20%) lo disminuyen.

Si bien se ha considerado clásicamente que el SAHS en la infancia es un trastorno local debido a la hipertrofia adenoamigdal, con el fenotipo caracterizado por retraso del crecimiento¹³⁹, se ha descrito también un fenotipo de SAHS infantil obeso, similar al del adulto¹⁴⁰. En la edad adulta, varios estudios^{12,141} han demostrado la asociación entre el SAHS y la obesidad de predominio en cuello y abdomen, siendo la hipoxia a la que se ven sometidos los adipocitos de la grasa visceral^{121,128} uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de las consecuencias sistémicas del SAHS. De todos modos, el papel independiente del SAHS todavía no está claro, debido a la dificultad para separar los efectos de la obesidad y los trastornos respiratorios del sueño en los estudios en humanos, y puesto que la grasa visceral es un importante secretor de citoquinas inflamatorias, la obesidad constituye el principal factor de confusión a la hora de analizar los efectos cardiovasculares del SAHS³⁹. Hipótesis recientes sugieren también una potencial contribución del SAHS en la perpetuación de la obesidad, generándose una retroalimentación entre obesidad y SAHS que amplifica los efectos deletéreos de ambas entidades¹⁴². Como se ha comentado antes, en pacientes con SAHS se ha observado que los niveles de leptina (hormona inhibidora del apetito y que aumenta el consumo energético) están elevados respecto a grupos control, lo que sugiere una resistencia al efecto de esta hormona y plantea la posibilidad de que el SAHS también pudiese contribuir a provocar obesidad⁴⁰. Además, el SAHS y la obesidad comparten mecanismos comunes como la activación inflamatoria¹⁴³⁻¹⁴⁵, el estrés oxidativo y la actividad simpática incrementada¹⁴³, interactuando y potenciando sus consecuencias perjudiciales¹⁴⁶. Pero, si bien obesidad y SAHS suelen encontrarse juntos en un mismo paciente, también es importante tener en cuenta las posibles consecuencias de las distintas combinaciones posibles entre ambas entidades, ya

que hay pacientes no obesos diagnosticados de SAHS en los que se encuentran alteraciones metabólicas como las referidas anteriormente, e incluso un estudio reciente con sujetos sanos ha mostrado que la fragmentación aguda del sueño¹⁴⁷ es capaz de producir una reducción de la sensibilidad a la insulina y una activación simpática incrementada, que también son características descritas en la deprivación de sueño por la existencia de un SAHS de base. Por otro lado, se han descrito pacientes con SAHS que no desarrollan anomalías metabólicas, lo cual podría caracterizar un estadio más precoz en la historia natural de esta enfermedad del que habitualmente se ve en los pacientes que son derivados a las Unidades de Sueño, o bien un fenotipo diferente de pacientes, con una resistencia a presentar las consecuencias metabólicas y cardiovasculares que suelen complicar al SAHS en otros pacientes.

Abundando en la compleja relación entre SAHS y obesidad, se han observado diferencias importantes en pacientes con SAHS en función de la coexistencia o no de obesidad y, en este sentido, se ha sugerido que los pacientes con SAHS que no son obesos podrían representar un fenotipo distinto del clásico SAHS obeso de la edad adulta, siendo más cercano al propuesto como prototipo del SAHS infantil¹⁴⁸, si bien estos pacientes también son propensos a desarrollar SM¹²⁹, lo cual va a favor del papel fisiopatológico atribuido al SAHS, incluso cuando no suma a su acción deletérea la de la obesidad. En un reciente estudio español en el que se comparan pacientes con SAHS según tuvieran normopeso o sobrepeso-obesidad (categorizado por el IMC)¹⁴⁹, se ha encontrado que la mayoría de los pacientes con normopeso presentaban un SAHS leve, que en el grupo con sobrepeso la mayoría fueron diagnosticados de SAHS moderado y en el grupo de obesos la mayoría tenían SAHS más severo. Además, sólo en el grupo de los más obesos las relaciones entre los valores del IMC y las alteraciones respiratorias del sueño eran más claras, cosa que no se apreciaba en los sujetos con normopeso. En la misma línea de estos resultados, en el trabajo de Namyslawski *et al*¹²⁷, que se realizó comparando parámetros de los estudios de sueño entre pacientes con sobrepeso u obesidad, se encontró una relación significativa entre el aumento del IMC y los parámetros de sueño, pero sólo en el grupo de los pacientes obesos, y no entre los que tenían sólo un sobrepeso añadido al SAHS.

HIPÓTESIS y OBJETIVO:

El SAHS es un trastorno con una expresión clínica muy variable, resultado de la interacción entre múltiples factores anatómicos, funcionales, neuronales, genéticos y ambientales, que influyen de forma distinta en cada paciente.

Dentro de estos factores, algunos están relacionados con diferencias en las manifestaciones clínicas del síndrome y sus distintas consecuencias cardiovasculares y metabólicas.

Entre estos factores que pueden influir en la expresión del SAHS destacan algunos muy concretos, como la edad, la obesidad y la disposición del depósito de la grasa corporal.

Además, la asociación entre el estrés oxidativo inducido por el SAHS y los niveles de GGT permite plantear la hipótesis de que valores aumentados de esta enzima podrían identificar a aquellos pacientes con SAHS en los que existe un estrés oxidativo persistente y, por lo tanto, un riesgo cardiovascular aumentado.

En este sentido, el **OBJETIVO** de este proyecto es el siguiente:

Estudiar una población muy amplia de pacientes de ambos sexos derivados a la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño por sospecha de SAHS, para analizar si hay características propias y diferenciales en los siguientes aspectos:

- 1) presentación clínica
- 2) factores de riesgo cardiovascular y metabólico
- 3) datos antropométricos
- 4) resultados de los estudios de sueño

dividiendo la población en diferentes grupos de pacientes, establecidos en función de cuatro variables:

1) Grupos etarios:

Jóvenes (≤ 35 años)

Edad media (36 – 65 años)

Ancianos (> 65 años)

2) Presencia o no de obesidad catalogada según el IMC:

Normopeso ($< 24,9$ kg/m²)

Sobrepeso (25-29,9kg/m²)

Obesidad (30-39,9kg/m²)

Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m²)

3) Patrón del depósito graso (central o periférico):

Según la circunferencia de la cintura:

- En hombres: valores menores o mayores de 94,5 cms
- En mujeres: valores menores o mayores de 89,5 cms

4) Marcadores bioquímicos de estrés oxidativo:

- niveles en sangre periférica de GGT <40 UI/l
- niveles en sangre periférica de GGT \geq 40 UI/l



<-Material y Métodos->

Hemos llevado a cabo un estudio observacional transversal retrospectivo en una población de **2.248 pacientes de ambos sexos** derivados a la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño del Hospital Virgen del Rocío por sospecha de SAHS. Los pacientes procedían tanto de Atención Primaria como de Atención Especializada pertenecientes al área hospitalaria de nuestro hospital. Todos los pacientes fueron evaluados mediante un cuestionario clínico y una exploración física protocolizados realizados por un médico de la Unidad. El cuestionario protocolizado que hemos utilizado está estructurado en los siguientes apartados:

Datos demográficos: datos de filiación, sexo, edad y especialidad médica que remitía al paciente: Atención Primaria o Especializada (Otorrinolaringología, Neumología, Medicina Interna, Cardiología, Neurología y otras especialidades).

Datos de la Hoja			
Zona Básica de Salud:	<input type="text"/>	Area Hosp.:	Seleccione un valor <input type="button" value="v"/>
Médico:	Seleccione un valor <input type="button" value="v"/>	Consulta:	Seleccione un valor <input type="button" value="v"/>
Fecha:	<input type="text"/> <input type="button" value="ca"/>	Identificación:	<input type="text"/>
Procedencia petición:	Seleccione un valor <input type="button" value="v"/>		

Antecedentes personales:

- Profesión del paciente, así como su situación laboral en el momento de la entrevista
- Profesión de riesgo para la somnolencia diurna excesiva, definida como aquellas actividades de una índole tal que el adormecerse o quedarse dormido de forma inadvertida durante las mismas pudiera suponer un peligro para la integridad física del paciente o de los demás
- Conducción habitual de vehículos
- Antecedentes de accidentes de tráfico (referido a la existencia o no de accidentes de tráfico previos)

Antecedentes Personales

Situación Laboral	
Profesión	<input type="text"/>
Situación Laboral	Seleccione un valor <input type="button" value="v"/>
Accidentes laborales por HS	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
¿Conduce?	Seleccione un valor <input type="button" value="v"/>

- Hábitos tóxicos (tabaco y alcohol). El consumo de alcohol se calculó en gramos de alcohol/día, según la fórmula “alcohol (gr) = ml x grados x 0,008”).
- Antecedentes de intervenciones quirúrgicas

Tabaquismo y Alcohol

Tabaquismo

Alcohol

Antecedentes quirúrgicos

Intervenciones quirúrgicas Sí No

- Enfermedades previamente diagnosticadas (especificando la existencia o no, entre otras, de hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía isquémica y/o accidentes cerebrovasculares)

Antecedentes cardiovasculares

HTA Sí No

AVC Sí No

Cardiopatía Sí No

Antecedentes Misceláneos

- Dislipemia Sí No
- Hiperuricemia Sí No
- Diabetes Sí No
- Alergia a Fármacos Sí No
- Menopausia Sí No
- Depresión Sí No
- Otros

- Presencia de obesidad
- Uso habitual de medicación sedante, relajante muscular o antidepresivos
- Tratamiento habitual que tuviera pautado el paciente

Antecedentes Respiratorios

Antecedentes Respiratorios Sí No

Obesidad

Obesidad Sí No

¿Ha oscilado el peso en los últimos cinco años? Sí No

Tratamiento Actual

Tratamientos previos Sí No

Síntomas característicos del SAHS: se recogió el motivo de la consulta a la Unidad de Sueño.

La sintomatología nocturna recogida en el cuestionario incluyó: ronquido (inexistente/ esporádico/ habitual/ lo desconoce), pausas respiratorias observadas (inexistentes/ esporádicas/ habituales/ lo desconoce), despertares nocturnos y características de los mismos (aislados/ con disnea) y otros síntomas que pueden ocurrir durante el sueño (nicturia, insomnio, sueño agitado, movimiento periódico de pies y brazos, somnolencia y diaforesis nocturna).

Síntomas Actuales

¿Tiene pareja estable? <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	
Acude a la consulta	<input type="text" value="Seleccione un valor"/>
Motivo de consulta	<input type="text" value="Seleccione un valor"/>
Nocturnos	
Ronquidos	<input type="text" value="Seleccione un valor"/>
Pausas respir. observadas	<input type="text" value="Seleccione un valor"/>
Despertares con asfixia	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Despertares con reflujo	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Despertares frecuentes	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Nicturia	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Insomnio	<input type="text" value="Seleccione un valor"/>
Mov. Period. brazos/piernas	<input type="text" value="Seleccione un valor"/>
Otros	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Comentarios	<input type="text"/>

En la sintomatología diurna se interrogó sobre: hipersomnolencia diurna (inexistente/ leve/ moderada/ severa), cansancio diurno, cefaleas matutinas, depresión, disminución de la capacidad de concentración y de la memoria, cambios en el carácter e irritabilidad. Para la valoración de la somnolencia diurna excesiva se utilizó una escala clínica que la divide en tres niveles de gravedad: leve (en situaciones pasivas en el medio habitual), moderada (en situaciones pasivas fuera de este medio) y severa (en situaciones activas).

Diurnos

Hipersomnolencia	<input type="text" value="Seleccione un valor"/>
EPWORTH	<input type="text"/>
Nº horas sueño/día laborable	<input type="text"/> festivo <input type="text"/>
Nº horas siesta/día	<input type="text"/>
Nº siestas/semana	<input type="text"/>
Horario de Sueño	<input type="text" value="Seleccione un valor"/>
Cefaleas matutinas/nocturnas	<input type="text" value="Seleccione un valor"/>
Comentarios	<input type="text"/>

Dism. capacidad de concent.	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Dism. de la memoria	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Cambios de carácter	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Irritabilidad	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Cansancio al levantarse	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Astenia durante el día	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Disminución impulso sexual	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Impotencia	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Piernas Inquietas	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Dificultad para la respiración nasal	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
Otros Síntomas Diurnos	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No

La somnolencia subjetiva del paciente se valoró también mediante la escala de Epworth, que consiste en un cuestionario de ocho preguntas relacionadas con situaciones habituales de la vida diaria en las que el paciente debe decir la probabilidad que tiene de adormecerse/ dormirse en cada una de ellas. La puntuación global de la escala oscila de 0 a 24 y ha sido validada en población española²¹.

ESCALA DE EPWORTH.

¿Con qué frecuencia se queda Vd. dormido en las siguientes situaciones? Incluso si no ha realizado recientemente alguna de las actividades mencionadas a continuación, trate de imaginar en qué medida le afectarían. Utilice la siguiente escala y elija la cifra adecuada para cada situación.

- 0 = nunca se ha dormido
- 1 = escasa posibilidad de dormirse
- 2 = moderada posibilidad de dormirse
- 3 = elevada posibilidad de dormirse

Situación	Puntuación
• Sentado y leyendo	
• Viendo la T.V.	
• Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...)	
• En coche, como copiloto de un viaje de una hora	
• Tumbado a media tarde	
• Sentado y charlando con alguien	
• Sentado después de la comida (sin tomar alcohol)	
• En su coche, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico	
Puntuación total (máx. 24)	

La exploración física completa incluyó la medición de los siguientes parámetros antropométricos: talla (en metros), peso (en kilogramos), índice de masa corporal (IMC = peso en kilogramos / talla en metros²). Se obtuvieron las circunferencias del cuello, la cintura y la cadera (siguiendo la metodología que se expone en la Tabla 6), calculándose el índice cintura /cadera (ICC = circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera). Tanto el cuestionario como la exploración física han sido llevados a cabo por facultativos especialistas de la Unidad de trastornos respiratorios del sueño (UTRS).

Exploración física

Talla (m)	<input type="text"/>	Peso (kg)	<input type="text"/>
General			
TAS	<input type="text"/>	TAD	<input type="text"/>
Circunf. del cuello	<input type="text"/> cm		
Circunf. de la cintura	<input type="text"/> cm		
Circunf. de la cadera	<input type="text"/> cm		
Rel. cintura/cadera	<input type="text"/>		
Saturación de Oxígeno	<input type="text"/> %		


PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	
circunferencia cuello	Paciente de pie, a nivel de membrana cricotiroides 
circunferencia cintura	Punto medio entre la espina ilíaca anterior y reborde costal inferior 
circunferencia cadera	A la altura de los dos trocánteres mayores 

Tabla 6: Medida de las circunferencias del cuello, cintura y cadera

Se valoró también, mediante inspección, la existencia o no de alteraciones de la morfología del maxilar inferior, como micrognatia y retrognatia, y conformación de la orofaringe.

IMC(BMI)

- | | |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|
| Retrognatia | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Micrognatia | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Ángulo cervicofacial obtuso | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Malocusión Dentaria | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |
| Exploración ORL | <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No |

En todos los casos se llevó a cabo una **determinación bioquímica sanguínea** a primera hora de la mañana, en ayunas, con medición de los niveles de glucosa, colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos (técnica de autoanalyzer con fotometría) y LDL colesterol (método indirecto), expresados en mg/dl. También se determinaron mediante fotometría los niveles de transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT) y gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT), expresados en UI/l.

A los 2.248 pacientes se les realizó un **estudio de sueño nocturno** mediante polisomnografía convencional o poligrafía respiratoria. Todos los estudios fueron analizados manualmente por un técnico especializado del Laboratorio de la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Los estudios polisomnográficos nocturnos comenzaron entre las 22 y las 23 horas, con una duración no inferior a 5 horas. Antes de la realización de la polisomnografía nocturna se le indicaba al paciente que el día del estudio no se levantase después de las 7 horas, que procurase no dormir en las horas previas a la realización del estudio y que no tomara alcohol, estimulantes o sedantes previamente. Para la polisomnografía se utilizó un polisomnógrafo Somnostar 4100 (Sensormedics), que monitoriza variables neurofisiológicas (electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma) y variables respiratorias (flujo aéreo oronasal con termistor, movimientos toracoabdominales mediante bandas torácicas y abdominales y saturación arterial de oxígeno -SaO₂ - con pulsioxímetro digital). Con la poligrafía respiratoria se registraron las siguientes variables: flujo aéreo oronasal con termistor,

SaO₂ con pulsioxímetro digital, frecuencia cardíaca con pulsioxímetro y sonda digital, movimientos respiratorios con bandas torácicas y abdominales, y posición corporal con sensor de mercurio. La poligrafía cardiorrespiratoria nocturna domiciliaria se llevó a cabo empleándose un polígrafo Apnoscreen I y II (Erich Jaeger GmH & Co KG, Wuerzburg, Alemania). Un técnico especializado se desplazaba al domicilio del paciente para colocar los sensores e instruir al paciente sobre el funcionamiento del dispositivo.

En el análisis de los estudios de sueño se definieron los siguientes eventos:

- apnea obstructiva: ausencia de flujo oronasal durante ≥ 10 segundos con presencia de movimientos toracoabdominales
- hipopnea: reducción discernible de la señal respiratoria ($>30\%$ y $<90\%$) de ≥ 10 segundos de duración, acompañada de una desaturación(y/o un microdespertar en el EEG en el caso de la polisomnografía)
- desaturación: disminución de la SaO₂ $\geq 4\%$

En el análisis de los estudios de sueño se definieron los siguientes parámetros:

- Índice de apneas (IA)= número de apneas / hora de sueño o registro
- Índice de apneas-hipopneas (IAH)= número de apneas + hipopneas / hora de sueño o registro
- SaO₂ basal: obtenida del análisis automático del equipo durante los primeros minutos de registro
- SaO₂ mínima: valor más bajo de la SaO₂ en todo el registro
- Índice de desaturación (ID)= número de desaturaciones / hora de sueño o registro
- Porcentaje del tiempo total de registro (TTR) con una SaO₂ $< 90\%$ (CT₉₀).

Para el **estudio estadístico** hemos empleado un procesador estadístico SSPS versión 15.0 para Windows XP (SSPS, Inc, Chicago, IL, USA). Los resultados se han expresado como media \pm desviación estándar (DS) o como porcentajes, según el caso. Para comparar variables cuantitativas continuas hemos empleado el test de T de Student para muestras independientes o para muestras relacionadas, según el caso. Hemos empleado previamente el test de Levene para calcular la igualdad de las varianzas, ajustando el valor de p si éstas resultaban desiguales. Hemos empleado el Test de correlación bivariada de Pearson para analizar la asociación entre variables cuantitativas.

Para comparar variables cualitativas independientes hemos empleado el test de Chi Cuadrado (χ^2). Las variables que se asociaron significativamente a los niveles de GGT en el análisis bivariado se han incluido en un modelo de regresión logística binaria, tomando como variable dependiente dicotómica la existencia de un valor de GGT ≥ 40 UI/l, calculando la odd ratio para cada variable con potencial capacidad predictiva. Se ha considerado significativo un valor de $p < 0.05$

Para el objetivo del estudio, hemos dividido la población de 2.248 pacientes en diferentes subgrupos, establecidos en función de cuatro variables:

Grupos etarios	<ul style="list-style-type: none">- Jóvenes (≤ 35 años)- Edad media (36- 65años)- Ancianos (> 65 años)
Obesidad Catalogada por el IMC	<ul style="list-style-type: none">- Normopeso ($<24,9$ kg/m²)- Sobrepeso (25-29,9kg/m²)- Obesidad (30-39,9kg/m²)- Obesidad mórbida (≥ 40kg/m²)
Patrón del depósito graso Según la circunferencia de la cintura	<ul style="list-style-type: none">- En hombres: valores menores o mayores de 94,6 cms- En mujeres: valores menores o mayores de 89,6 cms
Marcadores bioquímicos	<ul style="list-style-type: none">- Niveles en sangre periférica de GGT <40 UI/l- Niveles en sangre periférica de GGT ≥ 40 UI/l



<-Resultados->

La población total estudiada está compuesta por **2.248 pacientes**, con una edad media de $51,29 \pm 11,68$ años y una distribución por géneros de **1.744 (77,6%) hombres** y **504 (22,4%) mujeres**. En la tabla 7 se muestran los parámetros antropométricos de la serie general:

ANTROPOMETRÍA	MEDIA \pm DS
Índice de masa corporal (kg/m^2)	$31,73 \pm 5,75$
Cuello (cm)	$41,73 \pm 3,84$
Cintura (cm)	$106,73 \pm 13,52$
Índice cintura /cadera	$0,96 \pm 0,08$

Tabla 7 : Características antropométricas de la serie general. DS: desviación estándar.

Los datos obtenidos en los estudios de sueño de la población estudiada se muestran en la tabla 8:

POLIGRAFÍA Respiratoria	MEDIA \pm DS
IAH	$23,57 \pm 23,30$
ID	$24,15 \pm 25,49$
SaO ₂ basal	$92,98 \pm 4,81$
CT ₉₀	$11,36 \pm 19,47$

Tabla 8: IAH: índice de apneas-hipopneas. ID: índice desaturación. SaO₂ basal (%): Saturación de oxígeno basal. CT₉₀: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% DS: desviación estándar.

PUNTO 1.- ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN POR GRUPOS DE EDAD

Hemos establecido una clasificación de los 2.248 pacientes de la serie general en función de la edad en tres grupos: jóvenes (≤ 35 años), edad media (36-65 años) y ancianos (> 65 años).

1.A) Análisis descriptivo: la distribución de los 2.248 pacientes en los 3 grupos etarios se muestra en la tabla 9 (en 161 pacientes no constaba este dato en el protocolo clínico):

Grupos de edad	n (%)
Jóvenes (≤ 35 años)	222 (9,9 %)
Edad media (36-65 años)	1.649 (73,4%)
Ancianos (> 65 años)	216 (9,6%)

Tabla 9: Distribución de los pacientes por grupos etarios.

La distribución por géneros dentro de cada uno de los 3 grupos de edad se muestra en la tabla 10, con un predominio muy superior de los hombres en todos los grupos, y un porcentaje de mujeres más elevado a medida que la edad se hace más avanzada:

Grupos de edad	Mujeres	Hombres	p
Jóvenes (≤ 35 años)	10,8 %	89,2 %	0,000
Edad media (36-65 años)	22,6 %	77,4 %	0,000
Ancianos (> 65 años)	29,2 %	70,8 %	0,000

Tabla 10: Distribución por género en cada uno de los grupos etarios.

Los parámetros antropométricos de cada grupo se muestran en la tabla 11, donde se observa que el IMC no es diferente en los 3 grupos, pero los valores de la circunferencia de cintura y del ICC van aumentando de forma significativa a medida que lo hace la edad:

PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	GRUPOS EDAD	MEDIA ± DS	p	
Edad	Jóvenes (≤ 35 años)	30 ± 4,29	} p=0,000	} p=0,000
	Edad media (36-65 años)	51,68 ± 7,74		
	Ancianos (> 65 años)	70,23 ± 4,24		
IMC	Jóvenes (≤ 35 años)	31,21 ± 7,24	} p=0,308	} p=0,455
	Edad media (36-65 años)	31,76 ± 5,69		
	Ancianos (> 65 años)	31,68 ± 4,77		
Cuello	Jóvenes (≤ 35 años)	41,40 ± 3,87	} p=0,191	} p=0,192
	Edad media (36-65 años)	41,76 ± 3,81		
	Ancianos (> 65 años)	41,90 ± 4,08		
Cintura	Jóvenes (≤ 35 años)	103,21 ± 16,51	} p=0,002	} p=0,000
	Edad media (36-65 años)	106,84 ± 13,24		
	Ancianos (> 65 años)	109,18 ± 12,32		
ICC	Jóvenes (≤ 35 años)	0,93 ± 0,07	} p=0,000	} p=0,000
	Edad media (36-65 años)	0,96 ± 0,08		
	Ancianos (> 65 años)	0,97 ± 0,09		

Tabla 11: Parámetros antropométricos por grupos de edad. IMC: índice de masa corporal (kg/m^2). ICC: índice cintura/cadera. DS: desviación estándar.

En el cuestionario se recogieron las enfermedades de base o previas que resultan más relevantes en el estudio de los pacientes con sospecha de SAHS. En la figura 7 se muestran las principales comorbilidades encontradas en cada una de los 3 grupos etarios, con una prevalencia superior en todos los antecedentes entre los ancianos, excepto la dislipemia, que se ha encontrado con más frecuencia en la población de mediana edad:

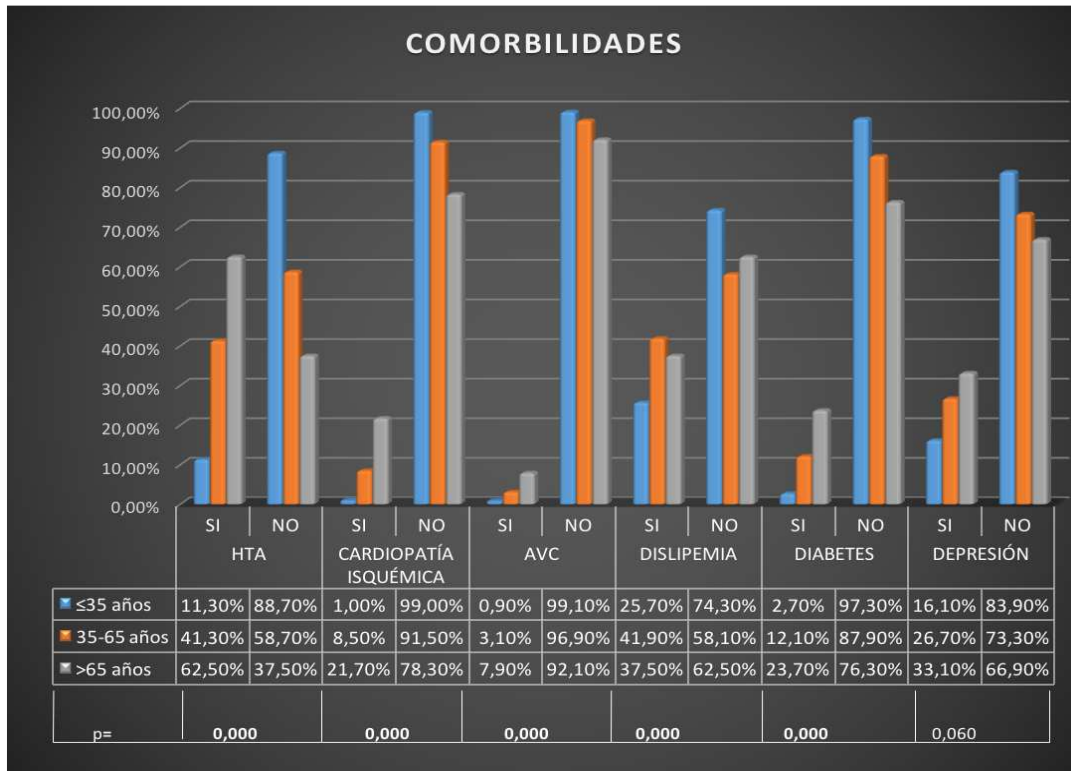


Figura 7: Comorbilidades por grupos de edad. HTA: hipertensión arterial. AVC: accidente vascular cerebral.

Respecto a los síntomas que motivaron la consulta en la Unidad de Sueño, no hemos encontrado diferencias significativas en los tres grupos de edad ($p = 0,68$).

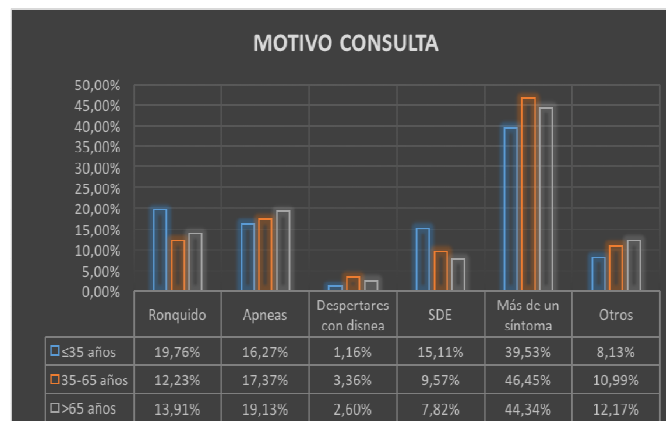


Figura 8: Motivo de consulta por el que acudían los pacientes por grupos de edad. SDE: Somnolencia diurna excesiva.

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas en la sintomatología nocturna o diurna más relevante recogida en el cuestionario entre los tres grupos (figura 9):

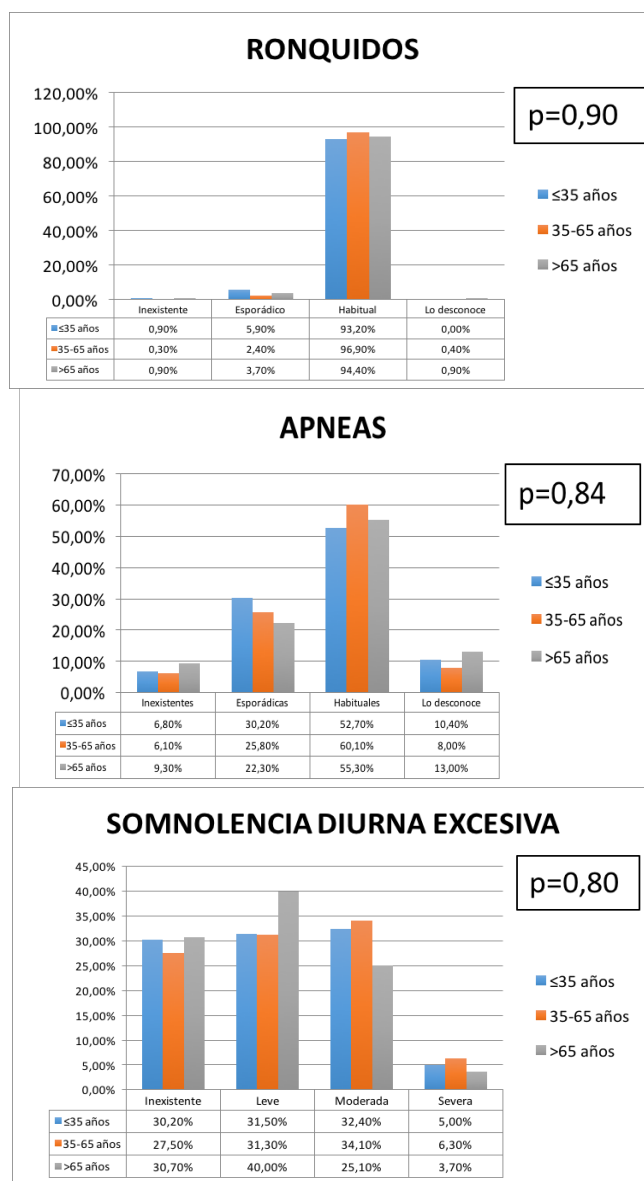


Figura 9: Síntomas característicos de SAHS por grupos de edad.

Respecto a la valoración de la somnolencia mediante la escala de Epworth, hemos encontrado una puntuación más baja en los pacientes ancianos ($8,24 \pm 4,43$ puntos), seguida de los pacientes más jóvenes ($8,99 \pm 4,95$ puntos) y de los pacientes de mediana edad, que fueron los que más alto puntuaron ($9,55 \pm 4,69$ puntos), si bien las diferencias han alcanzado la significación estadística sólo al comparar el grupo de mediana edad con el grupo de ancianos ($p=0,000$).

Otros síntomas asociados al SAHS y recogidos en el cuestionario se han presentado con la frecuencia que se muestra en la figura 10, en la que se observa que el insomnio y la nicturia

son más frecuentes en el grupo de los pacientes ancianos, mientras que la cefalea y el cansancio al levantarse lo refieren con más frecuencia los pacientes más jóvenes.



Figura 10: Síntomas nocturnos y diurnos por grupos de edad.

Respecto a la agenda de sueño, los pacientes de mayor edad son los que dormían más horas por noche ($7,93 \pm 1,62$ hs), seguidos del grupo más joven ($7,34 \pm 1,37$ hs), siendo los pacientes de mediana edad los que menos horas referían tener de sueño nocturno ($7,30 \pm 1,37$ hs), con una diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo de pacientes ancianos con los de mediana edad ($p=0,000$) y con el de los jóvenes ($p=0,000$).

De otros aspectos recogidos en el cuestionario, como el referido al consumo de alcohol, éste fue más elevado en el grupo de edad media ($27,35 \pm 38,85$ gramos/día) que en el grupo de ancianos ($22,57 \pm 30,31$ gramos/día, $p= 0,037$), así como en los pacientes más jóvenes, aunque en este caso la diferencia no era significativa ($23,38 \pm 40,17$ gramos/día, $p=0,155$). Los resultados obtenidos en la determinación bioquímica de sangre periférica en los 3 grupos de edad se muestran en la tabla 12, en la que se aprecia que los pacientes de edad más avanzada tienen un peor perfil glucémico, y que los pacientes de edad media tienen un perfil

lipídico, con valores más elevados de colesterol total y LDL-colesterol, así como valores más elevados de GGT.

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	EDAD	MEDIA ± DS	p	
Glucemia (mg/dl)	Jóvenes (≤ 35 años)	92,40 ± 23,38	} p=0,000 } p=0,018	} p=0,000
	Edad media (36-65 años)	105,14 ± 32,25		
	Ancianos (> 65 años)	112,16 ± 38,85		
Colesterol total (mg/dl)	Jóvenes (≤ 35 años)	195,29 ± 44,01	} p=0,000 } p=0,014	} p=0,001
	Edad media (36-65 años)	220,32 ± 56,17		
	Ancianos (> 65 años)	209,92 ± 38,32		
HDL colesterol (mg/dl)	Jóvenes (≤ 35 años)	47,04 ± 12,41	} p=0,033 } p=0,000	} p=0,000
	Edad media (36-65 años)	51,11 ± 15,07		
	Ancianos (> 65 años)	58,27 ± 16,15		
LDL colesterol (mg/dl)	Jóvenes (≤ 35 años)	118,00 ± 36,36	} p=0,000 } p=0,003	} p=0,321
	Edad media (36-65 años)	135,61 ± 36,63		
	Ancianos (> 65 años)	123,32 ± 30,75		
Triglicéridos (mg/dl)	Jóvenes (≤ 35 años)	134,47 ± 129,25	} p=0,349 } p=0,054	} p=0,552
	Edad media (36-65 años)	141,53 ± 92,03		
	Ancianos (> 65 años)	128,21 ± 64,12		
GOT (UI/l)	Jóvenes (≤ 35 años)	21,03 ± 8,80	} p=0,665 } p=0,811	} p=0,884
	Edad media (36-65 años)	21,42 ± 12,11		
	Ancianos (> 65 años)	21,19 ± 12,67		
GPT (UI/l)	Jóvenes (≤ 35 años)	37,02 ± 25,92	} p=0,016 } p=0,000	} p=0,000
	Edad media (36-65 años)	32,11 ± 24,12		
	Ancianos (> 65 años)	24,03 ± 18,66		
GGT (UI/l)	Jóvenes (≤ 35 años)	36,44 ± 34,70	} p=0,545 } p=0,011	} p=0,130
	Edad media (36-65 años)	38,36 ± 38,61		
	Ancianos (> 65 años)	30,35 ± 38,42		

Tabla 12: Parámetros bioquímicos por grupos etarios. GOT: Transaminasa glutámico oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico pirúvica. GGT: Gamma glutamil transpeptidasa. DS: desviación estándar.

1.B) Correlaciones entre distintos parámetros: En las figuras 11,12 y 13 y en la tabla 13 y se presentan las correlaciones encontradas entre el **IMC** y distintos parámetros antropométricos, poligráficos y bioquímicos en los 3 grupos de edad:

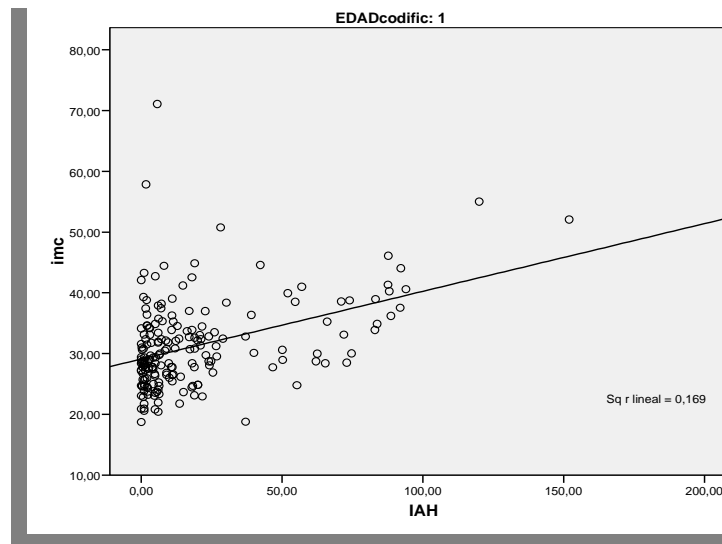


Figura 11: Correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y el índice de apnea-hipopnea (IAH) en el grupo de pacientes jóvenes (≤ 35 años).

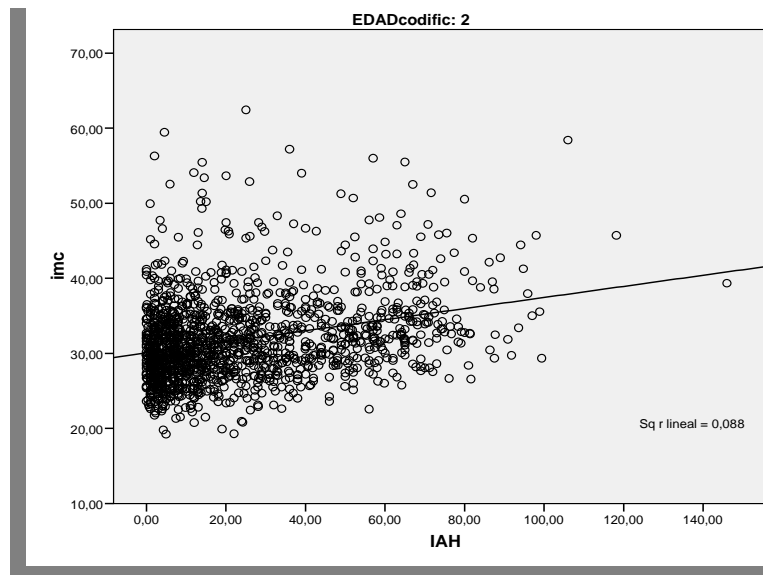


Figura 12: Correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y el índice de apnea-hipopnea (IAH) en el grupo de pacientes de edad media (35-65 años).

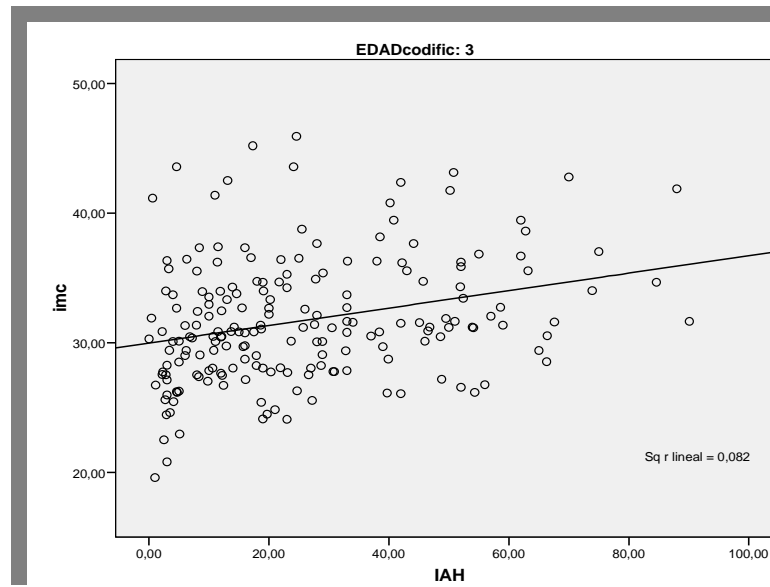


Figura 13: Correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y el índice de apnea-hipopnea (IAH) en el grupo de pacientes ancianos (>65 años).

Correlaciones del IMC con:	JÓVENES (≤ 35 años)	EDAD MEDIA (36-65 años)	ANCIANOS (> 65 años)
ICC	R = 0,435 p = 0,000	R = 0,111 p = 0,000	R = 0,071 p = 0,332
Cuello (cm)	R = 0,698 p = 0,000	R = 0,488 p = 0,000	R = 0,435 p = 0,000
Cintura (cm)	R = 0,899 p = 0,000	R = 0,797 p = 0,000	R = 0,771 p = 0,000
IAH	R = 0,411 p = 0,000	R = 0,296 p = 0,000	R = 0,286 p = 0,000
ID	R = 0,428 p = 0,000	R = 0,340 p = 0,000	R = 0,385 p = 0,000
CT_{90%}	R = 0,386 p = 0,000	R = 0,306 p = 0,000	R = 0,237 p = 0,003
Glucemia (mg/dl)	R = - 0,051 p = 0,499	R = 0,164 p = 0,000	R = 0,045 p = 0,548
Colesterol total (mg/dl)	R = 0,038 p = 0,611	R = - 0,021 p = 0,430	R = 0,019 p = 0,798
HDL colesterol (mg/dl)	R = - 0,434 p = 0,000	R = - 0,147 p = 0,003	R = - 0,088 p = 0,400
LDL colesterol (mg/dl)	R = 0,116 p = 0,360	R = - 0,069 p = 0,170	R = 0,001 p = 0,995
Triglicéridos (mg/dl)	R = 0,072 p = 0,338	R = 0,075 p = 0,006	R = 0,128 p = 0,085
GGT (U/l)	R = 0,003 p = 0,974	R = 0,043 p = 0,130	R = 0,055 p = 0,491

Tabla 13: Correlaciones del IMC con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño :IMC: índice de masa corporal (kg/m^2). ICC: índice cintura/cadera ; IAH: índice de apneas/hipopneas. ID: índice desaturación; CT₉₀ : Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% . GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

En la tabla 14 se muestran las correlaciones encontradas entre el **Índice cintura/cadera** y distintos parámetros antropométricos, poligráficos y bioquímicos en los 3 grupos de edad:

Correlaciones del ICC con:	JÓVENES (≤ 35 años)	EDAD MEDIA (36-65 años)	ANCIANOS (> 65 años)
IMC	R = 0,435 p = 0,000	R = 0,111 p = 0,000	R = 0,071 p = 0,332
Cuello (cm)	R = 0,577 p = 0,000	R = 0,567 p = 0,000	R = 0,587 p = 0,000
Cintura (cm)	R = 0,671 p = 0,000	R = 0,564 p = 0,000	R = 0,587 p = 0,000
IAH	R = 0,361 p = 0,000	R = 0,202 p = 0,000	R = 0,119 p = 0,084
ID	R = 0,408 p = 0,000	R = 0,211 p = 0,000	R = 0,170 p = 0,022
CT₉₀	R = 0,263 p = 0,001	R = 0,164 p = 0,000	R = 0,266 p = 0,001
Glucemia (mg/dl)	R = - 0,062 p = 0,401	R = 0,166 p = 0,000	R = 0,278 p = 0,000
Colesterol total (mg/dl)	R = 0,146 p = 0,046	R = 0,006 p = 0,831	R = - 0,189 p = 0,009
HDL colesterol (mg/dl)	R = - 0,430 p = 0,000	R = - 0,327 p = 0,000	R = - 0,325 p = 0,001
LDL colesterol (mg/dl)	R = 0,346 p = 0,005	R = 0,043 p = 0,387	R = - 0,179 p = 0,086
Triglicéridos (mg/dl)	R = 0,217 p = 0,003	R = 0,191 p = 0,000	R = 0,190 p = 0,009
GGT (UI/l)	R = 0,287 p = 0,000	R = 0,163 p = 0,000	R = 0,087 p = 0,263

Tabla 14: Correlaciones del ICC con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por grupos etarios. ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera). IMC: índice de masa corporal (kg/m^2). IAH: índice de apneas/hipopneas. ID: índice desaturación;. CT₉₀: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90. GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

En las tablas 15 y 16 se muestran las correlaciones encontradas entre los principales parámetros de los estudios de sueño (**IAH e ID**) con distintos parámetros antropométricos y bioquímicos en los 3 grupos de edad:

Correlaciones del IAH con:	JÓVENES (≤ 35 años)	EDAD MEDIA (36-65 años)	ANCIANOS (> 65 años)
IMC	R = 0,411 p = 0,000	R = 0,296 p = 0,000	R = 0,286 p = 0,000
ICC	R = 0,361 p = 0,000	R = 0,202 p = 0,000	R = 0,119 p = 0,084
Cuello (cm)	R = 0,365 p = 0,000	R = 0,336 p = 0,000	R = 0,213 p = 0,002
Cintura (cm)	R = 0,459 p = 0,000	R = 0,346 p = 0,000	R = 0,254 p = 0,000
Glucemia (mg/dl)	R = 0,074 p = 0,310	R = 0,076 p = 0,004	R = - 0,022 p = 0,766
Colesterol total (mg/dl)	R = 0,111 p = 0,129	R = - 0,021 p = 0,439	R = - 0,019 p = 0,800
HDL colesterol (mg/dl)	R = - 0,107 p = 0,380	R = - 0,100 p = 0,039	R = - 0,001 p = 0,990
LDL colesterol (mg/dl)	R = 0,160 p = 0,200	R = - 0,040 p = 0,422	R = 0,051 p = 0,627
Triglicéridos (mg/dl)	R = 0,127 p = 0,081	R = 0,080 p = 0,003	R = - 0,083 p = 0,257
GGT (U/l)	R = 0,117 p = 0,133	R = 0,098 p = 0,000	R = 0,121 p = 0,118

Tabla 15: Correlaciones del índice de apneas/hipopneas con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por grupos etarios. IAH: índice de apneas/hipopneas. IMC: índice de masa corporal (kg/m^2). ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera). CT_{90} : Porcentaje del tiempo de registro con una $\text{SaO}_2 < 90\%$ obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

Correlaciones del ID con:	JÓVENES (≤ 35 años)	EDAD MEDIA (36-65 años)	ANCIANOS (> 65 años)
IMC	R = 0'428 p = 0'000	R = 0'340 p = 0'000	R = 0'385 p = 0'000
ICC	R = 0'408 p = 0'000	R = 0'211 p = 0'000	R = 0'170 p = 0'022
Cuello (cm)	R = 0'418 p = 0'000	R = 0'350 p = 0'000	R = 0'221 p = 0'003
Cintura (cm)	R = 0'500 p = 0'000	R = 0'383 p = 0'000	R = 0'353 p = 0'000
Glucemia (mg/dl)	R = 0,028 p = 0,705	R = 0,083 p = 0,002	R = 0,048 p = 0,544
Colesterol total (mg/dl)	R = 0,092 p = 0,215	R = - 0,002 p = 0,933	R = - 0,042 p = 0,596
HDL colesterol (mg/dl)	R = - 0,233 p = 0,066	R = - 0,141 p = 0,008	R = - 0,152 p = 0,213
LDL colesterol (mg/dl)	R = 0,073 p = 0,584	R = - 0,036 p = 0,503	R = 0,028 p = 0,819
Triglicéridos (mg/dl)	R = 0,151 p = 0,042	R = 0,071 p = 0,009	R = - 0,041 p = 0,605
GGT (U/l)	R = 0,165 p = 0,038	R = 0,085 p = 0,003	R = 0,036 p = 0,668

Tabla 16: Correlaciones del índice de desaturación con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por grupos etarios. ID: índice de desaturación: número total de desaturaciones por hora de registro. IMC:

índice de masa corporal (kg/m^2). ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera). IAH: índice de apneas/hipopneas CT_{90} : Porcentaje del tiempo de registro con una $\text{SaO}_2 < 90\%$ obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. GGT: Gamma glutamil transferasa.

1.C) Diagnóstico de SAHS y de SAHS grave en los tres grupos de

edad: Hemos encontrado un porcentaje de diagnósticos de SAHS (definido como IAH ≥ 5) y de SAHS grave (IAH ≥ 30) más frecuente a medida que la edad media del grupo se hace más elevada (tablas 17 y 18):

	IAH < 5	IAH ≥ 5	p
Jóvenes (≤ 35 años)	88 (39,6 %)	134 (60,4 %)	0,000
Edad media (36-65 años)	397(24,3 %)	1.237 (75,7 %)	0,000
Ancianos (> 65 años)	35 (16,3 %)	180 (83,7 %)	0,000

Tabla 17: Distribución de pacientes en función del diagnóstico de SAHS (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 5) por grupos de edad. IAH: índice de apneas/hipopneas.

	IAH < 30	IAH ≥ 30	p
Jóvenes (≤ 35 años)	182 (82,0%)	40 (18,0 %)	0,000
Edad media (36-65 años)	1.130 (69,2 %)	504 (30,8 %)	0,000
Ancianos (> 65 años)	146 (67,9 %)	69 (32,1 %)	0,000

Tabla 18: Distribución por diagnóstico de SAHS grave (IAH ≥ 30) por grupos de edad. IAH: índice de apneas/hipopneas.

PUNTO 2. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Como se ha descrito en el apartado de Método, hemos establecido una clasificación de los 2.248 pacientes de la serie general en función del índice de masa corporal en cuatro grupos: Normopeso ($< 24,9 \text{ kg/m}^2$), Sobrepeso ($25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$), Obesidad ($30 - 39,9 \text{ kg/m}^2$) y Obesidad mórbida ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$)

2.A) Análisis descriptivo: la distribución de los 2.248 pacientes en los 4 grupos se muestra en la tabla 19, donde se observa que la mayoría de los pacientes estaban incluidos en los grupos de sobrepeso y obesidad (en 235 pacientes no se había recogido el valor del IMC en el protocolo clínico).

IMC	n (%)
Normopeso ($< 24,9 \text{ kg/m}^2$)	150 (6,7%)
Sobrepeso ($25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$)	697 (31,0%)
Obesidad ($30 - 39,9 \text{ kg/m}^2$)	1.008 (44,8%)
Obesidad mórbida ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$)	158 (7,0%)

Tabla 19: Distribución de pacientes en función del índice de masa corporal.

La distribución por géneros dentro de cada uno de los 4 grupos de edad se muestra en la tabla 20, con un porcentaje más elevado de las mujeres en el grupo de obesidad mórbida:

IMC	Mujeres	Hombres	p
Normopeso ($< 24,9 \text{ kg/m}^2$)	25,3%	74,7%	0,000
Sobrepeso ($25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$)	16,1%	83,9%	0,000
Obesidad ($30 - 39,9 \text{ kg/m}^2$)	22,7%	77,3%	0,000
Obesidad mórbida ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$)	46,8%	53,2%	0,000

Tabla 20: Distribución por género en función del índice de masa corporal. IMC: índice de masa corporal (kg/m^2).

Los parámetros antropométricos de los 4 grupos de pacientes se muestran en la tabla 21:

	IMC	MEDIA ± DS	p
Edad	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	46,43 ± 13,36	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	50,99 ± 11,28	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	52,53 ± 11,22	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	51,13 ± 11,64	
IMC	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	23,33 ± 1,42	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	27,80 ± 1,34	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	33,62 ± 2,58	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	45,32 ± 5,23	
Cuello (cm)	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	37,34 ± 2,99	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	40,30 ± 2,92	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	42,84 ± 3,46	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	45,16 ± 3,93	
Cintura (cm)	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	87,52 ± 10,13	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	98,62 ± 7,45	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	111,61 ± 8,70	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	129,14 ± 11,58	
ICC	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	0,89 ± 0,08	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	0,94 ± 0,07	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	0,98 ± 0,08	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	0,94 ± 0,08	

Tabla 21: Parámetros antropométricos por índice de masa corporal. DS: desviación estándar. IMC: índice de masa corporal (kg/m²). ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera).

Hemos analizado los parámetros antropométricos exclusivamente en el **grupo de las 504 mujeres** incluidas en el estudio, con los resultados que se exponen en la tabla 22:

	IMC	MEDIA ± DS	p
IMC	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	23,02 ± 1,36	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	27,80 ± 1,34	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	34,35 ± 2,72	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	46,22 ± 5,97	
Cuello (cm)	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	33,58 ± 2,18	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	36,14 ± 2,35	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	38,76 ± 2,73	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	42,36 ± 2,45	
Cintura (cm)	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	82,37 ± 13,35	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	91,25 ± 6,48	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	105,41 ± 8,24	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	124,43 ± 11,32	
ICC	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	0,82 ± 0,09	p=0,006
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	0,86 ± 0,05	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	0,89± 0,06	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	0,89 ± 0,05	

Tabla 22: Parámetros antropométricos por índice de masa corporal en el grupo de las mujeres. DS:

desviación estándar. IMC: índice de masa corporal (kg/m²). ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera).

También hemos analizado los parámetros antropométricos exclusivamente en el grupo de los 1.744 hombres, con los resultados que se exponen en la tabla 23:

	IMC	MEDIA ± DS	p
IMC	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	23,43 ± 1,43	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	27,80 ± 1,34	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	33,40 ± 2,50	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	44,53 ± 4,37	
Cuello (cm)	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	38,58 ± 2,03	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	41,11 ± 2,26	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	44,03 ± 2,64	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	47,66 ± 3,25	
Cintura (cm)	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	89,25 ± 8,16	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	100,02 ± 6,77	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	113,44 ± 7,96	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	133,33 ± 10,17	
ICC	Normopeso (< 24,9 kg/m ²)	0,92 ± 0,06	p=0,000
	Sobrepeso (25 - 29,9 kg/m ²)	0,96 ± 0,06	
	Obesidad (30 - 39,9 kg/m ²)	1,00 ± 0,06	
	Obesidad mórbida (≥ 40 kg/m ²)	0,99 ± 0,07	
			p=0,349

Tabla 23: Parámetros antropométricos por índice de masa corporal en el grupo de los hombres. DS: desviación estándar. IMC: índice de masa corporal (kg/m²). ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera).

Respecto a la frecuencia de las enfermedades de base o previas más relevantes encontradas en cada una de los grupos establecidos según el IMC, como se observa en la figura 14, la prevalencia de HTA y diabetes se va haciendo más elevada a medida que el IMC es más alto:

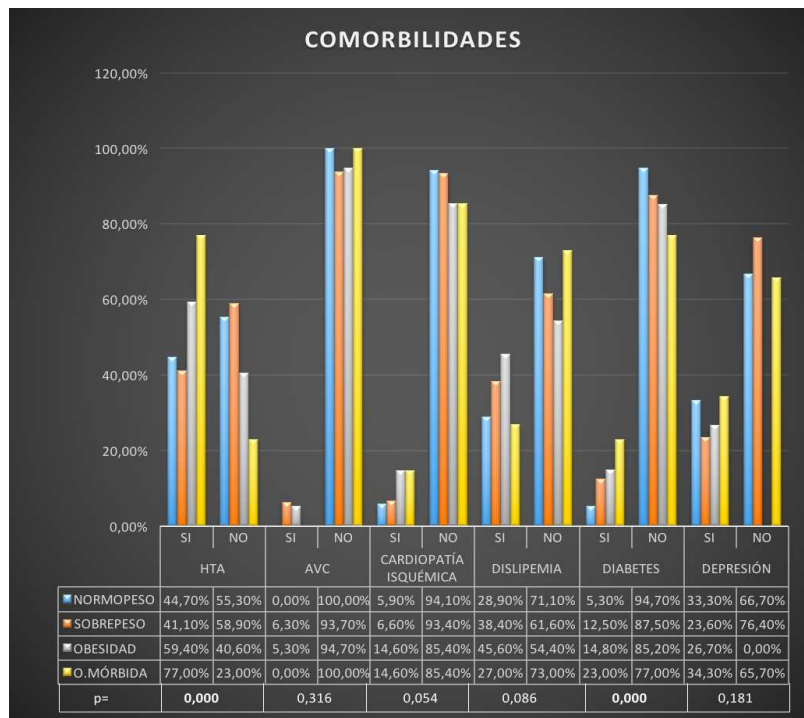


Figura 14: Comorbilidades por grupos en función del índice de masa corporal . HTA: hipertensión arterial. AVC: accidente vascular cerebral.

Respecto a los síntomas que motivaron la consulta en la Unidad de Sueño, no hemos encontrado diferencias significativas en los cuatro grupos de pacientes ($p = 0,166$).

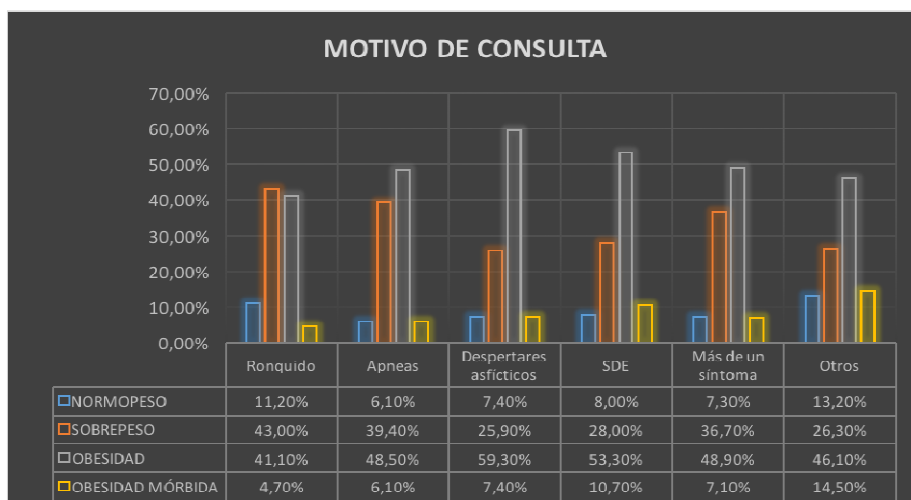


Figura 17: Motivo de consulta por el que acudían los pacientes por índice de masa corporal. SDE: Somnolencia diurna excesiva.

Respecto a la sintomatología nocturna o diurna recogida en el cuestionario, en la figura 16 se muestran los porcentajes en cada grupo para los síntomas más característicos del SAHS:

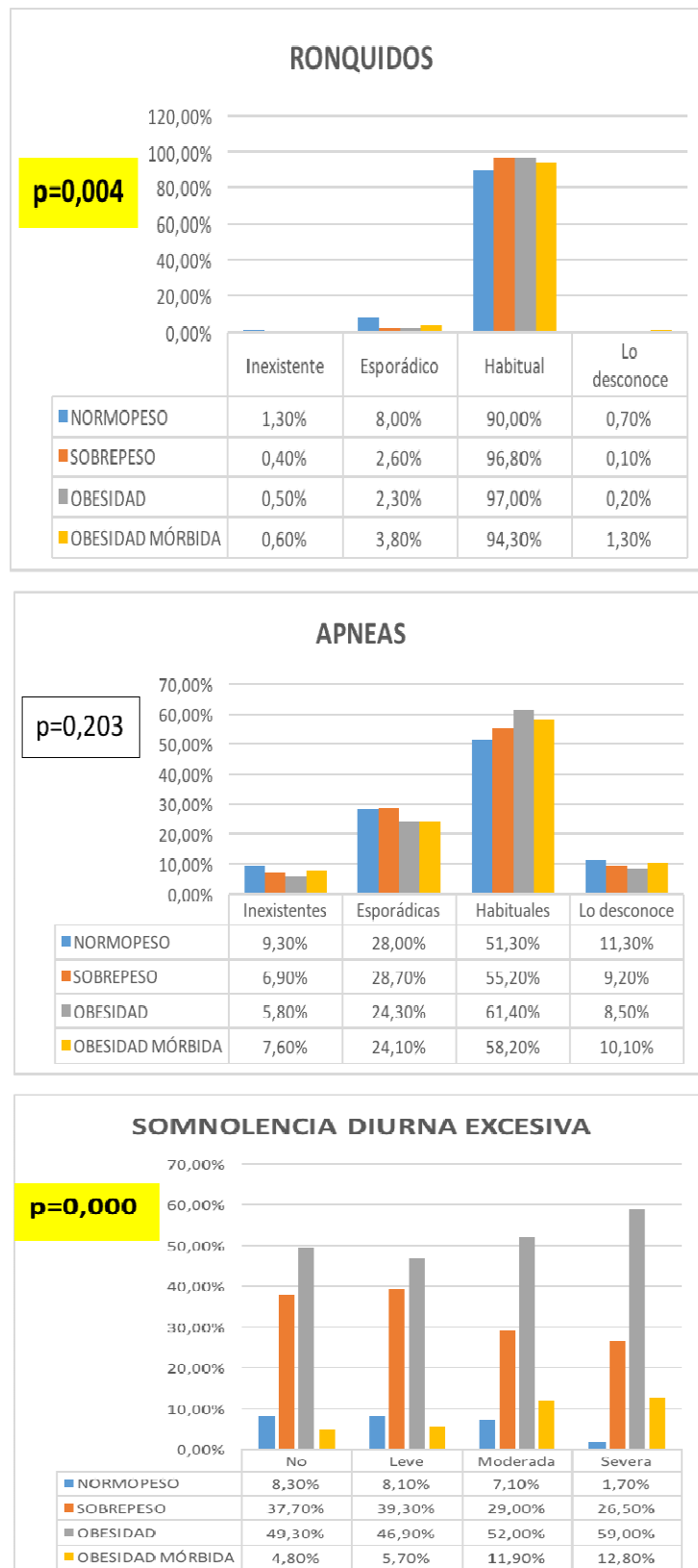


Figura 16: Síntomas más característicos de SAHS por grupos según el IMC.

Respecto a la valoración de la somnolencia mediante la escala de Epworth, hemos encontrado una puntuación más alta en el grupo con obesidad mórbida (10,35 ± 5,02 puntos), seguido de los pacientes con obesidad (9,69 ± 4,72), de los pacientes con sobrepeso (9,05 ± 4,26) y de los pacientes con normopeso, que fueron los que obtuvieron una puntuación más baja en el test (9,04 ± 4,11 puntos), si bien sólo se alcanzó una diferencia significativa al comparar los pacientes con sobrepeso con los pacientes obesos (p= 0,004), no así comparando el resto de los grupos entre sí (p= 0,079, p= 0,110).

Otros síntomas asociados al SAHS y recogidos en el cuestionario se han presentado en los 4 grupos con la frecuencia que se muestra en la figura 17, en la que se observa que la nicturia es más frecuente en el grupo de los pacientes con obesidad mórbida, mientras que los demás síntomas se han presentado con una frecuencia similar en los 4 grupos:

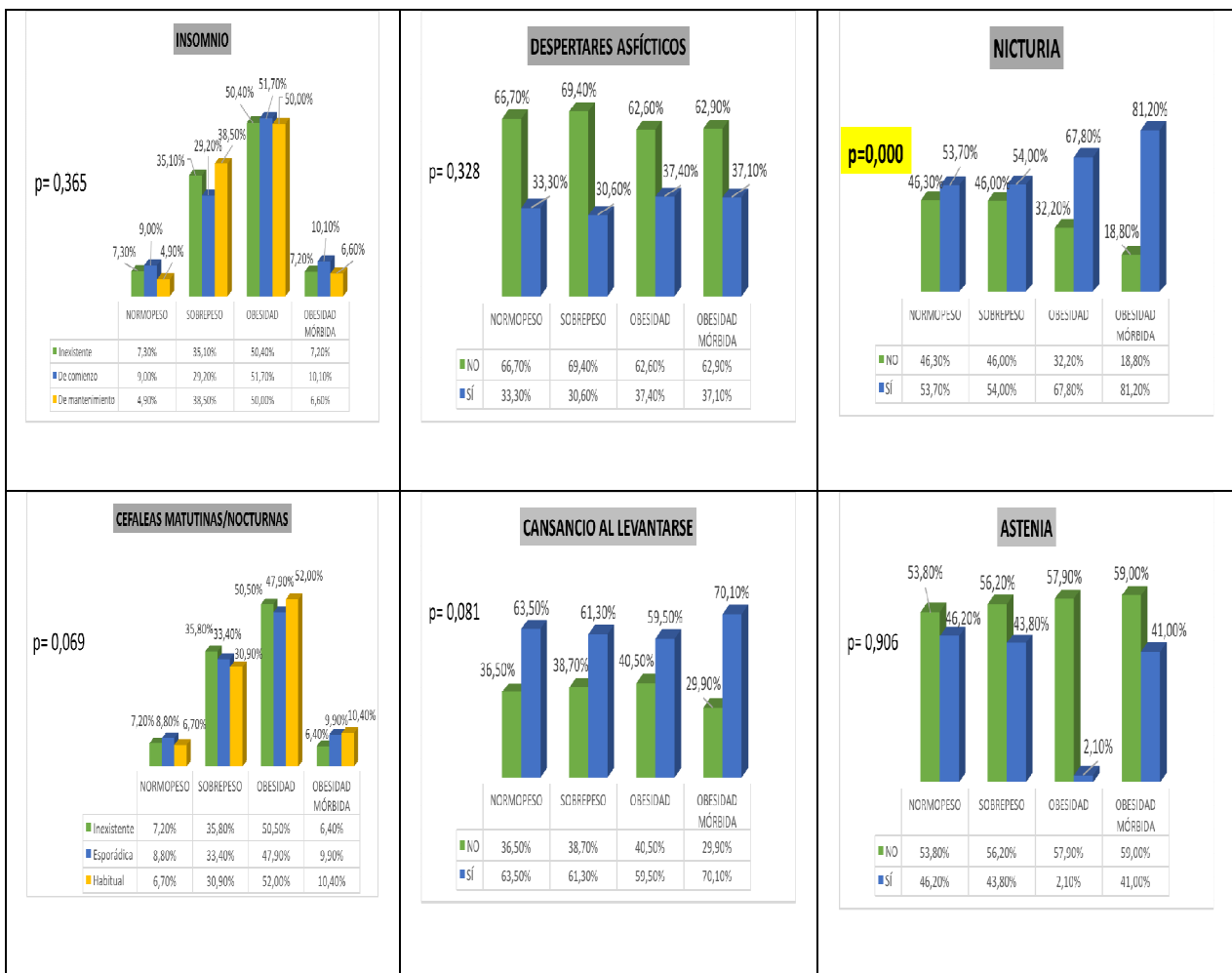


Figura 17: Síntomas nocturnos y diurnos por grupos en función del índice de masa corporal.

2.B) Correlaciones entre distintos parámetros: En la tabla 24 se presentan las correlaciones encontradas entre el IMC y distintos parámetros antropométricos, poligráficos y bioquímicos en los 4 grupos en los que hemos dividido a la población general según el IMC:

Correlaciones del IMC con:	NORMOPESO (IMC: < 24,9 kg/m ²)	SOBREPESO (IMC: 25-29,9 kg/m ²)	OBESIDAD (IMC: 30-39,9 kg/m ²)	OBESIDAD MÓRBIDA (IMC: ≥ 40 kg/m ²)
	ICC	R = 0,311 p = 0,000	R = 0,195 p = 0,000	R = - 0,029 p = 0,369
Cuello (cm)	R = 0,377 p = 0,000	R = 0,316 p = 0,000	R = 0,196 p = 0,000	R = 0,059 p = 0,470
Cintura (cm)	R = 0,464 p = 0,000	R = 0,447 p = 0,000	R = 0,481 p = 0,000	R = 0,563 p = 0,000
IAH	R = 0,059 p = 0,477	R = 0,123 p = 0,001	R = 0,163 p = 0,000	R = - 0,003 p = 0,972
ID	R = 0,122 p = 0,156	R = 0,130 p = 0,001	R = 0,179 p = 0,000	R = 0,006 p = 0,942
CT ₉₀	R = 0,075 p = 0,441	R = 0,089 p = 0,042	R = 0,168 p = 0,000	R = - 0,012 p = 0,887
Glucemia (mg/dl)	R = 0,080 p = 0,349	R = - 0,016 p = 0,678	R = 0,076 p = 0,021	R = 0,017 p = 0,843
Colesterol total (mg/dl)	R = 0,145 p = 0,091	R = 0,115 p = 0,004	R = - 0,055 p = 0,095	R = 0,058 p = 0,490
HDL colesterol (mg/dl)	R = 0,007 p = 0,962	R = 0,026 p = 0,690	R = - 0,045 p = 0,433	R = 0,012 p = 0,937
LDL colesterol (mg/dl)	R = 0,057 p = 0,693	R = 0,166 p = 0,012	R = - 0,079 p = 0,177	R = 0,017 p = 0,917
Triglicéridos (mg/dl)	R = 0,161 p = 0,061	R = 0,106 p = 0,008	R = 0,004 p = 0,898	R = - 0,011 p = 0,902
GGT (UI/l)	R = 0,175 p = 0,051	R = 0,068 p = 0,104	R = 0,001 p = 0,986	R = 0,111 p = 0,221

Tabla 24: Correlaciones del índice de masa corporal con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por índice de masa corporal. IMC: índice de masa corporal (kg/m²). ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera). IAH: índice de apneas/hipopneas. ID: índice de saturación; CT₉₀ : Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

En la tabla 25 se presentan las correlaciones encontradas entre el **ICC** y distintos parámetros antropométricos, poligráficos y bioquímicos en los 4 grupos:

Correlaciones del ICC con:	NORMOPESO (IMC: < 24,9 kg/m ²)	SOBREPESO (IMC: 25-29,9 kg/m ²)	OBESIDAD (IMC: 30-39,9 kg/m ²)	OBESIDAD MÓRBIDA (IMC: ≥ 40 kg/m ²)
IMC	R = 0,311 p = 0,000	R = 0,195 p = 0,000	R = - 0,029 p = 0,369	R = - 0,227 p = 0,005
Cuello (cm)	R = 0,537 p = 0,000	R = 0,522 p = 0,000	R = 0,532 p = 0,000	R = 0,557 p = 0,000
Cintura (cm)	R = 0,644 p = 0,000	R = 0,783 p = 0,000	R = 0,682 p = 0,000	R = 0,478 p = 0,000
IAH	R = 0,316 p = 0,000	R = 0,120 p = 0,002	R = 0,122 p = 0,000	R = 0,404 p = 0,000
ID	R = 0,310 p = 0,000	R = 0,141 p = 0,000	R = 0,150 p = 0,000	R = 0,321 p = 0,000
CT₉₀	R = 0,330 p = 0,001	R = 0,163 p = 0,000	R = 0,127 p = 0,000	R = 0,040 p = 0,642
Glucemia (mg/dl)	R = 0,126 p = 0,144	R = 0,086 p = 0,033	R = 0,176 p = 0,000	R = 0,137 p = 0,109
Colesterol total (mg/dl)	R = 0,164 p = 0,058	R = 0,044 p = 0,269	R = - 0,031 p = 0,347	R = - 0,132 p = 0,120
HDL colesterol (mg/dl)	R = - 0,101 p = 0,481	R = - 0,287 p = 0,000	R = - 0,236 p = 0,000	R = - 0,470 p = 0,001
LDL colesterol (mg/dl)	R = 0,296 p = 0,039	R = - 0,024 p = 0,725	R = 0,066 p = 0,265	R = 0,099 p = 0,534
Triglicéridos (mg/dl)	R = 0,239 p = 0,006	R = 0,200 p = 0,000	R = 0,114 p = 0,001	R = 0,218 p = 0,011
GGT (U/l)	R = 0,199 p = 0,028	R = 0,103 p = 0,015	R = 0,161 p = 0,000	R = 0,119 p = 0,190

Tabla 25: Correlaciones de la relación cintura/cadera con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por índice de masa corporal. ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera). IMC: índice de masa corporal. IAH: índice de apneas/hipopneas. ID: índice desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT₉₀: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. GGT: Gamma glutamyl transpeptidasa.

En la tabla 26 se presentan las correlaciones encontradas entre el **IAH** y los parámetros antropométricos y bioquímicos:

Correlaciones del IAH con:	NORMOPESO (IMC: < 24,9 kg/m ²)	SOBREPESO (IMC: 25-29,9 kg/m ²)	OBESIDAD (IMC: 30-39,9 kg/m ²)	OBESIDAD MÓRBIDA (IMC: ≥ 40 kg/m ²)
IMC	R = 0'059 p = 0'477	R = 0'123 p = 0'001	R = 0'163 p = 0'000	R = - 0'003 p = 0'972
ICC	R = 0'316 p = 0'000	R = 0'120 p = 0'002	R = 0'122 p = 0'000	R = 0'404 p = 0'000
Cuello (cm)	R = 0'209 p = 0'013	R = 0'139 p = 0'000	R = 0'218 p = 0'000	R = 0'412 p = 0'000
Cintura (cm)	R = 0'340 p = 0'000	R = 0'169 p = 0'000	R = 0'178 p = 0'000	R = 0'299 p = 0'000
Glucemia (mg/dl)	R = 0,012 p = 0,893	R = - 0,038 p = 0,336	R = 0,039 p = 0,235	R = 0,041 p = 0,632
Colesterol total (mg/dl)	R = 0,118 p = 0,175	R = 0,074 p = 0,065	R = - 0,002 p = 0,952	R = - 0,122 p = 0,149
HDL colesterol (mg/dl)	R = - 0,014 p = 0,919	R = 0,096 p = 0,142	R = - 0,029 p = 0,615	R = - 0,206 p = 0,185
LDL colesterol (mg/dl)	R = 0,266 p = 0,059	R = 0,036 p = 0,595	R = 0,024 p = 0,680	R = - 0,129 p = 0,415
Triglicéridos (mg/dl)	R = 0,119 p = 0,172	R = 0,051 p = 0,202	R = 0,026 p = 0,428	R = 0,051 p = 0,553
GGT (U/l)	R = 0,013 p = 0,887	R = 0,175 p = 0,000	R = 0,072 p = 0,039	R = 0,076 p = 0,404

Tabla 26: Correlaciones del índice de apneas/hipopneas con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por índice de masa corporal. IAH: índice de apneas/hipopneas. . IMC: índice de masa corporal. ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera). GGT: Gamma glutamyl transpeptidasa.

En la tabla 27 se presentan las correlaciones encontradas entre el **ID** y los parámetros antropométricos y bioquímicos:

Correlaciones del ID con:	NORMOPESO (IMC: < 24,9 kg/m ²)	SOBREPESO (IMC: 25-29,9 kg/m ²)	OBESIDAD (IMC: 30-39,9 kg/m ²)	OBESIDAD MÓRBIDA (IMC: ≥ 40 kg/m ²)
IMC	R = 0'122 p = 0'156	R = 0'130 p = 0'001	R = 0'179 p = 0'000	R = 0'006 p = 0'942
ICC	R = 0'316 p = 0'000	R = 0'120 p = 0'002	R = 0'122 p = 0'000	R = 0'404 p = 0'000
Cuello (cm)	R = 0'206 p = 0'017	R = 0'121 p = 0'003	R = 0'210 p = 0'000	R = 0'378 p = 0'000
Cintura (cm)	R = 0'333 p = 0'000	R = 0'144 p = 0'000	R = 0'199 p = 0'000	R = 0'278 p = 0'001
Glucemia (mg/dl)	R = 0,004 p = 0,962	R = - 0,009 p = 0,836	R = 0,029 p = 0,400	R = 0,055 p = 0,533
Colesterol total (mg/dl)	R = 0,149 p = 0,094	R = 0,069 p = 0,098	R = 0,010 p = 0,762	R = - 0,030 p = 0,731
HDL colesterol (mg/dl)	R = - 0,102 p = 0,494	R = - 0,052 p = 0,480	R = - 0,071 p = 0,276	R = - 0,308 p = 0,056
LDL colesterol (mg/dl)	R = 0,138 p = 0,365	R = - 0,057 p = 0,454	R = 0,013 p = 0,850	R = 0,229 p = 0,166
Triglicéridos (mg/dl)	R = 0,119 p = 0,183	R = 0,047 p = 0,265	R = 0,037 p = 0,288	R = - 0,008 p = 0,927
GGT (U/l)	R = - 0,021 p = 0,823	R = 0,118 p = 0,007	R = 0,092 p = 0,011	R = 0,072 p = 0,444

Tabla 27: Correlaciones del índice de desaturación con los parámetros antropométricos, bioquímicos y de sueño por índice de masa corporal. ID: índice de desaturación: número total de desaturaciones por hora de registro. IMC: índice de masa corporal. IAHI: índice de apneas/hipopneas. ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera). GGT: Gamma glutamyl transpeptidasa.

2.C) Diagnóstico de SAHS y de SAHS grave en los 4 grupos establecidos según el IMC:

El porcentaje de diagnósticos de SAHS y de SAHS grave es más frecuente a medida que el IMC es más elevado (tablas 28 y 29):

	IAH < 5	IAH ≥ 5	p
Normopeso (IMC: < 24,9 kg/m ²)	66 (45,2 %)	80 (54,8 %)	0,000
Sobrepeso (IMC: 25-29'9 kg/m ²)	221 (32,2 %)	466 (67,8 %)	0,000
Obesidad (IMC: 30-39'9 kg/m ²)	194 (19,4 %)	807 (80,6 %)	0,000
Obesidad mórbida (IMC: ≥ 40 kg/m ²)	23 (14,6%)	135 (85,4%)	0,000

Tabla 28: Distribución de pacientes en función del diagnóstico de SAHS (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 5) por índice de masa corporal. IAH: índice de apneas/hipopneas.

	IAH < 30	IAH ≥ 30	p
Normopeso (IMC: < 24,9 kg/m ²)	135 (92,5%)	11 (7,5 %)	0,000
Sobrepeso (IMC: 25-29'9 kg/m ²)	541 (78,7 %)	146 (21,3 %)	0,000
Obesidad (IMC: 30-39'9 kg/m ²)	649 (64,8 %)	352 (35,2 %)	0,000
Obesidad mórbida (IMC: ≥ 40 kg/m ²)	80 (50,6%)	78 (49,4%)	0,000

Tabla 29: Distribución de pacientes en función del diagnóstico de SAHS grave (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 30). IAH: índice de apneas/hipopneas.

PUNTO 3.A. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN CLASIFICADA SEGÚN LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA. Subpoblación de MUJERES

De los 2.248 pacientes que componían la población general, **504 (22,4%) eran mujeres**, en las que hemos considerado dos grupos atendiendo a la circunferencia de la cintura:

- 1) circunferencia de la cintura < 89,6 cm
- 2) circunferencia de la cintura ≥ 89,6 cm

El primer grupo estaba formado por 92 mujeres, con unos valores de $82,51 \pm 5,38$ cm y el segundo por 400 mujeres, con una circunferencia de la cintura de $107,94 \pm 12,81$ cm. En 12 mujeres no se recogió en el protocolo el valor de este parámetro.

Los parámetros antropométricos de ambos grupos de mujeres se muestran en la tabla 30:

	CINTURA	MEDIA ± DS	p
Edad	< 89,6 cm	51,04 ± 12,37	0,000
	≥ 89,6 cm	55,50 ± 10,29	
IMC	< 89,6 cm	25,79 ± 2,72	0,000
	≥ 89,6 cm	35,41 ± 6,89	
Cuello (cm)	< 89,6 cm	34,10 ± 1,64	0,000
	≥ 89,6 cm	39,22 ± 3,19	
Cintura (cm)	< 89,6 cm	82,51 ± 5,38	0,000
	≥ 89,6 cm	107,94 ± 12,81	
ICC	< 89,6 cm	0,81 ± 0,06	0,000
	≥ 89,6 cm	0,89 ± 0,05	

Tabla 30: Parámetros antropométricos por perímetro de cintura en las mujeres. DS: Desviación estándar. IMC: índice de masa corporal (kg/m^2). ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera).

En el grupo con circunferencia de la cintura < 89,6 cm, el 72,22% de las mujeres eran postmenopáusicas, mientras que en el grupo con mayor perímetro lo eran el 85,88 % de las mujeres.

Respecto a las enfermedades de base o previas más relevantes , en la figura 18 se muestran las principales comorbilidades encontradas en cada uno de los 2 grupos de mujeres, destacando la mayor prevalencia de HTA y diabetes entre las mujeres con valores más elevados de cintura:

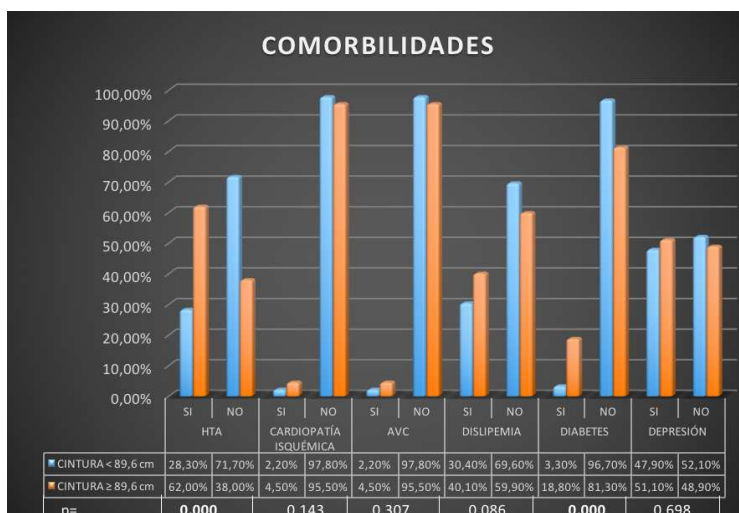
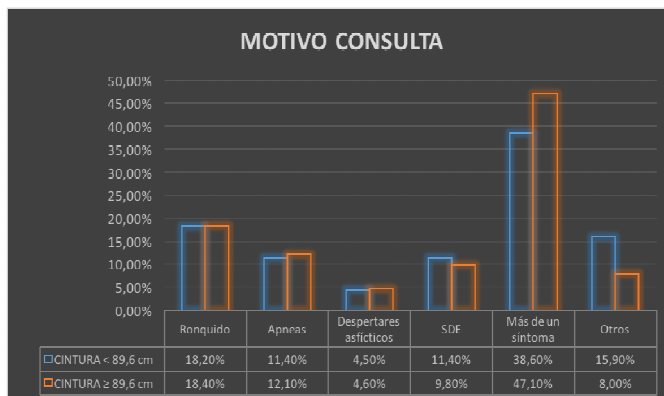


Figura 18: Comorbilidades por grupos en función del perímetro de la cintura en las mujeres. HTA: hipertensión arterial. AVC: accidente vascular cerebral

No hemos encontrado diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes en relación a cuales fueron los síntomas que motivaron la consulta a la Unidad de Sueño (figura 19) ni en la sintomatología nocturna o diurna recogida en el cuestionario (figura 20):



(p=0,713)

Figura 19: Motivo de consulta por el que acudían las pacientes (grupos en función de la circunferencia de la cintura). SDE: Somnolencia diurna excesiva.

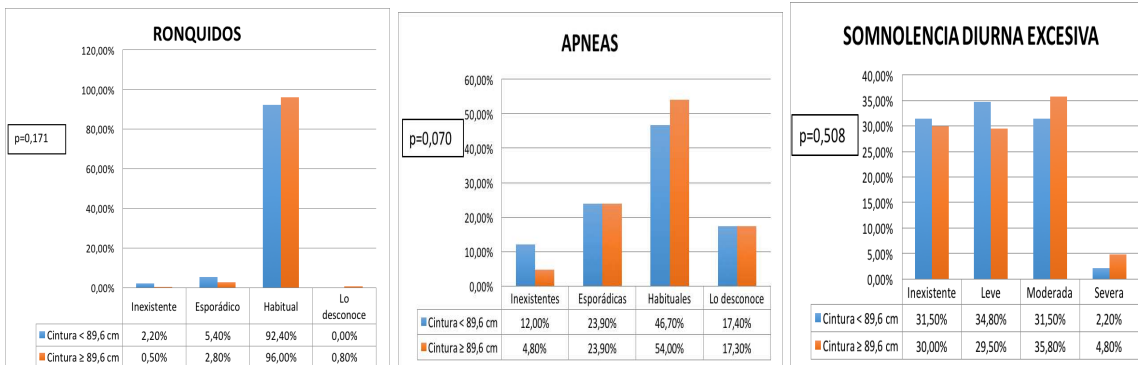


Figura 20: Síntomas más característicos de SAHS por grupos en función de la cintura en las mujeres.

Respecto a otros síntomas asociados al SAHS, las mujeres con una cintura mayor presentaron con más frecuencia nicturia que las mujeres con un menor perímetro, mientras que en los restantes síntomas no hemos encontrado una presentación diferente en ambos grupos (figura 21):



Figura 21: Síntomas nocturnos y diurnos por grupos en función del perímetro de la cintura en las mujeres.

Los resultados obtenidos en la determinación bioquímica de sangre periférica en los 2 grupos de mujeres se muestran en la tabla 31, en la que se aprecia que las pacientes con mayor cintura tienen un peor perfil metabólico global, incluyendo parámetros glucémicos, lipídicos y del perfil hepático:

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	CINTURA	MEDIA ± DS	p
	< 89,6 cm	93,05 ± 19,04	
Glucemia (mg/dl)	≥ 89,6 cm	105,44 ± 26,95	0,000
	< 89,6 cm	212,79 ± 37,69	
Colesterol total (mg/dl)	≥ 89,6 cm	224,07 ± 66,16	0,149
	< 89,6 cm	66,25 ± 14,59	
HDL colesterol (mg/dl)	≥ 89,6 cm	57,95 ± 15,27	0,004
	< 89,6 cm	125,94 ± 32,01	
LDL colesterol (mg/dl)	≥ 89,6 cm	132,57 ± 33,03	0,294
	< 89,6 cm	87,92 ± 40,70	
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 89,6 cm	127,97 ± 57,92	0,000
	< 89,6 cm	20,77 ± 9,13	
GOT (UI/l)	≥ 89,6 cm	21,42 ± 10,84	0,611
	< 89,6 cm	17,97 ± 7,09	
GPT (UI/l)	≥ 89,6 cm	25,07 ± 15,14	0,000
	< 89,6 cm	17,53 ± 11,24	
GGT (UI/l)	≥ 89,6 cm	30,84 ± 33,27	0,000

Tabla 31: Parámetros bioquímicos según la circunferencia de la cintura en el grupo de las mujeres. GOT: Transaminasa glutámico oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico pirúvica. GGT: Gamma glutammil transpeptidasa.

En los estudios de sueño hemos encontrado unas claras diferencias entre ambos grupos, con peores resultados respiratorios y oximétricos en las mujeres con mayores valores de la circunferencia de cintura (tabla 32):

PARÁMETROS DE SUEÑO	CINTURA	MEDIA ± DS	p
IAH	< 89,6 cm	9,65 ± 11,14	0,000
	≥ 89,6 cm	22,69 ± 23,46	
SATURACIÓN BASAL	< 89,6 cm	92,35 ± 9,19	0,844
	≥ 89,6 cm	92,15 ± 5,95	
ID	< 89,6 cm	8,97 ± 14,24	0,000
	≥ 89,6 cm	24,34 ± 26,47	
CT ₉₀	< 89,6 cm	1,08 ± 1,84	0,000
	≥ 89,6 cm	12,37 ± 21,43	
SaO ₂ mínima (%)	< 89,6 cm	83,36 ± 7,82	0,000
	≥ 89,6 cm	75,21 ± 12,06	

Tabla 32: Parámetros de sueño por perímetro de cintura en el grupo de las mujeres. IAH: índice de apneas/hipopneas. ID: índice desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT₉₀: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90%. SaO₂ mínima: valor más bajo de la SaO₂ obtenido durante todo el registro.

En la tabla 33 se presentan las correlaciones encontradas entre la **cintura** y los parámetros poligráficos y bioquímicos en ambos grupos de mujeres:

Correlaciones de la CINTURA con:	Cintura < 89,6 cm	Cintura ≥ 89,6 cm
IAH	R = 0,221 p = 0,035	R = 0,210 p = 0,000
ID	R = 0,264 p = 0,017	R = 0,307 p = 0,000
CT₉₀	R = 0,233 p = 0,052	R = 0,274 p = 0,000
Glucemia (mg/dl)	R = 0,131 p = 0,254	R = 0,129 p = 0,015
Colesterol total (mg/dl)	R = 0,269 p = 0,018	R = - 0,053 p = 0,317
HDL colesterol (mg/dl)	R = - 0,186 p = 0,279	R = - 0,272 p = 0,001
LDL colesterol (mg/dl)	R = 0,355 p = 0,039	R = - 0,049 p = 0,568
Triglicéridos (mg/dl)	R = 0,234 p = 0,039	R = 0,123 p = 0,020
GGT (UI/l)	R = 0,146 p = 0,242	R = 0,067 p = 0,242

Tabla 33: Correlaciones del perímetro de la cintura con los parámetros bioquímicos y poligráficos en el grupo de las mujeres. IAH: índice de apneas/hipopneas. . ID: índice desaturación: número total de desaturaciones por hora de registro. CT₉₀: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. GGT: Gamma glutammil transpeptidasa.

Diagnóstico de SAHS y de SAHS grave en los 2 grupos de mujeres: El porcentaje de diagnósticos de SAHS y de SAHS grave es más frecuente en el grupo de mujeres con valores mayores de la circunferencia de la cintura (tablas 34 y 35):

	IAH < 5	IAH ≥ 5	p
Cintura < 89,6 cm	93 (50,5%)	91 (49,5%)	0,000
Cintura ≥ 89,6 cm	448 (22,5%)	1.542 (77,5%)	

Tabla 34: Distribución de las pacientes en función del diagnóstico de SAHS (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 5) en la subpoblación de mujeres, según la circunferencia de la cintura. IAH: índice de apneas/hipopneas.

	IAH < 30	IAH ≥ 30	p
Cintura < 89,6 cm	172 (93,5%)	12 (6,5%)	0,000
Cintura ≥ 89,6 cm	1.352 (67,9%)	638 (32,1%)	

Tabla 35 : Distribución de las pacientes en función del diagnóstico de SAHS grave (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 30). IAH: índice de apneas/hipopneas.

PUNTO 3.B. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN CLASIFICADA SEGÚN LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA. Subpoblación de HOMBRES

De los 2.248 pacientes que componían la población general, **1.744 (77,6%) eran hombres**, en los que hemos considerado dos grupos atendiendo a la circunferencia de la cintura:

- 1) circunferencia de la cintura < 94,6 cm
- 2) circunferencia de la cintura \geq 94,6 cm

El primer grupo estaba formado por 228 hombres, con unos valores de $88,50 \pm 6,83$ cm y el segundo por 1.472 hombres, con una circunferencia media de $110,74 \pm 10,69$ cm (en 44 casos no se recogió en el protocolo el valor de este parámetro).

Los parámetros antropométricos de ambos grupos de hombres se muestran en la tabla 36:

PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	CINTURA	MEDIA \pm DS	p
Edad	< 94,6 cm	44,21 \pm 12,32	0,000
	\geq 94,6 cm	51,25 \pm 11,38	
IMC	< 94,6 cm	25,31 \pm 2,41	0,000
	\geq 94,6 cm	32,05 \pm 4,69	
Cuello (cm)	< 94,6 cm	38,92 \pm 2,29	0,000
	\geq 94,6 cm	43,32 \pm 3,01	
Cintura (cm)	< 94,6 cm	88,50 \pm 6,83	0,000
	\geq 94,6 cm	110,74 \pm 10,69	
ICC	< 94,6 cm	0,89 \pm 0,07	0,000
	\geq 94,6 cm	0,99 \pm 0,06	

Tabla 36: Parámetros antropométricos por perímetro de cintura en los hombres. IMC: índice de masa corporal (kg/m^2). ICC: índice cintura/cadera (circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera).

En la figura 22 se muestran las principales comorbilidades encontradas en cada uno de los 2 grupos de hombres, observándose una prevalencia más elevada de HTA, cardiopatía isquémica y diabetes en el grupo de hombres con mayor circunferencia de cintura ($p=0,047$)

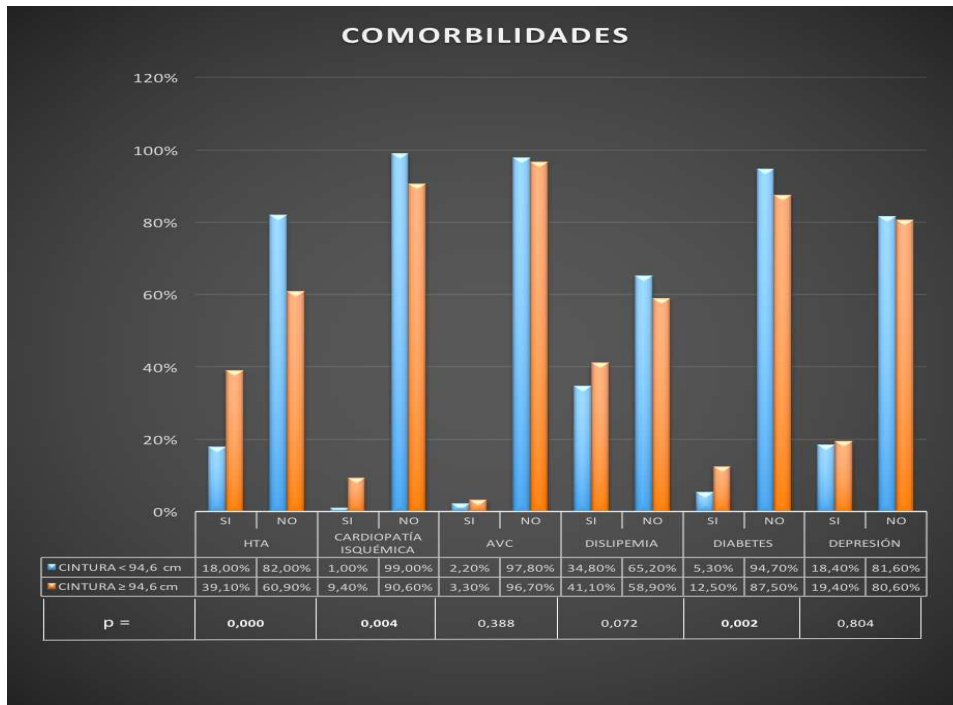


Figura 22: Comorbilidades en los hombres según el perímetro de la cintura. HTA: hipertensión arterial. AVC: accidente vascular cerebral.

No hemos encontrado diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes en relación a cuales fueron los síntomas que motivaron la consulta a la Unidad de Sueño (figura 23), aunque respecto a la sintomatología nocturna, los pacientes con valores más altos de cintura referían con más frecuencia ronquido habitual y apneas observadas habitualmente durante el sueño (figura 24).

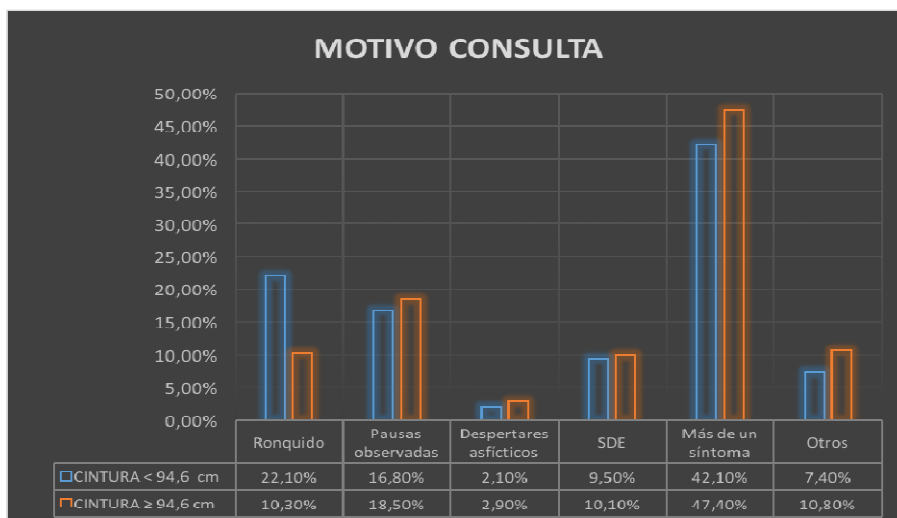


Figura 23: Motivo de consulta por el que acudían los pacientes por grupos en función del perímetro de la cintura en los hombres. SDE: Somnolencia diurna excesiva.

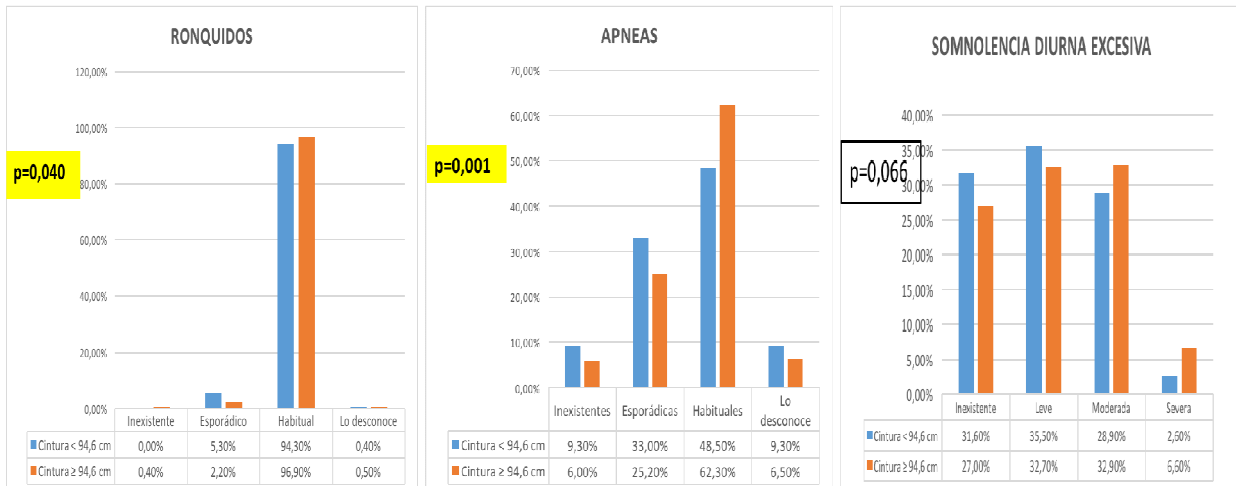


Figura 24: Síntomas más característicos de SAHS por grupos en función del perímetro de la cintura en los hombres.

Respecto a la puntuación en la escala de Epworth, el grupo de hombres con menor cintura obtuvo una puntuación más baja ($8,71 \pm 4,24$) que los hombres con valores mayores ($9,46 \pm 4,59$), siendo esta diferencia significativa ($p= 0,022$). Otro síntoma, como es la nicturia, también fue más frecuente en el grupo de hombres con mayores valores de cintura (figura 25).

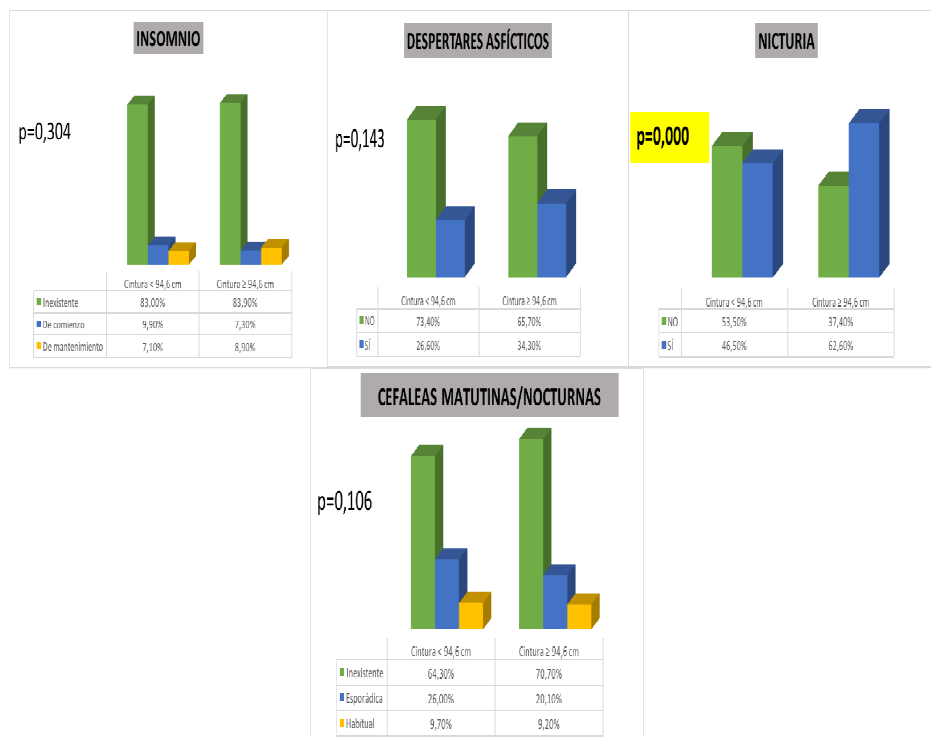


Figura 25: Síntomas por grupos en función del perímetro de la cintura en los hombres.

En otros aspectos, como el consumo de alcohol, hemos encontrado que los hombres con una circunferencia mayor consumía más cantidad de alcohol que los hombres con una cintura menor de 94,6 cm ($33,59 \pm 42,11$ vs $2,01 \pm 30,00$ gramos alcohol/día; $p = 0,000$).

Respecto a los resultados obtenidos en la determinación bioquímica en los 2 grupos de pacientes, se muestran en la tabla 37, en la que se aprecia que los hombres con mayor cintura tienen un peor perfil metabólico global (parámetros glucémicos, del perfil lipídico y hepático):

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	CINTURA	MEDIA \pm DS	p
	< 94,6 cm	98,43 \pm 32,81	
Glucemia (mg/dl)	\geq 94,6 cm	106,27 \pm 33,89	0,002
	< 94,6 cm	207,85 \pm 46,40	
Colesterol total (mg/dl)	\geq 94,6 cm	216,13 \pm 50,88	0,032
	< 94,6 cm	54,32 \pm 20,35	
HDL colesterol (mg/dl)	\geq 94,6 cm	47,89 \pm 11,87	0,009
	< 94,6 cm	129,02 \pm 40,91	
LDL colesterol (mg/dl)	\geq 94,6 cm	131,76 \pm 35,68	0,558
	< 94,6 cm	119,05 \pm 92,63	
Triglicéridos (mg/dl)	\geq 94,6 cm	149,78 \pm 102,36	0,000
	< 94,6 cm	21,28 \pm 10,24	
GOT (UI/l)	\geq 94,6 cm	21,36 \pm 12,44	0,928
	< 94,6 cm	26,41 \pm 18,60	
GPT (UI/l)	\geq 94,6 cm	35,39 \pm 26,62	0,000
	< 94,6 cm	31,07 \pm 25,66	
GGT (UI/l)	\geq 94,6 cm	41,78 \pm 42,19	0,000

Tabla 37: Parámetros bioquímicos en el grupo de los hombres según el perímetro de la cintura. DS: desviación estándar. GOT: Transaminasa glutámico oxalacética. GPT: Transaminasa glutámico pirúvica. GGT: Gamma glutammil transpeptidasa.

En los estudios de sueño hemos encontrado unas claras diferencias entre ambos grupos, con peores resultados respiratorios y oximétricos en los hombres con circunferencia de cintura $\geq 94,6$ cm (tabla 38):

PARÁMETROS DE SUEÑO	CINTURA	MEDIA \pm DS	p
IAH	< 94,6 cm	11,69 \pm 13,55	0,000
	$\geq 94,6$ cm	26,56 \pm 24,09	
SATURACIÓN BASAL	< 94,6 cm	93,21 \pm 6,68	0,988
	$\geq 94,6$ cm	93,20 \pm 3,55	
ID	< 94,6 cm	10,35 \pm 14,18	0,000
	$\geq 94,6$ cm	27,32 \pm 26,04	
CT ₉₀	< 94,6 cm	2,61 \pm 8,40	0,000
	$\geq 94,6$ cm	12,80 \pm 20,02	
SaO ₂ mínima (%)	< 94,6 cm	83,39 \pm 8,81	0,000
	$\geq 94,6$ cm	76,63 \pm 11,72	

Tabla 38: Parámetros de sueño en el grupo de los hombres según el perímetro de la cintura. IAH: índice de apneas/hipopneas. ID: índice desaturación; número total de desaturaciones por hora de registro. CT₉₀: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. SaO₂ mínima: valor más bajo de la SaO₂ obtenido durante todo el registro.

En la tabla 39 se presentan las correlaciones encontradas entre la **cintura** y parámetros poligráficos y bioquímicos en ambos grupos de hombres:

Correlaciones de la CINTURA con:	Cintura < 94,6 cm	Cintura ≥ 94,6 cm
	IAH	R = - 0,065 p = 0,328
ID	R = - 0,054 p = 0,441	R = 0,345 p = 0,000
CT ₉₀	R = - 0,053 p = 0,507	R = 0,299 p = 0,000
Glucemia (mg/dl)	R = 0,035 p = 0,629	R = 0,225 p = 0,000
Colesterol total (mg/dl)	R = 0,192 p = 0,007	R = - 0,087 p = 0,002
HDL colesterol (mg/dl)	R = 0,045 p = 0,695	R = - 0,098 p = 0,047
LDL colesterol (mg/dl)	R = - 0,048 p = 0,686	R = - 0,081 p = 0,104
Triglicéridos (mg/dl)	R = 0,132 p = 0,066	R = 0,046 p = 0,100
GGT (U/l)	R = 0,139 p = 0,060	R = 0,042 p = 0,150

Tabla 39: Correlaciones del perímetro de la cintura con los parámetros bioquímicos y de sueño en el grupo de los hombres. IAH: índice de apneas/hipopneas. ID: índice desaturación: número total de desaturaciones por hora de registro. CT₉₀: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. GGT: Gamma glutammil transpeptidasa.

Diagnóstico de SAHS y de SAHS grave en los 2 grupos de hombres: El porcentaje de SAHS y de SAHS grave es más frecuente en el grupo de hombres con mayores circunferencias de la cintura (tablas 40 y 41):

	IAH < 5	IAH ≥ 5	p
Cintura < 94,6 cm	169 (45,8%)	200 (54,2%)	0,000
Cintura ≥ 94,6 cm	372 (20,6%)	1.433 (79,4%)	

Tabla 40 : Distribución de pacientes en función del diagnóstico de SAHS (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 5) por circunferencia de la cintura en la subpoblación de hombres. IAH: índice de apneas/hipopneas.

	IAH < 30	IAH ≥ 30	p
Cintura < 94,6 cm	330 (89,4%)	39 (10,6%)	0,000
Cintura ≥ 94,6 cm	1.194 (66,1%)	611 (33,9%)	

Tabla 41: Distribución de pacientes en función del diagnóstico de SAHS grave (criterio diagnóstico índice de apneas/hipopneas ≥ 30). IAH: índice de apneas/hipopneas.

PUNTO 4. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN SEGÚN LOS NIVELES DE GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASA (GGT)

De los 2.248 sujetos de la serie general, en **1.744 pacientes** se midieron los niveles de la GGT en sangre periférica (1.360 hombres y 384 mujeres), con unas características clínicas, bioquímicas y de los parámetros de los estudios de sueño que se muestran en la Tabla 42.

Características clínicas	Media ± DS
Edad	51,5 ± 11,4
IMC (kg/m²)	31,7 ± 5,7
Cuello (cm)	41,7 ± 3,8
Cintura (cm)	106,7 ± 13,4
ICC	0,96 ± 0,08
Gramos alcohol / día	28,0 ± 39,0
Características bioquímicas	
Glucemia (mg/dl)	104,8 ± 33,2
Colesterol total (mg/dl)	217,0 ± 54,5
HDL colesterol (mg/dl)	51,9 ± 15,3
LDL colesterol (mg/dl)	130,5 ± 35,8
Triglicéridos (mg/dl)	139,0 ± 91,4
GOT (UI/l)	21,2 ± 11,0
GPT (UI/l)	32,1 ± 24,7
GGT (UI/l)	37,8 ± 39,2
Parámetros Estudio de sueño	
IAH	23,0 ± 22,7
ID	23,7 ± 25,0
SaO₂ mínima (%)	77,5 ± 11,6
CT₉₀ (%)	11,2 ± 19,6

Tabla 42: Características clínicas, bioquímicas y parámetros de los estudios de sueño en los 1.744 pacientes.
 IMC: índice de masa corporal ICC: índice cintura/cadera. GOT: Transaminasa glutámico oxalacética GPT: Transaminasa glutámico pirúvica GGT: gamma-glutamiltanspeptidasa. IAH: índice apneas/hipopneas. ID: índice desaturación. SaO₂ mínima: valor más bajo de la SaO₂ obtenido durante todo el registro. CT₉₀: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro

De los 1.744 pacientes, 483 (27,7%) tenían unos niveles de GGT ≥ 40 UI/l y 1.261 (72,3%) cifras inferiores a 40 UI/l. Comparando los pacientes con niveles más altos de GGT con

aquellos con GGT < 40 UI/l, hemos encontrado que los primeros eran más jóvenes, más obesos, con un patrón de distribución de la grasa corporal más central, consumían más gramos de alcohol por día y presentaban un perfil bioquímico más desfavorable. Además, tenían un mayor número de eventos respiratorios y una alteraciones oximétricas más intensas durante el sueño (Tabla 43).

	GGT < 40 UI/ l	GGT ≥ 40 UI/ l	p
Edad (años)	52,2± 11,8	49,6 ± 10,1	0,000
IMC (kg/m²)	31,5 ± 5,7	32,2 ± 5,6	0,02
Cuello (cm)	41,2 ± 3,8	42,9 ± 3,4	0,000
Cintura (cm)	105,6 ± 13,3	109,7± 13,5	0,000
ICC	0,95 ± 0,08	0,98 ± 0,08	0,000
Gramos alcohol / día	22,4 ± 33,1	42,7 ± 48,4	0,000
Escala de Epworth	9,7 ± 4,5	9,3 ± 4,4	NS
Características bioquímicas			
Glucemia (mg/dl)	102,5 ± 27,5	111,0 ± 44,2	0,000
Colesterol (mg/dl)	212,0 ± 39,9	230,0 ± 79,7	0,000
HDL colesterol (mg/dl)	52,1± 15,2	51,4 ± 15,5	NS
LDL colesterol (mg/dl)	128,7 ± 33,8	135,0 ± 40,1	NS
Triglicéridos (mg/dl)	126,6 ± 69,8	171,5 ± 127,7	0,000
GOT (UI/l)	20,8 ± 9,8	22,2 ± 13,6	0,04
GPT (UI/l)	26,2 ± 16,3	47,4 ± 34,6	0,000
GGT (UI/l)	22,7 ± 7,7	77,2 ± 57,1	0,000
Parámetros Estudio de sueño			
IAH	21,7 ± 21,6	26,4 ± 24,7	0,000
ID	22,3 ± 23,9	27,2 ± 27,5	0,001
CT₉₀ (%)	10,5 ± 19,0	12,9 ± 20,9	0,04

Tabla 43: Diferencias entre los pacientes con GGT < 40 UI/l y con GGT ≥ 40 UI/l. IMC: índice de masa corporal ICC: índice cintura/cadera. GOT: Transaminasa glutámico oxalacética GPT: Transaminasa glutámico pirúvica GGT: gamma-glutamiltanspeptidasa. IAH: índice apneas/hipopneas. ID: índice desaturación. CT₉₀: Porcentaje del tiempo de registro con una SaO₂ <90% obtenido del análisis automático de la oximetría a lo largo de todo el registro. NS: no significativo

También hemos encontrado diferencias entre ambos grupos en la distribución por géneros, en los antecedentes de enfermedades previas y en el porcentaje de pacientes con un número elevado de eventos respiratorios en los estudios de sueño, tomando dos niveles de corte (IAH \geq 5 e IAH \geq 30), como se muestra en la tabla 44.

	GGT < 40 UI/l	GGT \geq 40 UI/l	p
Hombres (%)	74,3	87,6	0,000
Mujeres (%)	25,7	12,4	
HTA (%)	41,2	40,7	NS
Dislipemia (%)	36,6	46,9	0,000
Diabetes (%)	11,3	14,3	0,054
SAHS (IAH \geq 5) (%)	75,4	79,1	0,05
SAHS grave (IAH \geq 30) (%)	27	35,1	0,001

Tabla 44: Diferencias entre los pacientes con GGT < 40 UI/l y con GGT \geq 40 UI/l
HTA: hipertensión arterial. SAHS: síndrome de apneas/hipopneas. NS: no significativo.

En el Test de correlación bivariada de Pearson, hemos encontrado que los niveles de GGT se correlacionan de forma significativa con el IAH ($p=0,000$; $R=0,1$), el ID ($p=0,000$; $R=0,09$) y el CT_{90} ($p=0,04$; $R=0,05$).

En el test de regresión logística binaria, las únicas variables que han resultado predictoras de la existencia de niveles de $GGT \geq 40$ UI/l han sido, sobre todo y de forma muy marcada con una OR muy elevada, el ICC ($p=0,006$; OR = 21,5), además de los niveles de la glucemia ($p=0,008$; OR = 1,006), del colesterol total ($p=0,003$; OR = 1,005), de los triglicéridos ($p=0,000$; OR = 1,004), así como los gramos de alcohol consumido por día ($p=0,000$; OR = 1,011). Por el contrario, ninguna de las variables poligráficas incluidas en la ecuación ha mostrado capacidad predictiva (IAH: $p=0,63$; ID: $p=0,22$; CT_{90} : $p=0,46$). El IMC tampoco ha mostrado ser un factor de riesgo independiente para tener una $GGT \geq 40$ UI/l ($p = 0,098$), mientras que la edad disminuye las probabilidades de tener una GGT elevada ($p=0,000$; OR = 0,96).

De los 1.744 pacientes estudiados, 179 consumían ≥ 80 gr de alcohol /día, con un consumo promedio = $122 \pm 53,7$ gr/día. Si se analiza la serie excluyendo a estos 179 pacientes, se mantienen todos los resultados expuestos anteriormente, excepto que el porcentaje de pacientes con un IAH ≥ 5 es similar entre aquellos con $GGT \geq 40$ UI/l (76,7%) y con $GGT < 40$ UI/l (74,5%).



<-Discusión->

DISCUSIÓN

PUNTO 1.- GRUPOS DE EDAD

El Síndrome de apneas-hipopneas del sueño supone un problema de salud pública por su elevada prevalencia en la población general, el deterioro de la calidad de vida de los pacientes que lo padecen, el aumento en las tasas de accidentes de tráfico y laborales, por estar considerado un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares relevantes, con un aumento en la mortalidad cardiovascular.

A todo ello se suma el hecho de que la prevalencia del SAHS se incrementa con la edad, por lo que se estima que el número de pacientes con esta patología aumentará en el futuro, debido al envejecimiento de la población y al incremento en la esperanza de vida de la población de nuestro medio¹.

La edad es uno de los factores más importantes a considerar en el desarrollo del SAHS, y en este sentido, en este estudio hemos incluido un total de 2.248 pacientes con una edad media de $51 \pm 11,6$ años, con un claro predominio (73,4%) de los pacientes en el grupo de mediana edad y una proporción similar de pacientes en los grupos de pacientes más jóvenes (9,9%) y de edad más avanzada (9,6%). Estos datos pueden diferir de otros aportados en la literatura, ya que hay estudios epidemiológicos que parecen reflejar una relación lineal entre la edad y la prevalencia del SAHS, de tal forma que los trastornos respiratorios del sueño aumentan con la edad, siendo el SAHS muy prevalente en la población anciana. En un estudio poblacional realizado en España con sujetos de entre 30 y 70 años, la prevalencia de SAHS se incrementaba con la edad⁴, siendo tres veces superior en los pacientes ancianos respecto a los pacientes de mediana edad. En otro estudio multicéntrico llevado a cabo en nuestro medio, incluyendo más de 50.000 estudios de sueño, se encontró que casi el 25% de los pacientes derivados a las Unidades de Sueño por sospecha de SAHS tenían más de 65 años⁹⁸. Sin embargo, también hay otros autores que han descrito resultados diferentes a estos, como Bixler *et al*⁶², quienes proponen que la relación entre la prevalencia del SAHS y la edad es una función cuadrática, que se incrementa desde el 1% en la población joven hasta el 5% en el grupo de mediana edad, para descender a menos del 2% en los ancianos, estando estos datos más acordes a lo que hemos encontrado en nuestra serie. Pero estas diferencias pueden deberse también a otros factores, como al hecho de que los resultados obtenidos en el contexto de estudios poblacionales epidemiológicos suelen ser muy diferentes de los obtenidos en el ámbito asistencial, donde es el paciente quien demanda atención médica por una serie

de síntomas y, en este sentido, en los ancianos con SAHS puede darse una clara situación de infradiagnóstico, que puede deberse a varios motivos. En primer lugar, las comorbilidades que suelen presentar los pacientes con SAHS, como la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica o los accidentes cerebrovasculares, son mucho más frecuentes en los ancianos que en la población más joven, en la que la presencia de estas enfermedades cardiovasculares puede ayudar a sospechar la existencia de un SAHS, por lo que la capacidad predictiva de las mismas es menor en los ancianos. Además, en los pacientes de edad más avanzada, algunos de los síntomas más relevantes del SAHS, como la somnolencia excesiva, el cansancio diurno o la afectación neurocognitiva se suelen atribuir con frecuencia al propio proceso del envejecimiento^{37,69}. Por otro lado, los parámetros antropométricos, como el índice de masa corporal, el perímetro del cuello o el perímetro de la cintura, parecen tener un valor predictivo más limitado en los ancianos que en los pacientes de menor edad^{150,151}. A estos factores se suman una serie de dificultades añadidas en el proceso de diagnóstico del SAHS en la población anciana, como la poca disponibilidad de herramientas clínicas o diagnósticas validadas específicamente en esta franja de edad, tal como sucede con la escala de somnolencia de Epworth, cuya aplicación no está validada para su uso en edades avanzadas. Todo esto puede contribuir a que los ancianos sean derivados a las Unidades de Sueño en una proporción menor de lo que debiera, por no sospecharse la existencia de un SAHS, tanto por parte de los pacientes y sus familiares, que no atribuyen dichos síntomas a la existencia de una enfermedad, sino a su edad avanzada, como por parte de muchos profesionales sanitarios.

En relación con la metodología empleada en nuestro estudio, hay algunas consideraciones que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, se trata de un estudio observacional transversal retrospectivo, pero el carácter retrospectivo no supone en este caso una limitación porque el cuestionario que hemos empleado en el estudio es el mismo que habríamos usado si el diseño hubiera sido prospectivo, ya que es muy completo, está plenamente vigente y recoge todos los antecedentes personales, datos antropométricos y síntomas nocturnos y diurnos relevantes en relación con el SAHS. Teniendo en cuenta que hemos incluido una población muy amplia de pacientes de ambos sexos (n = 2.248) derivados a la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño por sospecha de SAHS, para poder incluir una muestra tan grande como la aportada en este estudio hubieran hecho falta varios años continuos de actividad asistencial, por lo que el planteamiento del proyecto como un estudio prospectivo hubiera resultado inviable para los fines por los cuales el presente estudio se ha llevado a cabo.

En segundo lugar, en el apartado de Antecedentes Personales, los datos sobre enfermedades de base o previas se ha recogido según la información aportada por los propios pacientes, sin confirmación específica de cada entidad referida, o por los datos del paciente que constaban en las bases de datos de las que dispone el hospital. Pero esta limitación es inherente a

estudios clínicos de muestras tan amplias y, en general, la patología que se ha recogido en este estudio (metabólica y cardiovascular fundamentalmente) es la que se controla mejor en el ámbito de la Atención Primaria, por lo que es esperable que el grado de infradiagnóstico sea escaso.

En tercer lugar, respecto a los estudios de sueño, hemos empleado polisomnografía convencional y poligrafía respiratoria nocturnas conjuntamente, ya que en la práctica son los métodos empleados en las Unidades de Sueño y la fiabilidad de la poligrafía validada es absoluta hoy en día en el estudio y diagnóstico del SAHS. Por ello, los IAH obtenidos con ambos métodos se usan indistintamente, y no sólo valen para separar dicotómicamente la muestra en "SAHS: si / no", sino que incluso se pueden usar los parámetros obtenidos con ambos tipos de estudio uniéndolos en un mismo un test de correlación. Respecto al análisis de los estudios de sueño (polisomnografía /poligrafía) se ha llevado a cabo con criterios que están vigentes actualmente, salvo que el criterio de "desaturación: disminución de la SaO₂ ≥ 4%" se ha modificado, y actualmente se define como "disminución ≥ 3%", pero no parece que este cambio sea tan importante como para que los resultados que hemos obtenido hubieran sido diferentes. Además, en los tests estadísticos empleados, el ID siempre ha ido en concordancia con el valor del CT₉₀, parámetro oximétrico independiente, que no depende de este criterio.

Respecto a la distribución por géneros dentro de cada grupo de edad, hemos obtenido un predominio muy superior de los hombres en los 3 grupos, con un número total de 1.744 (77,6%) hombres y 504 (22,4%) mujeres incluidos en nuestro estudio. Esta proporción es similar a las descritas en otros estudios poblacionales en los que se establece un ratio de 2 -3 / 1 entre hombres y mujeres derivados a las Unidades de Sueño por sospecha de SAHS¹⁵². En nuestra serie, el porcentaje de mujeres se va haciendo más elevado a medida que lo hace la edad del grupo, aunque no llega a igualarse con el porcentaje de los hombres, como ya hemos expuesto. Este mayor número de mujeres en el grupo de pacientes de edad más avanzada tiene que ver con el estado postmenopaúsico, que es un factor muy importante en el aumento de la prevalencia del SAHS en las mujeres⁵³. Muchos estudios han descrito el papel de la menopausia como factor de riesgo para el desarrollo de SAHS, si bien en algunos casos, al tratarse de un proceso consustancial al envejecimiento, no se ha tenido en cuenta el factor confundente de la edad¹⁵²⁻¹⁵⁷. Sí lo han considerado los autores de un estudio prospectivo reciente¹⁵⁸, llevado a cabo con mujeres de mediana edad, con un periodo largo de observación, que han descrito que la menopausia es un factor de riesgo para el desarrollo de los trastornos respiratorios del sueño, independientemente de la edad y de los parámetros antropométricos. Este estudio concluye que, aunque el IMC, la circunferencia de la cintura y la circunferencia del cuello se asocian con más eventos respiratorios durante el sueño, no hay evidencias de que

los cambios corporales inducidos por la menopausia sean el único mecanismo a través del cual la menopausia favorezca el desarrollo de SAHS. Los niveles de hormonas sexuales pueden también estar implicados, ya que el envejecimiento ovárico induce unos menores niveles de estrógenos y progesterona, y hay estudios que relacionan estos niveles bajos con una afectación del patrón respiratorio durante el sueño^{159,160}, ya que la progesterona incrementa el impulso ventilatorio y la acción de los músculos dilatadores de la vía aérea superior, dando lugar a un factor protector en las mujeres premenopáusicas^{161,162}. De todas formas, debe haber más factores relacionados con la transición menopáusica implicados en el desarrollo de los trastornos respiratorios del sueño, ya que el aporte de hormonas exógenas no ha demostrado tener un efecto beneficioso en este sentido¹⁶³. Otra consideración a tener en cuenta en la menor proporción de mujeres incluidas en este estudio tiene que ver con que en las mujeres también suele haber una situación de infradiagnóstico, como se ha comentado anteriormente en el caso de la población anciana. En las pacientes con SAHS, éste puede manifestarse con síntomas más inespecíficos, como ansiedad o estado depresivo, presentando un perfil clínico que puede ser diferente al de los hombres, y con frecuencia estos síntomas más inespecíficos son atribuidos a los cambios emocionales que suceden con frecuencia en las mujeres tras la menopausia, dando lugar a errores o retrasos en el diagnóstico correcto²⁵. Además, se da el caso de que la somnolencia diurna excesiva interfiere menos en la vida diaria de las mujeres, debido al estilo de vida y a factores socioculturales, dado que todavía hoy en día suelen desempeñar con menos frecuencia trabajos en los que la somnolencia pueda suponer un factor de riesgo⁵⁴.

En relación con otros aspectos de la serie general, como los parámetros antropométricos, destaca la importancia que tiene la caracterización del tipo de depósito graso central, ya que el localizado predominantemente a nivel visceral (obesidad central) se asocia con efectos de salud más severos comparado con la obesidad de distribución periférica¹²¹, con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades sistémicas vasculares y metabólicas. Muchos de los pacientes con SAHS tienen sobrepeso o son obesos, siendo el exceso de grasa visceral uno de los principales factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad¹⁶⁴. En este sentido, entre los tres grupos de edad no hemos encontrado diferencias en el valor del IMC (parámetro habitualmente usado de forma única para valorar el estado ponderal de los pacientes), a diferencia de lo que sucede con la circunferencia de la cintura y el índice cintura/cadera, que sí han ido aumentando de forma significativa a medida que lo ha hecho la edad. Es decir, el grado de obesidad considerado de forma general con el IMC no es diferente en los tres grupos de edad, pero sí cambia el patrón de localización de la grasa corporal, que se hace más centralizado a medida que aumenta la edad. Esto está en consonancia con los resultados de estudios transversales publicados en los últimos años, en los que se describe que hay un

incremento de la circunferencia de la cintura paralelo al aumento de la edad¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

Desde la publicación de los resultados de los primeros estudios epidemiológicos llevados a cabo para conocer las repercusiones cardiovasculares del SAHS (estudio de cohortes de Wisconsin¹⁴ y el Sleep Heart Health Study¹²), se ha ido acrecentando la evidencia de que el SAHS se asocia a enfermedades cardiovasculares muy relevantes. Muchos estudios han mostrado que el SAHS se asocia con un riesgo incrementado de hipertensión, enfermedad cerebrovascular, diabetes tipo 2 y otras enfermedades cardiovasculares¹⁶⁸⁻¹⁷¹, como la cardiopatía isquémica, o los trastornos de ritmo cardíaco, conllevando finalmente a un aumento en la mortalidad de causa cardiovascular. En nuestra serie hemos encontrado una presencia mayor de HTA, cardiopatía isquémica, ictus y diabetes entre los pacientes ancianos, lo cual es interesante porque, en lo que se refiere a la edad, lo descrito hasta ahora sobre la morbimortalidad cardiovascular del SAHS se basa en estudios llevados a cabo en hombres de mediana edad^{16,79,172} existiendo más desconocimiento y controversia sobre este aspecto concreto en la población anciana. Algunos estudios han encontrado una mayor morbilidad cardiovascular y una mortalidad más elevada en los ancianos con SAHS, debidas a un incremento en la presión arterial nocturna⁷³, enfermedad cardiovascular^{74,75} o presencia de arritmias¹⁷³. También un estudio realizado exclusivamente en ancianos ha encontrado que la presencia de un IAH >15 se asoció, tras ajustarlo para diferentes variables de confusión, con un incremento en las cifras tensionales nocturnas, tanto sistólicas como diastólicas⁷³. Pero, en sentido contrario, otros autores no han obtenido un exceso de mortalidad en los ancianos con SAHS, al contrario que lo que sucede en pacientes más jóvenes^{15,174}. En un subgrupo de individuos mayores de 70 años de ambos sexos pertenecientes a la cohorte del Sleep Heart Health Study, los autores no encontraron un exceso de mortalidad en función de la severidad de los trastornos respiratorios del sueño. La explicación que aportaron para estos resultados paradójicos entre los pacientes jóvenes y los ancianos fue que en los ancianos la hipoxia intermitente crónica podría dar lugar al desarrollo de una neovascularización colateral¹⁴³, si bien este mecanismo compensatorio no está aclarado en el caso concreto de la circulación cerebral. De acuerdo con esta “hipótesis protectora” en los ancianos, Martínez *et al*⁸⁴ encontraron también que el SAHS severo no se asoció con un incremento de la mortalidad por cardiopatía isquémica en los ancianos, resultados similares al análisis de la mencionada cohorte de ancianos del Sleep Heart Health Study en la que la incidencia de eventos coronarios no aumentaba en el subgrupo de ancianos con SAHS, al contrario de lo que sucedía en los hombres menores de 70 años⁷⁴. Muñoz *et al*⁷², siguieron durante 6 años a 394 individuos ancianos (70 a 100 años), constatando que la presencia de un IAH \geq 30 suponía un factor de riesgo ajustado 2'5 veces mayor de sufrir un ictus, independientemente de otros factores de confusión. Pero aunque estos resultados parecen ser sólidos, hay que tener en

cuenta que la relación entre SAHS y edad es sumamente compleja, habiéndose descrito que el género puede interactuar como un tercer factor añadido para incrementar el riesgo del SAHS, como se demuestra de la observación de que esta enfermedad es más frecuente en los hombres y, sobre todo, en hombres ancianos^{5,37}.

Este efecto del género, además, puede actuar junto a un cuarto cofactor, como es la distribución de la grasa corporal^{175,176} ya que en los hombres la grasa se acumula habitualmente en la parte superior del cuerpo (patrón central), mientras que en las mujeres se acumula a nivel subcutáneo, particularmente en las caderas (patrón periférico)⁵². En el patrón de depósito central, la grasa también se localiza en las regiones faríngeas superiores, lo que puede dar lugar a un estrechamiento de la vía aérea superior, predisponiendo a los hombres con mayor grasa troncular a desarrollar un SAHS más severo. Es decir, que la edad, el sexo, el patrón del depósito graso corporal y el SAHS forman una estructura muy compleja donde cada uno de estos factores potencia la acción deletérea de los demás, para favorecer el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Aunque esta estructura de varios factores unidos, y potenciándose entre sí, parece estar clara, se plantea la controversia sobre si el SAHS de forma aislada es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, o necesita estar formando parte de esta estructura patológica, y más bien actúa como un marcador que refleja la elevada comorbilidad que suelen padecer estos pacientes¹⁴¹. Los resultados de diferentes estudios son muchas veces contradictorios, como sucede con el de Papanas *et al.*¹⁷⁷, quienes describieron que la fuerte asociación entre la presencia de SAHS y síndrome metabólico dejaba de ser significativa cuando se tenía en cuenta el IMC como factor de confusión, mientras que Coughlin *et al.*¹⁷⁸ describieron que el SAHS estaba asociado con un riesgo incrementado de desarrollar síndrome metabólico, independientemente de la edad y del IMC. En esta misma línea, un reciente metaanálisis¹⁷⁹ ha analizado la relación entre el SAHS y el síndrome metabólico, estudiando 15 estudios transversales y 5 estudios de casos y controles, encontrando una relación significativa e independiente entre el SAHS y el síndrome metabólico. Aunque había diferencias sustanciales entre los estudios (como el criterio diagnóstico de SAHS y la definición de síndrome metabólico), los análisis confirmaron la robusta relación, aunque la causalidad entre estas dos entidades no se ha demostrado aún, quedando como resumen el concepto de que el SAHS y el síndrome metabólico son factores de riesgo cardiovascular importantes que parecen actuar sinérgicamente.

En relación a los síntomas que motivaron la consulta en la Unidad de Sueño, no encontramos diferencias significativas en los 3 grupos de edad, siendo lo más frecuente que los pacientes consultaran por la coexistencia de más de un síntoma sugestivo de SAHS. Hay que tener en cuenta que en nuestra serie también hemos incluido mujeres, y aún así no hemos encontrado

diferencias en cuanto al motivo de consulta en la Unidad de Sueño, a pesar de que, como ya se ha comentado, el SAHS en las mujeres puede presentar una expresión clínica diferente de los hombres. Tampoco hemos encontrado diferencias entre los diferentes grupos de edad respecto a la sintomatología nocturna o diurna más relevante recogida en el cuestionario (ronquidos, apneas observadas durante el sueño o somnolencia diurna excesiva). Martínez *et al*¹⁷⁴ sugirieron que los parámetros clínicos podrían tener un valor predictivo para distinguir a aquellos pacientes enviados a una consulta de sueño que tendrán un IAH ≥ 30 en el estudio de sueño, lo que podría ser útil en la toma de decisiones terapéuticas tempranas hasta la realización del estudio de sueño que confirmara el diagnóstico, o al menos para priorizar a los pacientes en la realización de dicho estudio. Si bien la aproximación diagnóstica al SAHS basada en la sintomatología es muy equívoca, en el caso de que se hicieran intentos de obtener algún avance en este sentido, según nuestros resultados esto podría ser aplicable a los pacientes de todos los grupos etarios, incluyendo los pacientes más jóvenes y los ancianos. En cuanto a otros síntomas asociados al SAHS, hemos observado que el insomnio y la nicturia son más frecuentes en el grupo de los pacientes ancianos, mientras que la cefalea y el cansancio por la mañana se presentan más frecuentemente en los pacientes más jóvenes. Se dan dos circunstancias que pueden dar lugar a la mayor frecuencia de nicturia en los ancianos, siendo una de ellas la edad *per sé*, que ya es un factor de riesgo por causas relacionadas con el envejecimiento del sistema urológico, y la otra podrían ser los mecanismos por los que en el SAHS, mediante la liberación incrementada del péptido atrial natriurético, la actividad renina-angiotensina-aldosterona alterada y los niveles elevados de endotelina darían lugar a la poliuria nocturna¹⁸⁰. Respecto al insomnio, con la edad van apareciendo cambios en las características del sueño, que se presentan incluso en ancianos sanos¹⁸¹, cambios que se han estudiado, por ejemplo, mediante la medida de la temperatura corporal. Comparados con los jóvenes, los ancianos presentan diferencias en la consolidación del sueño caracterizadas por horarios más tempranos de acostarse y levantarse, mostrando un avance de fase del ritmo de la temperatura corporal. Con el aumento de la edad hay una tendencia para la matutinidad y un empeoramiento de la calidad del sueño^{182,183}. En un estudio en el que analizaban los patrones de sueño en los ancianos¹⁸⁴, se ha observado que el empeoramiento subjetivo de la calidad del sueño empezaba a partir de los 55 años, y que el cronotipo cambia progresivamente con el incremento de la edad, llegando a ser mucho más acentuado a partir de los 65 años. La disminución de la calidad de sueño que suele presentarse en los ancianos parece ser consecuencia de la alteración tanto del proceso circadiano como de los procesos homeostáticos responsables de la regulación sueño/vigilia¹⁸⁵. Más del 50% de los adultos mayores de 65 años tienen al menos un síntoma por mala calidad de sueño, siendo el más prevalente la incapacidad para permanecer dormido toda la noche y la tendencia a la matutinidad¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Se postula que las redes neurales, genéticas y de neurotransmisión

implicadas en la regulación del sueño y de los ritmos circadianos interactúan entre sí de forma diferente según la edad, y de esa interacción emerge la sincronización del sueño y el perfil de duración normalmente observado en los ancianos. Típicamente, los ancianos presentan un perfil de sueño caracterizado por el descenso del tiempo de sueño, un sueño menos consolidado, incrementos en el número y duración de los despertares nocturnos y cambios significativos en la amplitud de los ritmos circadianos¹⁸⁷, todo lo cual aparece con el paso de los años y no indica necesariamente un estado patológico.

Si bien, por todo lo expuesto anteriormente, cabría esperar que los ancianos durmieran menos horas, en nuestra serie hemos obtenido un resultado que va en sentido contrario, ya que nuestros pacientes de edad más avanzada son los que dormían más horas por noche (con una diferencia estadísticamente significativa al compararlos con los de mediana edad y con el de los jóvenes), seguidos por el grupo de pacientes más jóvenes, siendo los de mediana edad los que menos horas de sueño nocturno referían dormir. En esta discrepancia puede influir el hecho de que los ancianos no trabajan y llevan un estilo de vida diferente a los otros grupos de edad, con mayor libertad de horarios, lo que les permitiría dormir más horas para compensar la peor calidad del sueño. Es decir, que la agenda de sueño de los pacientes más jóvenes y de edad media, más escasa en horas disponibles para dormir por motivos laborales, hace que los ancianos sean los que terminan teniendo un número más elevado de horas para dormir en comparación con los otros dos grupos. Esto explicaría también que puntúen más bajo en la escala de somnolencia de Epworth, si bien esta escala, como ya se ha expuesto, no está validada específicamente para esta franja de edad.

Respecto a los resultados obtenidos en la determinación bioquímica de sangre periférica en los 3 grupos de edad, hemos encontrado que los niveles de glucemia aumentan a medida que lo hace la edad, siendo los pacientes de edad más avanzada los que tienen un peor perfil glucémico. De forma similar a nuestros resultados, en el estudio llevado a cabo por Mahmood *et al*¹⁸⁹ analizaron esta relación en una población de diferentes edades y observaron que las posibilidades de diabetes tipo 2 en los pacientes de mediana edad con SAHS era 2,8 veces superior que en los pacientes jóvenes, y que los pacientes más ancianos tenían más riesgo de sufrir diabetes tipo 2, independientemente de la gravedad del SAHS. Existen múltiples estudios que demuestran que los pacientes con SAHS pueden tener alteraciones en el perfil glucídico, y se ha encontrado una asociación independiente entre esta enfermedad y la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa o una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2³⁴. Cuando además del SAHS se unen la obesidad, el género masculino y la edad avanzada, está demostrado que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2¹⁹⁰. Entre los posibles mecanismos de la relación entre el SAHS y la resistencia a la insulina, destacan la hipoxia intermitente, la hiperactividad simpática

concomitante a los eventos respiratorios y la fragmentación del sueño³⁵, aunque hay que tener en cuenta el papel adicional que juegan ciertos factores confundentes, sobre todo la obesidad, capaz de influir también en el metabolismo de la glucosa en los pacientes con SAHS³⁶.

Los resultados obtenidos en nuestra serie muestran que los pacientes de edad media son los que tienen un peor perfil lipídico, con valores más elevados de colesterol total y LDL-colesterol, lo cual es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se ha postulado que la dislipemia se relaciona linealmente con el SAHS, pero la relación real debe ser mucho más compleja y, de hecho, Shahar *et al*¹⁹¹ en un estudio sobre la relación dosis-efecto entre el riesgo de enfermedad cardiovascular y la severidad del SAHS, apuntaron la posibilidad de una relación no lineal entre el trastorno en la homeostasis de los lípidos y el desarrollo de SAHS, al igual que posteriormente, en un estudio reciente, Guan *et al*¹⁹² han descrito una relación no lineal (multietapa) entre la severidad del SAHS y el riesgo de dislipemia, mostrando que el riesgo de trastornos de los lípidos no se incrementa linealmente con la intensificación del SAHS. En la literatura hay datos diferentes sobre este punto, ya que se ha descrito que el colesterol total alcanza niveles máximos en la sexta década de la vida para luego decaer lentamente en la edad avanzada¹⁹³ pero también que en los ancianos se produce una disminución gradual del aclaramiento fraccional del LDL, con una capacidad menor de eliminar el colesterol a través de la conversión a ácidos biliares. Una hipótesis interesante apunta a que cambios críticos en el metabolismo del colesterol y de las lipoproteínas dependen del descenso progresivo de la secreción de la hormona del crecimiento, una característica típica de la edad. Otros estudios analizan la relación entre el SAHS y la dislipemia específicamente en la población anciana, con resultados dispares. Así, Roche *et al*¹⁹⁴ en una amplia cohorte de ancianos, vieron que había una asociación entre los eventos respiratorios del sueño y los niveles séricos de lípidos, y que existía una asociación significativa entre el SAHS severo y los niveles séricos más bajos de HDL-colesterol, tras ajustar por diferentes variables confusoras. Sin embargo, en otro estudio¹⁹⁵ el SAHS se asoció con mayores niveles de obesidad (cuantificada con el IMC) pero no con los niveles de lípidos en sangre. De todas formas, estos resultados no se pueden comparar estrictamente con los de nuestro estudio, ya que en ambos estudios se incluyeron sujetos exclusivamente de edades avanzadas.

Al analizar las correlaciones que establece el IMC con el resto de los parámetros antropométricos, los parámetros de los estudio de sueño y del perfil bioquímico en los tres grupos de edad, hemos encontrado en todos los casos una correlación significativa entre el IMC y la circunferencia del cuello y de la cintura. En los jóvenes y los pacientes de edad media,

también hay una correlación entre el IMC y el ICC, pero no así en los ancianos. Si bien hemos apuntado antes que en nuestros pacientes el patrón de la grasa corporal se hace más centralizado a medida que aumenta la edad, una explicación posible es que hay más mujeres en el grupo de los ancianos, y en ellas la distribución de la grasa corporal por lo general adopta un patrón más periférico.

También hemos encontrado en todos los grupos de edad una correlación significativa entre el IMC y los parámetros de los estudios de sueño más importantes (IAH, ID y CT₉₀), lo cual va en concordancia con el papel que tiene la obesidad como factor de riesgo de SAHS. Estos resultados van de acuerdo con los publicados en pacientes de edad media, en los que las medidas de obesidad y distribución grasa, como el IMC, la circunferencia del cuello y la circunferencia de la cintura, muestran una correlación significativa y potente con el IAH y la hipoxemia nocturna¹⁹⁶. En cuanto a cómo se correlaciona el IMC con los parámetros bioquímicos, hemos encontrado resultados diferentes en los tres grupos de edad. En el grupo de los jóvenes sólo hubo una correlación significativa y de signo inverso entre el IMC y el HDL-colesterol, mientras que en el grupo de mediana edad el IMC se correlacionó de forma directa con más parámetros bioquímicos (la glucemia y los triglicéridos, y de forma inversa con los niveles de HDL-colesterol), por lo que el incremento del IMC da lugar por tanto en este grupo a un perfil glucídico y lipídico más desfavorable. Por el contrario, en el grupo de los ancianos, no hemos encontrado que el IMC se correlacione con los parámetros bioquímicos, lo cual puede ir en consonancia con lo expuesto más arriba sobre que los parámetros antropométricos, como el IMC, parecen tener un valor predictivo más limitado en los ancianos que en los pacientes con SAHS más jóvenes. En los últimos años diversos artículos han estudiado las relaciones del IMC con otros parámetros antropométricos y bioquímicos y con la mortalidad¹⁹⁷⁻²⁰¹ y mientras todas las evidencias apuntan a que la obesidad se asocia con un riesgo incrementado de mortalidad en los adultos jóvenes y de mediana edad^{202,203}, los estudios en ancianos han mostrado resultados contradictorios. Algunos muestran unas mayores tasas de mortalidad para los ancianos obesos²⁰²⁻²⁰⁵, mientras que otros no han encontrado esa asociación²⁰⁶⁻²⁰⁸ o incluso evidencian una relación inversa, relacionando los valores más altos de IMC con una mortalidad reducida^{197,198,208-214}, llegándose a acuñar el término “paradoja de la obesidad”²¹⁵. Hallazgos recientes sugieren que el impacto de la obesidad en la mortalidad en personas ancianas es edad-dependiente, siendo menos desfavorable a partir de los 80 años. Esta mortalidad disminuida entre los obesos más ancianos puede reflejar un efecto de supervivencia selectiva^{216,217}, por la que las personas que son más propensas a los efectos de salud adversos de la obesidad debido al efecto de factores genéticos o ambientales sufren de mayor mortalidad en la edad media, por lo que sobreviviría una población anciana con sobrepeso más resistente²⁰⁹. Otra posible explicación es un efecto techo, con un aumento de la mortalidad

absoluta a largo plazo, hasta llegar un momento en el que disminuye independientemente de los niveles de cualquier riesgo relacionado con la salud^{209,218}.

Al analizar las correlaciones de otra variable antropométrica, el índice cintura/cadera, con el resto de los parámetros antropométricos, de los estudio de sueño y del perfil bioquímico en los tres grupos, los resultados han sido similares a los obtenidos al analizar el IMC, si bien hemos encontrado muchas más correlaciones entre el ICC y las variables bioquímicas que las obtenidas con el IMC. En el grupo de los pacientes más jóvenes, el ICC se correlaciona significativamente con el colesterol total, con el LDL-colesterol, con los triglicéridos y con la GGT, y de forma inversa con el HDL-colesterol. En el grupo de los ancianos también había importantes diferencias, ya que mientras no encontramos correlaciones entre el IMC y los parámetros bioquímicos, el ICC se correlaciona con la glucemia, el colesterol total, los triglicéridos y, en sentido inverso, con el HDL-colesterol. Es decir, parece que el ICC es un parámetro más fiable y más útil para valorar las consecuencias metabólicas del SAHS que el IMC, y que la medida de la obesidad central (mediante un parámetros sencillo de obtener en la práctica, como el ICC) aporta mucha más información que la medida de la obesidad general (valorada habitualmente con el IMC). En la literatura se observan resultados similares a los nuestros, como el estudio de Lovin *et al*²¹⁹, quienes describen que la severidad del SAHS expresada por el IAH muestra una mayor correlación con la circunferencia abdominal que con la obesidad general valorada mediante el IMC. En este mismo sentido, Martínez-Rivera *et al*²²⁰ correlacionaron el SAHS con diferentes indicadores antropométricos, y mientras el IMC no se asoció a la gravedad del SAHS, sí lo hizo el ICC, del mismo modo que lo descrito por otros autores²²¹.

Respecto a los dos parámetros más relevantes de los estudios de sueño, el IAH y el ID, se correlacionan de forma significativa con todos los parámetros antropométricos en los tres grupos etarios, lo que viene a consolidar el papel de la antropometría en la aparición del SAHS, ya discutido anteriormente. En cuanto a las correlaciones del IAH y del ID con los parámetros bioquímicos, en el grupo de los pacientes de mediana edad encontramos correlaciones significativas del IAH con la glucemia, con los triglicéridos, y de forma inversa con el HDL-colesterol, existiendo las mismas correlaciones para el ID en este grupo etario. En el grupo de pacientes más jóvenes, el IAH no se correlaciona con ningún parámetro bioquímico, a diferencia del ID, que se correlaciona con los triglicéridos y la GGT. La relación del ID con la GGT en los jóvenes podría ser consecuencia de las alteraciones oximétricas de los estudios de sueño, ya que la GGT es un marcador de estrés oxidativo sistémico y está considerada actualmente un marcador biológico de riesgo metabólico y cardiovascular, por lo que sería interesante incluir el ID junto al IAH para clasificar la severidad y las consecuencias sistémicas

del SAHS.

A diferencia de lo que sucede en los pacientes de edad media, en el grupo de los ancianos no hemos encontrado ninguna correlación entre ellos, lo que puede estar en relación con el hecho de que en este grupo la severidad del SAHS no se refleja en un peor perfil metabólico. En relación con esto, recientemente se ha publicado un estudio⁷⁷ cuyo objetivo era aclarar los mecanismos de protección ante la isquemia que parecen desarrollar los ancianos con SAHS, mediante un estudio en ratas, comparando los efectos de la hipoxia intermitente en la presión arterial media en animales jóvenes y ancianos. En las ratas jóvenes, la hipoxia intermitente crónica aumentó las respuestas sensitivas de los cuerpos carotídeos a la hipoxia, disminuyó la ventilación hipóxica y aumentó la actividad simpática (niveles de catecolaminas plasmáticas y tasa de síntesis y contenido de la arteria renal), con un mayor estado oxidativo, mientras que en los animales ancianos, la hipoxia intermitente crónica afectó mínimamente a las respuestas de los cuerpos carotídeos y la ventilación, con un estado redox inalterado. En las ratas jóvenes, la hipoxia intermitente crónica causó hipertensión arterial, pero en los animales ancianos no produjo el mismo aumento de la presión arterial.

PUNTO 2.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Clásicamente la severidad de la obesidad se ha definido en función del índice de masa corporal, catalogándose como moderada ($IMC = 30-35 \text{ kg/m}^2$), severa ($IMC = 35-40 \text{ kg/m}^2$) y mórbida ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$), mientras que un IMC entre 25 y $29,9 \text{ kg/m}^2$ se considera indicativo de sobrepeso. De los 2.248 pacientes de nuestro estudio, la mayoría pertenecían a los grupos con sobrepeso (31%) y sobre todo el grupo de obesidad (44,8%). Estos resultados son concordantes con el hecho de que la mayoría de los pacientes con SAHS son obesos¹⁶² y el exceso de peso es un factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad, siendo la obesidad el factor de riesgo más frecuente (60-80%) de SAHS.

Existen tres estudios importantes sobre la prevalencia de sobrepeso y obesidad en población española, los estudios DORICA, ENRICA y ENPE²²²⁻²²⁴. En el estudio ENPE²²⁴ se ha estimado en la población adulta española entre 25 y 64 años prevalencias de sobrepeso del 39,3% y de obesidad del 21,6%. Estos datos se encuentran en sintonía con las estimaciones realizadas en el estudio ENRICA²²³, en el que se estimó una prevalencia de obesidad del 22,9% en población española mayor de 18 años. Por su parte, el estudio DORICA²²² puso de manifiesto una tendencia a cifras de prevalencia más elevadas de obesidad en Canarias, Andalucía y Murcia, y más bajas en Cataluña y País Vasco.

En nuestra población, hemos encontrado una proporción muy inferior de pacientes en los grupos más extremos (normopeso = 6,7% y obesidad mórbida = 7,0%). Respecto al normopeso, es importante tener en cuenta que hay pacientes no obesos diagnosticados de SAHS en los que se encuentran las alteraciones metabólicas referidas anteriormente, e incluso un estudio reciente con sujetos sanos ha mostrado que la fragmentación aguda del sueño¹⁴⁷ es capaz de producir una reducción de la sensibilidad a la insulina y una activación simpática incrementada, que también son características descritas en la privación de sueño del SAHS. El mayor porcentaje de obesos respecto al de obesos mórbidos es coherente con el hecho de que la prevalencia de obesidad mórbida en nuestro medio (1,2% de la población española), es menor que la de la obesidad, si bien estas cifras van a cambiar en los próximos años, ya que las tasas de obesidad se han incrementado en los últimos años^{116,222-225} y la prevalencia de la obesidad mórbida ha aumentado más del 200% entre los años 1993 y 2006, tanto en hombres como en mujeres (aunque con una mayor prevalencia en mujeres), con un incremento incluso mayor que el de otras obesidades de grado menos severo²²⁶. Este incremento en la prevalencia de obesidad y obesidad mórbida se ha descrito también en otros países²²⁷⁻²²⁹. Un dato importante es que la prevalencia de obesidad en los niños es el determinante más importante de prevalencia de obesidad en los adultos, teniendo en España

la segunda prevalencia más alta tanto de obesidad como de sobrepeso en los niños en Europa.

Respecto a la distribución por sexos dentro de cada grupo, hemos obtenido un predominio superior de los hombres en los 4 grupos ponderales, siendo el grupo de obesidad mórbida donde hay un porcentaje más elevado de mujeres, sin bien no llega a igualarse con el porcentaje de los hombres. El porcentaje de mujeres de nuestro estudio se va haciendo más elevado a medida que lo hace el IMC del grupo y, en general, las mujeres de nuestra población son mayores de 65 años y predominantemente obesas mórbidas, habiéndose descrito en la literatura un perfil similar al nuestro²³⁰. El papel de la edad (con la menopausia como epifenómeno en la transición de la cuarta a la quinta década de la vida) ya se ha comentado ampliamente en apartados anteriores. Además de la menopausia, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de SAHS también en las mujeres y la prevalencia del SAHS en mujeres obesas mórbidas es muy alta. En un estudio en el que se analizó la relación entre la vía aérea superior y el SAHS en las mujeres obesas mórbidas, se describió una correlación significativa entre el IMC y el IAH²³¹ y en otro estudio más reciente realizado también en mujeres obesas mórbidas, se encuentran prevalencias de SAHS similares²³², lo que estaría asociado, entre otros factores, con la acumulación grasa en la farínge^{231,233,234}.

Analizando el comportamiento de la edad en los cuatro grupos, hemos obtenido que la edad va aumentando cuando se comparan los grupos con normopeso, sobrepeso y obesidad, pero no se hace mayor en el grupo con obesidad mórbida, lo que podría sugerir que en la misma franja de edad unos pacientes se hacen obesos y otros llegan a un nivel más extremo de obesidad (es decir, un obeso mórbido no tiene porqué ser necesariamente un obeso con un tiempo de evolución de la obesidad más largo). Estos resultados están en consonancia con varios estudios previos²³⁵⁻²³⁷ en los que se ha observado que los sujetos con un tiempo de evolución más largo de su obesidad tienen una tendencia a tener una trayectoria descendente del IMC, comparado con los sujetos con una duración menor de su obesidad mórbida. Alternativamente, se podría plantear que hay una meseta potencial en el IMC para la mayoría de los adultos conforme el IMC se acerca a un valor máximo posible. Se ha descrito que los individuos con niveles de IMC clasificados como obesidad mórbida, continuarán manteniéndose en la misma categoría en un período de al menos 5 años^{238,239}.

Al ir aumentando el IMC se produce un incremento significativo de la circunferencia del cuello y de la cintura, lo cual parece lógico, pero no ocurre lo mismo con el ICC, ya que este índice aumenta desde el grupo con normopeso hasta el grupo de pacientes obesos (patrón más central del depósito graso en los sujetos a medida que la obesidad se acentúa), pero

disminuye de forma significativa comparando los obesos con los obesos mórbidos, por lo que a niveles muy elevados de IMC, la distribución de la grasa deja de estar tan centralizada para tener una distribución más generalizada, con afectación también periférica, lo que también puede relacionarse con el mayor porcentaje de mujeres incluidas en este grupo de obesidad mórbida, ya que las mujeres suelen tener una distribución más periférica por lo general, fundamentalmente a nivel de las caderas. Pero también influyen otros factores, y en un estudio llevado a cabo en 2009²⁴⁰ se ha observado que el porcentaje de grasa central o periférica no se incrementa linealmente con el peso corporal, sino que influyen el género, la edad y el grupo étnico²⁴¹, por lo que el porcentaje de grasa para un IMC determinado, tenderá a variar en función de estos tres factores. También se han descrito otros factores que influyen en la distribución de la grasa corporal, tanto en adultos delgados como en obesos²⁴², bien factores externos como el consumo de alcohol²⁴³, el tabaquismo²⁴⁴ y el momento de comienzo de la obesidad en la infancia o bien factores genéticos²⁴⁵.

Al analizar los parámetros antropométricos exclusivamente en el grupo de 504 mujeres, hemos encontrado un comportamiento similar al de la serie general respecto a la distribución del depósito de grasa, con un aumento del ICC al ir aumentando el IMC desde el grupo de normopeso hasta el grupo con obesidad, hasta estabilizarse en el grupo de mujeres obesas mórbidas (que tiene valores de ICC similares al grupo de obesas). Como hemos comentado, lo que ocurriría es que a ciertos niveles de masa corporal ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$), la grasa empieza a distribuirse de una forma más generalizada, tanto central como periférica.

Para la definición del patrón del depósito de grasa (central o periférico) en base a la circunferencia de la cintura en las mujeres se utiliza un valor de corte de 89,6 cms, y este punto de corte está en el rango de los valores que hemos encontrado exclusivamente en el grupo de mujeres con normopeso ($82,37 \pm 13,35 \text{ cm}$), no así en las mujeres con sobrepeso u obesidad. Es decir, que al empezar a ganar peso, las mujeres que desarrollan síntomas relacionados al SAHS (que son las que se han derivado por sospecha de SAHS y hemos incluido en este estudio) ya van adoptando un depósito de grasa con una distribución más centralizada de la grasa corporal, con valores más altos de la circunferencia de la cintura.

Se podría interpretar que las mujeres que empiezan a desarrollar síntomas de SAHS están seleccionadas ya desde fases muy iniciales y tienen una localización más centralizada de la grasa, aunque su cantidad global, según el IMC, sea normal y estén dentro del rango de normopeso. Es decir, que mientras las mujeres mantengan un ICC bajo parecen estar menos predispuestas a desarrollar un SAHS.

En este mismo sentido, se ha descrito que un ICC elevado $\geq 0,8$ en las mujeres²⁴⁶ representa un mayor riesgo metabólico y vascular, con un trastorno metabólico en el tejido adiposo visceral, independiente del IMC. Todas las mujeres de nuestra población tenían un ICC $\geq 0,8$,

incluso las que están incluidas en el grupo con normopeso, por lo que podemos considerar que el ICC puede ser un parámetro antropométrico muy útil y más sensible que el IMC para reflejar la predisposición al desarrollo de los trastornos respiratorios del sueño en las mujeres, ya desde estadios iniciales de la evolución ponderal.

Cuando analizamos los parámetros antropométricos exclusivamente en el grupo de 1.744 hombres, en los que un ICC elevado (≥ 1)²⁴⁶ representa un patrón central del depósito, con un mayor riesgo metabólico y vascular, a diferencia de lo que hemos encontrado en el grupo de las mujeres, los hombres con normopeso y sobrepeso tienen un ICC <1 ("fenotipo protector"), y sólo a partir del grupo de obesidad el ICC se hace ≥ 1 . Es decir, que los hombres, incluso manteniendo valores de ICC bajos, pueden ya empezar a tener síntomas de SAHS, lo que puede coincidir con la mayor predisposición del sexo masculino a los trastornos respiratorios del sueño. La grasa en las mujeres tiende a distribuirse periféricamente a nivel de las caderas, los glúteos y los muslos, mientras que los hombres tienden a tener una distribución más central a nivel del abdomen y el cuello. En las mujeres está implicada una influencia directa de la grasa del cuello en la permeabilidad de la vía aérea superior, mientras que en los hombres, la obesidad abdominal (con más efectos indirectos en la vía aérea superior) parece ser la influencia predominante relacionada con la obesidad²³³.

Al estudiar el motivo por el que consultaban los pacientes, no vimos diferencias en los grupos establecidos según el IMC, de forma similar a lo descrito en los grupos establecidos por la edad, por lo que no parece útil hacer cuestionarios específicamente dirigidos a cada grupo, ya que no ayudaría a distinguir o a hacer una aproximación diagnóstica.

Respecto a la presencia de comorbilidades en los cuatro grupos de IMC hemos encontrado una presencia más elevada de HTA y diabetes en el grupo de obesos mórbidos que en el resto de los grupos, pero sin diferencias en la presencia de AVC o cardiopatía isquémica. Esto va a favor del concepto planteado antes de que para que se produzca un evento clínico cardiovascular, como cardiopatía isquémica o ictus, lo que más influye es mantener los factores de riesgo vascular durante un tiempo prolongado, más que tener un IMC elevado durante un determinado periodo de tiempo, concepto que reafirma la importancia de la prevención de la obesidad. Varios estudios han mostrado que los niños obesos tienen una mayor prevalencia de SAHS comparado con niños con peso normal²⁴⁷ y es esperable un empeoramiento de la situación debido a la obesidad epidémica existente actualmente entre niños y adolescentes²⁴⁸. De hecho, hay datos que sugieren que los niños y adolescentes con SAHS tienen más riesgo de síndrome metabólico²⁴⁹ comparados con aquéllos sin SAHS. Estos hallazgos muestran la necesidad de desarrollar una prevención para estas condiciones incluso ya en la adolescencia. La pérdida de peso se acompaña de una mejoría de las características relacionadas no sólo con la obesidad sino también con el SAHS, sugiriendo que la pérdida de peso debería ser un punto fundamental del tratamiento de ambas condiciones^{250,251}. Desde que

surgió la cirugía bariátrica como alternativa de tratamiento de la obesidad severa o complicada, se han visto resultados muy llamativos respecto a la severidad del SAHS y los trastornos cardiometabólicos. Muchos de los estudios recientes acerca de la pérdida de peso y la severidad del SAHS y su evolución se han hecho en el contexto de la cirugía bariátrica, y algunos muestran cambios en la arquitectura del sueño tras la pérdida de peso postquirúrgica, con un incremento significativo de sueño REM y de sueño de ondas lentas y con una reducción de la somnolencia diurna excesiva²⁵².

Respecto a uno de los síntomas más relevantes, la somnolencia diurna, en la escala de Epworth hemos encontrado una puntuación más alta en el grupo con obesidad mórbida ($10,35 \pm 5,02$ puntos), seguido de los pacientes con obesidad ($9,69 \pm 4,72$), de los pacientes con sobrepeso ($9,05 \pm 4,26$) y de los pacientes con normopeso, que fueron los que obtuvieron una puntuación más baja ($9,04 \pm 4,11$ puntos), si bien sólo se alcanzó una diferencia significativa al comparar los pacientes con sobrepeso con los pacientes obesos, no así comparando el resto de los grupos entre sí. La relación entre obesidad, SAHS y somnolencia es compleja, ya que si bien en los pacientes obesos, el SAHS debería considerarse la causa más importante de somnolencia excesiva, hay muchos obesos con somnolencia persistente a pesar del tratamiento del SAHS, y también hay obesos sin SAHS con somnolencia importante²⁵³. Vgontzas *et al*²⁵⁴ defendían que los obesos pueden ser más “dormidores” que los sujetos controles, incluso sin ningún grado de trastorno respiratorio del sueño, y estudios clínicos han demostrado que la obesidad sin SAHS se asocia también con una mayor prevalencia de somnolencia diurna excesiva²⁵⁵. Una respuesta fisiológica a la obesidad y que podría interrumpir el sueño nocturno sería el incremento de la actividad simpática. La obesidad y el síndrome metabólico se asocian con niveles basales anormalmente elevados de actividad del sistema nervioso simpático, que podría tener el potencial de fragmentar el sueño y contribuir a la somnolencia diurna. Los obesos, especialmente aquellos con un incremento de la grasa visceral abdominal, tienen más tendencia a tener una mayor liberación de noradrenalina a la circulación sistémica, niveles urinarios elevados de noradrenalina y una actividad nerviosa simpática elevada de los músculos eferentes²⁵⁶⁻²⁵⁹. Además del SAHS y del sueño fragmentado, hay otras muchas explicaciones potenciales para la somnolencia en la obesidad, incluyendo las enfermedades coexistentes, los fármacos y los trastornos metabólicos secundarios. La mayor complejidad médica observada en la mayoría de obesos hace más difícil la identificación de factores responsables de la somnolencia diurna excesiva. Por último, aunque se han identificado moléculas candidatas para explicar la hipersomnolencia en la obesidad, se necesitan estudios adicionales para establecer los mecanismos implicados, para discernir los efectos crónicos y agudos de la alimentación y la obesidad y para guiar tratamientos para mantener un nivel óptimo de alerta mientras los trastornos metabólicos estén

totalmente controlados.

Respecto a otros síntomas asociados al SAHS y recogidos en el cuestionario del protocolo clínico, la nicturia ha sido más prevalente en los grupos de obesos y obesos mórbidos, como se describe en la literatura²⁶⁰⁻²⁶² mientras que los demás síntomas se han presentado con una frecuencia similar en los 4 grupos. La nicturia es más frecuente en los hombres y mujeres obesas que en los que están en rango de normopeso. La etiología no está clara, y los factores subyacentes son ambiguos. Varios estudios han mostrado cómo los eventos respiratorios pueden causar oscilaciones de la presión intratorácica negativa, dando lugar a una liberación de péptido atrial natriurético y una producción incrementada de orina durante el sueño²⁶³. No obstante, la nicturia tiene un amplio diagnóstico diferencial como la hipertrofia prostática, la diabetes, la inestabilidad del músculo detrusor, el fallo renal crónico y los efectos de los fármacos. Entre los hombres, el tamaño prostático o la tasa de crecimiento de la próstata se han relacionado positivamente con el IMC²⁶⁴ y en un estudio con 3.600 sujetos, la nicturia se incrementaba con la edad y con el IMC²⁶².

En lo que respecta a las correlaciones entre el IMC y otros parámetros, en los dos grupos extremos (pacientes con normopeso y obesos mórbidos) el IMC sólo se correlacionó con los demás parámetros antropométricos, como la circunferencia de la cintura y el cuello, pero no con los parámetros bioquímicos o con los de los estudios de sueño. Se han observado diferencias clínicas y de parámetros de sueño en pacientes con SAHS en función de la coexistencia o no de obesidad y, en este sentido, se ha sugerido que los pacientes con SAHS que no son obesos podrían representar un fenotipo distinto del clásico SAHS obeso de la edad adulta, siendo más cercano al propuesto para el SAHS de la edad pediátrica¹⁴⁸. En un reciente estudio español en el que se comparan pacientes con SAHS según tuvieran normopeso o sobrepeso-obesidad (categorizado por el IMC)¹⁴⁹, se ha encontrado que la mayoría de los pacientes con normopeso presentaban un SAHS leve, que en el grupo con sobrepeso la mayoría fueron diagnosticados de SAHS moderado y en el grupo de obesos la mayoría tenían SAHS más severo. Además, sólo en el grupo de los más obesos las relaciones entre los valores del IMC y las alteraciones respiratorias del sueño eran más claras, cosa que no se apreciaba en los sujetos con normopeso. En la misma línea de estos resultados, en el trabajo de Namyslowski *et al*¹²⁷, que se realizó comparando parámetros de los estudios de sueño entre pacientes con sobrepeso u obesidad, se encontró una relación significativa entre el aumento del IMC y los parámetros de sueño, pero sólo en el grupo de los pacientes obesos, y no entre los que tenían sólo un sobrepeso añadido al SAHS.

Al contrario que los resultados anteriores, en los grupos de pacientes con sobrepeso y con obesidad sí hemos encontrado varias correlaciones significativas entre el IMC y otros parámetros, como los de los estudio de sueño (IAH, ID y CT₉₀) y los parámetros bioquímicos

(mayores niveles de glucemia, de colesterol total, de LDL-colesterol y de triglicéridos). Esto concuerda con que la obesidad aumenta la gravedad del SAHS, siendo éste más severo en los enfermos obesos. La asociación entre la obesidad y el SAHS está bien documentada, siendo la obesidad un factor de riesgo para el SAHS tanto en niños como en adultos^{56,265}. En un estudio en adolescentes con sobrepeso encontraron una prevalencia del 55% de SAHS²⁶⁶, y al incrementarse el IMC, aumentaba aún más la prevalencia de SAHS. Estos hallazgos son similares a los encontrados en estudios en adultos y niños y apoya los hallazgos descritos de la asociación entre la obesidad (adiposidad) y el SAHS^{56,267}.

Si analizamos las correlaciones del ICC, los resultados son mucho más relevantes que los obtenidos con el IMC. Como ya se ha expuesto anteriormente, está documentado ampliamente la importancia que tiene el patrón de la distribución de la grasa corporal, ya que el índice cintura/cadera no se correlaciona necesariamente con IMC (puede encontrarse elevado en hombres y, más raramente, en mujeres a pesar de tener un IMC normal). Un depósito de grasa central, localizado predominantemente a nivel visceral, se asocia con efectos de salud más severos comparado con la obesidad de distribución periférica¹²¹, con un mayor riesgo de enfermedades sistémicas vasculares, metabólicas y hormonales, incluyendo la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado, la diabetes tipo 2, la dislipemia, el síndrome de ovario poliquístico, el hipogonadismo masculino, la hipertensión y varios tipos de neoplasias^{122,123}. El tejido adiposo ejerce importantes funciones endocrinas, que implican múltiples relaciones con otros órganos y tejidos. Los adipocitos producen hormonas, citoquinas y otras proteínas y péptidos, llamados en conjunto adipoquinas, que participan en la homeostasis de la energía¹²⁰⁻¹²³. Una de estas adipoquinas, llamada leptina, es un polipéptido hormonal producido por los adipocitos (sobre todo los de la grasa subcutánea, su principal lugar de producción), en proporción a su contenido de triglicéridos y es un importante regulador del apetito a nivel del hipotálamo. En los últimos años, el papel de la leptina en la función inmune y la inflamación ha sido cada vez más estudiado¹²⁴ y algunos datos indican que la leptina podría contribuir a la patogénesis de las lesiones ateroscleróticas mediante la promoción de un estado inflamatorio¹²⁵. También juega un papel importante en la obesidad, en la que se encuentra elevada en el plasma y en la que parece haber también una resistencia a la acción de la misma¹²⁶. Otra adipoquina, la adiponectina, ejerce una acción sensibilizante a la insulina y tiene propiedades antiaterogénicas y antiinflamatorias¹²⁷, habiéndose encontrado que sus niveles están disminuidos en los sujetos obesos^{120-125,128,129}. En el grupo de pacientes con normopeso, el ICC muestra muchas más correlaciones, con todos los parámetros de sueño (empeorando sus valores al aumentar el ICC) y con parámetros bioquímicos como los triglicéridos, el LDL-colesterol y la GGT (aumentando todos al aumentar el ICC). Por tanto, se puede deducir que el ICC debería incluirse en la historia clínica de todos

los pacientes con SAHS, sobre todo cuando su peso está dentro de valores normales, ya que este parámetro antropométrico, tan fácil de obtener en la práctica clínica diaria, parece ser un marcador mucho más sensible que el IMC a la hora de identificar a los pacientes en situación de más riesgo de desarrollar trastornos respiratorios del sueño y alteraciones en el perfil metabólico.

El porcentaje de diagnósticos de SAHS y de SAHS grave que hemos encontrado en nuestra población ha sido más frecuente a medida que el IMC se hace más elevado, como cabría esperar por el papel de la obesidad como uno de los principales factores de riesgo para desarrollar SAHS^{145,268}. Esto está en la línea de lo descrito en reciente estudio español, en el que se comparan pacientes con SAHS según tuvieran normopeso o sobrepeso-obesidad (categorizado por el IMC), y en el que se ha encontrado que la mayoría de los pacientes con normopeso presentaban un SAHS leve, que en el grupo con sobrepeso la mayoría fueron diagnosticados de SAHS moderado y en el grupo de obesos la mayoría tenían SAHS más severo¹⁴⁹.

PUNTO 3.- CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA.

En relación con la obesidad como factor de riesgo para la salud en la población general, teniendo en cuenta que los niños obesos suelen llegar a ser adultos obesos, los trastornos cardiometabólicos asociados con la obesidad podrían empezar ya desde la infancia e ir acentuándose con los años, para terminar produciendo las consecuencias clínicas que se conocen como “adiposopatía”, término propuesto para denominar la relación tan marcada que existe entre la grasa visceral y las anomalías sistémicas y metabólicas¹²⁰. Como ya se ha comentado anteriormente, el tejido adiposo se considera un órgano endocrino muy importante, habiéndose identificado múltiples sustancias producidas en él, como las adipoquinas, citoquinas liberadas por el tejido adiposo, con acción proinflamatoria, procoagulante, antifibrinolítica y vasoactiva, con una repercusión directa sobre la inflamación²⁶⁹. La elevación crónica de los niveles plasmáticos de adipoquinas, provoca diferentes efectos adversos, entre los que se encuentran el aumento del estrés oxidativo sistémico y la disfunción endotelial.

La obesidad de patrón central produce un estado dislipémico, caracterizado por cifras elevadas de colesterol total y LDL-colesterol, cifras bajas de HDL-colesterol, asociado a insulinoresistencia, lo cual contribuye a aumentar el riesgo cardiovascular y es un importante factor de riesgo para hígado graso no alcohólico. La grasa abdominal provoca un mayor riesgo de enfermedades sistémicas vasculares, metabólicas y hormonales, incluyendo la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado, la diabetes tipo 2, la dislipemia, la hipertensión y varios tipos de neoplasias^{122,123}. Así, como afirma la OMS²⁷⁰, la grasa abdominal central se relaciona más estrechamente que la grasa corporal total con el síndrome metabólico¹²⁵ y el riesgo cardiovascular, tanto en adultos²⁷¹ como en niños²⁷².

En lo que respecta al SAHS, el patrón centralizado del depósito de grasa en los pacientes obesos se ha asociado al nivel de gravedad del mismo^{12,220,273}, y en los pacientes que están diagnosticados tanto de obesidad central como de SAHS, la hipoxia a la que se ven sometidos los adipocitos de la grasa visceral es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de las consecuencias sistémicas del SAHS^{121,128}. Como ya se ha señalado, múltiples estudios demuestran que estos pacientes pueden tener alteraciones en el perfil glucídico y se ha descrito una asociación independiente entre el SAHS, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa o una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2⁶⁶. Entre los pacientes con SAHS, aquéllos con más resistencia a la insulina tienen el perfil clínicamente más adverso de lípidos/lipoproteínas, y por tanto tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Los posibles mecanismos de la relación entre el SAHS y la resistencia a la insulina son la hipoxia intermitente, la hiperactividad simpática concomitante a los eventos respiratorios y la fragmentación del sueño³⁵, aunque hay que tener en cuenta el papel concomitante que juega la obesidad, capaz de influir también en el metabolismo de la glucosa

en los pacientes con SAHS³⁶. La obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 (frecuentemente asociados al SAHS como hemos visto) se caracterizan por un patrón específico de lípidos plasmáticos, llamado dislipemia aterogénica¹³⁴, potente factor de riesgo cardiovascular¹³⁵⁻¹³⁷. El papel independiente del SAHS todavía no está claro, debido a la dificultad para separar los efectos de la obesidad y los trastornos respiratorios del sueño en los estudios en humanos. La mayoría de pacientes con SAHS son obesos, con un aumento de la grasa visceral²⁷⁴ y el exceso de peso es un factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad. Sin embargo, puesto que la grasa visceral es un importante secretor de citoquinas inflamatorias, la obesidad constituye a su vez el principal factor de confusión a la hora de analizar los efectos cardiovasculares de este trastorno del sueño³⁹. Como se apuntó en el apartado anterior, actualmente se sugiere una potencial contribución del SAHS en la perpetuación de la obesidad, generándose una retroalimentación entre obesidad y SAHS que amplifica los efectos deletéreos de ambas entidades¹⁴².

La adiposidad puede medirse con pruebas de imagen (resonancia nuclear magnética, TAC o ultrasonido), o con otros parámetros más sencillos y accesibles en la práctica diaria de los que ya se ha hablado anteriormente, como la medición de la circunferencia del cuello, que ha demostrado ser un predictor independiente de riesgo cardiometabólico¹³¹, la circunferencia de la cintura o el cociente entre las circunferencias de la cintura y la cadera. De estos parámetros, el más importante a fecha de hoy es la medición de circunferencia abdominal, y autores como Davidson *et al.*²²¹ han descrito que la circunferencia de la cintura se correlaciona significativamente con el IAH, tanto en hombres como en mujeres, y lo señalan como el mejor marcador de obesidad en los pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño. La importancia del patrón central de la obesidad como factor de riesgo vascular es tan evidente, que en la definición del síndrome metabólico que se acepta actualmente, el aumento en el perímetro de la cintura es uno de los criterios del síndrome¹¹⁴, e incluso, la circunferencia de la cintura aumentada se considera un predictor de la mortalidad en general¹¹⁶. Teniendo en cuenta que existe una gran disparidad de los puntos de corte para los valores de la cintura según el área geográfica, para determinar estos valores en la población española, Martínez Larrad *et al.*¹³² llevaron a cabo en 2011 un estudio multicéntrico nacional, en el que se incluyeron 3.844 sujetos para establecer los puntos de corte óptimos para la circunferencia de la cintura en la población general española y su relación con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Estos valores de corte son los que hemos empleado en nuestro estudio, ya que representan mejor la realidad antropométrica de los pacientes de nuestro medio.

En la población de mujeres de nuestro estudio, hemos establecido dos grupos (valores menores o mayores de 89,6 cms), estando el primero formado por 92 mujeres con unos valores promedios de 82,5cm y el segundo por 400 mujeres, con una circunferencia media de la cintura de 107,9. Estas 400 mujeres con mayores circunferencias de la cintura eran

mayores, había un porcentaje de pacientes menopáusicas más elevado (85,88 %), eran más obesas y tenían una distribución de la grasa corporal más central que las mujeres con un perímetro de cintura menor. En un potente estudio epidemiológico llevado a cabo en nuestro país en 2007²⁷⁴ que incluyó a 2.268 personas de entre 30 y 74 años de la población general, se establecieron unos valores promedio para la circunferencia de la cintura de 81,6 cm en las mujeres. Si bien estos valores son inferiores al punto de corte que hemos empleado en este estudio (89,6 cms), nosotros hemos medido la cintura de mujeres con sospecha de SAHS, no de mujeres asintomáticas de la población general.

En relación con otros síntomas asociados al SAHS, en nuestro estudio, el grupo de mujeres con una cintura mayor presentaron con más frecuencia nicturia, aunque en los restantes síntomas no hemos encontrado una presentación diferente en ambos grupos. La nicturia en los hombres de más edad es frecuente por hipertrofia benigna de próstata, pero en las mujeres las alteraciones miccionales por causa urológica no son tan típicas, por lo que es más probable que se deba a las consecuencias de los trastornos respiratorios del sueño.

Respecto a los resultados obtenidos en la determinación bioquímica en los 2 grupos de mujeres, las pacientes con mayor cintura tienen un peor perfil metabólico global, incluyendo parámetros glucémicos, lipídicos y del perfil hepático. En el mismo sentido, también respecto a las enfermedades de base o previas más relevantes destaca la mayor prevalencia de HTA y diabetes entre las mujeres con mayores cinturas, como corresponde a lo discutido en el inicio de este apartado respecto al papel deletéreo del depósito graso abdominal. Igualmente, en los estudios de sueño hemos encontrado unas claras diferencias entre ambos grupos, con peores resultados respiratorios y oximétricos en las mujeres con mayores valores de la circunferencia de cintura.

Respecto a las correlaciones que se establecen con la circunferencia de la cintura, tanto en el grupo de mujeres con la cintura < 89,6 cm, como en el grupo con cinturas mayores, al incrementarse la circunferencia de la cintura había un empeoramiento de los parámetros del estudio de sueño (IAH, ID y CT₉₀) y de los parámetros bioquímicos. Es decir, que el depósito graso a nivel abdominal, medido con la circunferencia de la cintura, parece que está relacionado con el desarrollo del SAHS y con una afectación sistémica metabólica, aun cuando no se alcancen los valores considerados de riesgo (= 89,6 cms en las mujeres). Al igual que nosotros, otros autores²⁷⁵, en una población similar a la nuestra, midieron el peso corporal, la estatura, la circunferencia de la cintura y la circunferencia de las caderas y analizaron los niveles sanguíneos de la glucosa, insulina, hemoglobina glicosilada, triglicéridos, colesterol total, LDL-colesterol y colesterol HDL y ácido úrico. En este estudio se encontró que la circunferencia de la cintura se asoció con más variables metabólicas, independientemente del IMC, y de forma más marcada en las mujeres que en los hombres. La reducción de la circunferencia de la cintura debería ser una estrategia importante en el manejo del SAHS en

las mujeres, por lo que un régimen con actividad física regular, una dieta sana, una higiene de sueño y un manejo del estrés son beneficiosos para la salud de las mujeres y podría ayudar a la reducción de la circunferencia de la cintura. La adopción de estas medidas podría ayudar a evitar el desarrollo del SAHS y proporcionar una mejor calidad de vida. De forma similar a lo que ocurre con el ICC, la cintura refleja de forma más precoz y sensible que el IMC las consecuencias metabólicas y la predisposición a desarrollar un trastorno respiratorio del sueño, y el aumento de los valores de la cintura puede suponer ya un perjuicio para la salud cardiovascular, incluso desde fases tempranas. Teniendo en cuenta que la cintura es el numerador del cociente ICC, esto es coherente con lo expuesto en el apartado anterior, respecto a que el ICC también parece ser un marcador mucho más sensible que el IMC a la hora de identificar a los pacientes en situación de más riesgo de desarrollar trastornos respiratorios del sueño y alteraciones en el perfil metabólico. El porcentaje de diagnósticos de SAHS y de SAHS grave es más frecuente en el grupo de mujeres con valores mayores de la circunferencia de la cintura, siendo más acentuada la diferencia sobre todo cuando se considera SAHS con un IAH ≥ 30 , ya que en este caso las mujeres con cinturas mayores tienen casi 5 veces más SAHS grave que las que tienen la cintura menor. En el mismo sentido de nuestros resultados, el estudio de Kang *et al*⁷⁶ ha encontrado que la circunferencia del cuello, de la cintura y de la cadera se correlacionan también significativamente con el IAH y Davidson *et al*²¹ mostraron que la circunferencia de la cintura se correlaciona con el IAH tanto en mujeres como en hombres.

De los 2.248 pacientes que componían la población general, 1.744 eran hombres, en los que hemos considerado dos grupos atendiendo a la circunferencia de la cintura, según fuera menor o mayor de 94,6 cm. El primer grupo estaba formado por 228 hombres y el segundo por 1.472 hombres. Al igual que lo descrito en el análisis de las mujeres, los hombres con circunferencias de la cintura por encima del valor de corte eran mayores, más obesos, con un patrón más central (con circunferencias del cuello e ICC más elevados) que los hombres con menor perímetro de cintura.

Respecto a las enfermedades de base o previas más relevantes, destaca la mayor prevalencia de HTA y diabetes entre los hombres con cinturas más aumentadas. También hemos encontrado una prevalencia más elevada de HTA, cardiopatía isquémica y diabetes en el grupo de hombres con mayor circunferencia de cintura y, a diferencia de lo que sucede con las mujeres, también es mayor la prevalencia de cardiopatía isquémica en el grupo con la cintura más aumentada. Las diferencias entre hombres y mujeres en la prevalencia de enfermedad cardiovascular están bien reconocidos y pueden reflejar un efecto protector del género femenino contra el riesgo cardiovascular, incluyendo el riesgo relacionado con el SAHS⁷⁴. Los hombres tienen un mayor incremento de la masa del ventrículo izquierdo para un incremento

dado de IMC o de presión arterial²⁷⁷ por ejemplo. Diferencias entre ambos en comportamientos de salud como la dieta o el ejercicio, o diferentes tiempos manteniendo los factores de riesgo no pueden excluirse como causas de esta diferencia entre hombres y mujeres en el riesgo cardiovascular asociado con el SAHS.

No hemos encontrado diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes en relación a los síntomas que motivaron la consulta a la Unidad de Sueño pero, por el contrario, vimos diferencias en los síntomas principales del SAHS, con más ronquidos y más apneas observadas en el grupo con mayor cintura. Otro síntoma asociado al SAHS, como es la nicturia, también fue más frecuente en el grupo de hombres con mayores valores de cintura, al igual que encontramos en el grupo de mujeres con cinturas aumentadas.

Respecto a los resultados obtenidos en la determinación bioquímica en los 2 grupos de pacientes, los hombres con mayor cintura tienen un peor perfil metabólico global (parámetros glucémicos, del perfil lipídico y hepático) y en los estudios de sueño hemos encontrado unas claras diferencias entre ambos grupos, con peores resultados respiratorios y oximétricos en los hombres con valores de la circunferencia de cintura $\geq 94,6$ cm. Todo esto es concordante con los resultados previamente discutidos^{221,276}.

Respecto a las correlaciones encontradas entre la cintura y parámetros poligráficos y bioquímicos en ambos grupos de hombres, hemos encontrado resultados diferentes a los de las mujeres. En las mujeres, como se ha discutido anteriormente, parece que el depósito de grasa a nivel abdominal, medido con la circunferencia de la cintura, se relaciona con el desarrollo del SAHS y con una afectación sistémica metabólica incluso con valores de cintura dentro de la normalidad. Por tanto, la cintura es un parámetro mucho más precoz y sensible que el IMC para evaluar las consecuencias metabólicas y la afectación en el patrón respiratorio del sueño en estas pacientes. A diferencia de lo anterior, en los hombres, los parámetros bioquímicos y de sueño solo empeoraban al incrementarse la cintura en el grupo de hombres con cintura $\geq 94,6$ cm, no ocurriendo lo mismo con los hombres cuya cintura era $< 94,6$ cm. Es decir, parece que en los hombres, el hecho de tener valores de cintura ligeramente elevados, pero por debajo de determinado nivel de corte considerado como de riesgo, no tiene tanta repercusión fisiopatológica como en las mujeres (en ellos se produce un aumento aislado del colesterol), y es a partir de valores más aumentados de cintura, ya sí se ven en los hombres las consecuencias metabólicas y las alteraciones en el patrón respiratorio del sueño.

El porcentaje de diagnósticos de SAHS y de SAHS grave es más frecuente en el grupo de hombres con valores mayores de la circunferencia de la cintura y, al igual que sucede en las mujeres, la diferencia es más acentuada cuando se considera SAHS con un IAH ≥ 30 , ya que en este caso la frecuencia de SAHS grave es el triple en el grupo con cinturas mayores.

PUNTO 4. NIVELES DE GGT

La GGT actúa manteniendo las concentraciones intracelulares de glutatión mediante su participación en el ciclo de la gamma-glutamiloil, implicado en la síntesis y degradación de dicho tioril, por lo que la actividad aumentada de esta enzima puede ser considerada un reflejo de estrés oxidativo. En condiciones de estrés oxidativo aumentado, las concentraciones intracelulares de glutatión deben ser más elevadas, lo que implica un mayor nivel de actividad de la GGT, por lo que se considera a esta enzima como un marcador biológico de estrés oxidativo. Este papel se ha visto refrendado por los resultados de estudios que han encontrado una correlación entre esta enzima y otros determinantes tradicionales de estrés oxidativo, como la homocisteína²⁷⁸, por lo que actualmente se puede considerar a la GGT como un marcador de un estado de inflamación sistémica de bajo grado²⁷⁹.

De los 2.248 sujetos incluidos en la serie general, en 1.744 pacientes se midieron los niveles de la GGT en sangre periférica (1.360 hombres y 384 mujeres) con unas características clínicas, bioquímicas y de los parámetros de los estudios de sueño iguales en todos los aspectos a las descritas para la totalidad de la población, por lo que estos 1.744 pacientes son completamente representativos de la población general, sin que se haya producido ningún sesgo significativo de selección de este grupo de pacientes. Una consideración metodológica en este punto del estudio tiene que ver con el valor de corte que hemos elegido para la GGT. Los valores de referencia de la normalidad en nuestro laboratorio para los niveles plasmáticos de GGT están entre 10 – 50 UI/l y hemos establecido el límite para definir valores elevados de GGT en ≥ 40 UI/l ya que, aunque en general se considera que los límites de la normalidad están en ≤ 50 UI/l para los hombres y ≤ 40 UI/l para las mujeres¹⁰⁴, hemos preferido emplear el mismo umbral para ambos sexos, a fin de no fragmentar la población. Además, 40 UI/l se aproxima más al valor promedio de GGT encontrado en nuestra población por lo que creemos refleja mejor los límites de la normalidad en nuestros pacientes. Un estudio²⁸⁰ llevado a cabo con 1.866 sujetos de ambos sexos de la población general asiática, libre de cualquier enfermedad cardiovascular, en el que había 793 hombres, establece tramos de valores de GGT según los tertiles encontrados en los hombres (12-27 UI/l, 28-54 UI/l y ≥ 55 UI/l), con un valor promedio de GGT = 38 UI/l en los hombres, siendo este valor superponible al de nuestra población (con más hombres que mujeres). Valores similares a los nuestros se han encontrado también en otro estudio²⁸¹ llevado a cabo con 1.387 sujetos de ambos sexos de la población general, en el que los niveles promedio de GGT en los hombres eran 32 UI/l y donde establecen el criterio de GGT elevada en ≥ 53 UI/l para los hombres y ≥ 21 UI/l para las mujeres, por lo que nuestro valor umbral de 40 UI/l sería adecuado para ser aplicado a ambos sexos.

De estos 1.744 pacientes, 483 (27,7%) tenían unos niveles de GGT \geq 40 UI/l y 1.261 (72,3%) cifras inferiores a 40 UI/l. Comparando los pacientes con niveles más altos de GGT con aquellos con GGT $<$ 40 UI/l, hemos encontrado que los primeros son más jóvenes, más obesos, con un patrón de distribución de la grasa corporal más central, consumían más gramos de alcohol por día y presentaban un perfil bioquímico más desfavorable.

También hemos encontrado diferencias entre ambos grupos en los antecedentes de enfermedades previas, como la HTA o la diabetes, lo que va en el mismo sentido de la relación entre elevación de los niveles de GGT y la mayor morbilidad, por lo que se le reconoce actualmente a la GGT un papel como marcador bioquímico de riesgo cardiovascular.

Hay evidencia de que los niveles plasmáticos de GGT pueden ser indicadores del desarrollo de enfermedades cardiovasculares en las que el estrés oxidativo interviene como mecanismo fisiopatológico. Así, en un estudio llevado a cabo hace unos años con hombres de edad media, los niveles de GGT tenían significado pronóstico en la mortalidad de causa cardíaca²⁸², y estos resultados se han confirmado en numerosos estudios posteriores diseñados para establecer la relación entre la GGT y enfermedades cardiovasculares relevantes, como la hipertensión arterial, el ictus o la diabetes, así como la mortalidad de causa cardiovascular^{100,283-285}. Por ejemplo, en el estudio epidemiológico LURIC se ha descrito que los niveles de GGT predicen la mortalidad cardiovascular en una población de 2.556 pacientes con enfermedad coronaria, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular conocidos¹⁰³. Otros estudios epidemiológicos recientes de primera línea también han encontrado que los niveles aumentados de GGT predicen el desarrollo de síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular, con un aumento en la mortalidad, constituyendo actualmente esta enzima un marcador bioquímico independiente de riesgo metabólico y cardiovascular¹⁰⁴.

En un reciente estudio¹¹³ se ha demostrado que los pacientes con SAHS moderado-severo y enfermedad cardiovascular presentaban niveles más elevados de GGT que los pacientes con SAHS sin afectación cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo conocidos, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y obesidad.

En el SAHS, la inducción de un estado de estrés oxidativo crónico ha sido demostrada en varios estudios y algunos autores¹¹² han encontrado que los pacientes con SAHS, comparados con sujetos controles, tienen una menor capacidad antioxidante, expresada mediante menores niveles de vitaminas A y E, menores niveles de la capacidad antioxidante total y niveles aumentados de GGT. Esta situación revierte parcialmente después del tratamiento con CPAP, produciéndose un aumento de la capacidad plasmática antioxidante total y una disminución de los niveles de GGT¹¹². El SAHS induce estrés mediante mecanismos fisiopatológicos entre los que destaca la hipoxia intermitente crónica, que activa los sistemas xantino-oxidasa, NADPH-

oxidasa y fosfolipasa A, formando especies reactivas de oxígeno que producen una oxidación lipídica en las membranas celulares, con oxidación proteica y daño del ADN celular. La asociación entre el estrés oxidativo producido por el SAHS y los niveles elevados de GGT permite plantear la hipótesis de que valores aumentados de esta enzima podrían identificar a aquellos pacientes con SAHS en los que existe un estrés oxidativo persistente y, por lo tanto, un riesgo cardiovascular aumentado, con las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que esto supondría.

También hemos encontrado que los pacientes con niveles de GGT ≥ 40 UI/l han mostrado un mayor número de eventos respiratorios y alteraciones oximétricas más intensas durante el sueño expresando que la gravedad del SAHS corre paralela a los niveles de GGT y, de hecho, hay diferencias entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes con un número elevado de eventos respiratorios en los estudios de sueño, tomando dos niveles de corte (IAH ≥ 5 e IAH ≥ 30). Sin embargo, sólo con estas correlaciones no se puede apuntar a que haya una relación causal entre SAHS y elevación de las cifras de GGT, ya que distintos factores, como el IMC, la diabetes, la HTA o los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol total, se correlacionan de forma independiente con los niveles de GGT, y están asimismo implicados en la producción de radicales libres por lo que pueden actuar como factores confundentes cuando se analiza la relación entre los niveles de esta enzima y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares²⁷⁸.

Otro estudio¹¹³ ha analizado la asociación entre los niveles de GGT y la presencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes con SAHS, encontrando que aquellos pacientes con SAHS (con IAH ≥ 15) y enfermedad cardiovascular presentaban niveles más elevados de GGT que los pacientes con SAHS sin afectación cardiovascular. Sin embargo, en la valoración de este último parámetro sólo se tuvo en cuenta el valor del IMC, sin que se hubieran determinado otros parámetros antropométricos relacionados con el patrón del depósito de la grasa corporal. Esto resulta una limitación del estudio, porque la importancia del patrón central de la obesidad como factor de riesgo vascular es tan evidente, que incluso en la definición consensuada del síndrome metabólico que se acepta actualmente, el aumento en el perímetro de la cintura es uno de los criterios de definición del síndrome¹¹⁴.

En el test de regresión logística binaria que hemos realizado, las únicas variables que han resultado predictoras de la existencia de niveles de GGT ≥ 40 UI/l han sido, sobre todo y de forma muy destacada, el ICC (con una OR tan elevada como 21,5), además de los niveles de la glucemia, del colesterol total, de los triglicéridos y los gramos de alcohol consumido por día (todos ellos con OR más modestas que la del ICC). Respecto a los parámetros de los estudios de sueño, ninguna de las variables poligráficas incluidas en la ecuación ha mostrado capacidad de predecir que la GGT será ≥ 40 UI/l. Del mismo modo, el IMC tampoco ha

mostrado ser un factor de riesgo independiente para tener una $GGT \geq 40$ UI/l, mientras que la edad disminuye las probabilidades de tener una GGT elevada, por lo que ha resultado ser un factor *protector* (con una OR = 0,96). Esto concuerda con el hecho de que los 483 pacientes con $GGT \geq 40$ UI/l eran más jóvenes que los 1.261 pacientes con $GGT < 40$ UI/l. En el mismo sentido de estos resultados, los resultados prospectivos longitudinales del Sleep Heart Health Study confirman también que el SAHS es un factor de riesgo para el ictus, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardiaca, fundamentalmente en el segmento de población de los hombres menores de 70 años. Es decir, los niveles de GGT se correlacionan de forma significativa con la gravedad del SAHS, pero esta correlación parece ser debida a la coexistencia de otros factores confundentes asociados, sobre todo la obesidad central, más que a los propios eventos respiratorios del síndrome. Estos resultados expuestos se han publicado por nuestro grupo en un artículo reciente, en una población amplia de pacientes de ambos sexos derivados a nuestra Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño, se ha llevado a cabo para analizar si los niveles de GGT están aumentados en el SAHS y si se relacionan con las alteraciones poligráficas durante el sueño que reflejan el estrés oxidativo producido por esta enfermedad¹¹⁵. En este estudio hemos encontrado que los niveles de GGT se relacionan de forma significativa con la gravedad del SAHS, pero esta relación parece ser debida a la coexistencia de otros factores asociados, sobre todo la obesidad central, más que a las alteraciones respiratorias y a la hipoxia intermitente crónica que se producen en dicha enfermedad.

En el mismo sentido de nuestros resultados, en un estudio también reciente¹⁰⁹ se ha analizado la concentración de marcadores de estrés oxidativo en 53 pacientes de sexo masculino con SAHS vs 20 sujetos controles, encontrando que no había correlación entre los parámetros de la poligrafía y los parámetros relacionados con el estrés oxidativo (LDL colesterol oxidado, glutatión-peroxidasa, superóxido-dismutasa y estado antioxidante), los cuales sí se correlacionaban con el ICC, el cual, además, en el test de regresión múltiple fue una variable independiente para los niveles de estos marcadores de estrés oxidativo. Por ello, se ha planteado que el estrés oxidativo en pacientes con SAHS se asocia más al patrón central de la obesidad que a la hipoxia intermitente o los eventos respiratorios propios del síndrome. A pesar de la importancia de estos hallazgos, este estudio se ha llevado a cabo en una población pequeña (73 pacientes) y se han incluido sólo hombres, por lo que estos resultados pueden no ser aplicables a la población general, a diferencia de nuestro estudio que no presenta esta limitación.



<-Puntos clave->

ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN POR GRUPOS DE EDAD

En nuestra población, hemos obtenido un predominio muy superior (77,6%) de los hombres en los tres grupos de edad, proporción similar a las descritas en otros estudios poblacionales en los que se establece un ratio de 2 -3 / 1 entre hombres y mujeres derivados a las Unidades de Sueño por sospecha de SAHS. En nuestra serie, el porcentaje de mujeres se va haciendo más elevado a medida que lo hace la edad del grupo, aunque no llega a igualarse con el porcentaje de los hombres. Este mayor número de mujeres en el grupo de edad más avanzada tiene que ver con el estado postmenopáusico, factor determinante en el aumento de la prevalencia del SAHS en las mujeres.

Comparando los tres grupos de edad no hemos encontrado diferencias en el IMC (parámetro habitualmente usado de forma única para valorar el estado ponderal de los pacientes), a diferencia de lo que sucede con la circunferencia de la cintura y el índice cintura/cadera, que sí han ido aumentando de forma significativa a medida que lo ha hecho la edad. Es decir, el grado de obesidad considerado de forma general mediante el IMC no es diferente según la edad, pero sí cambia el patrón de localización de la grasa corporal, que se hace más centralizado a medida que aumenta la edad. En esto influye que hay más mujeres en el grupo de los ancianos, y en ellas la distribución de la grasa corporal por lo general adopta un patrón más periférico.

En relación con los síntomas que motivaron la consulta en la Unidad de Sueño, no encontramos diferencias significativas en los tres grupos de edad, siendo lo más frecuente que los pacientes consulten por la coexistencia de más de un síntoma sugestivo de SAHS. Hay que tener en cuenta que en nuestra serie también hemos incluido mujeres, y aun así no hemos encontrado diferencias en cuanto al motivo de consulta en la Unidad de Sueño, a pesar de que el SAHS en las mujeres puede presentar una expresión clínica diferente de los hombres. Tampoco hemos encontrado diferencias entre los diferentes grupos de edad respecto a la sintomatología nocturna o diurna más relevante recogida en el cuestionario.

Respecto a los resultados obtenidos en la determinación bioquímica en los tres grupos de edad, hemos encontrado que los pacientes de edad media son los que tienen un peor perfil lipídico, y que los niveles de glucemia aumentan a medida que lo hace la edad, siendo los pacientes de edad más avanzada los que tienen un peor perfil glucémico.

En cuanto a cómo se correlaciona el IMC con los parámetros bioquímicos, hemos encontrado resultados diferentes en los tres grupos de edad. En el grupo de los jóvenes sólo hay una correlación significativa y de signo inverso entre el IMC y el HDL-colesterol, mientras que en el grupo de mediana edad el IMC se correlaciona de forma directa con más parámetros bioquímicos (el incremento del IMC se asocia en este grupo a un perfil metabólico globalmente más desfavorable). Por el contrario, en el grupo de los ancianos, no hemos encontrado que el IMC se correlacione con los parámetros bioquímicos, lo cual puede ir en consonancia con que el IMC parece tener un valor predictivo más limitado en los ancianos que en los pacientes con SAHS más jóvenes.

Al analizar las correlaciones del Índice cintura/cadera con el resto de los parámetros en los tres grupos, hemos encontrado muchas más correlaciones con las variables bioquímicas que las obtenidas con el IMC. En el grupo de los pacientes más jóvenes, el ICC se correlaciona significativamente con el colesterol total, con el LDL-colesterol, con los triglicéridos y con la GGT, y de forma inversa con el HDL-colesterol. En el grupo de los ancianos también hay importantes diferencias, ya que mientras no encontramos correlaciones entre el IMC y los parámetros bioquímicos, el ICC se correlaciona con la glucemia, el colesterol total, los triglicéridos y, en sentido inverso, con el HDL-colesterol. Es decir, parece que el ICC es un parámetro más fiable y más útil para valorar las consecuencias metabólicas del SAHS que el IMC, y que la medida de la obesidad central (mediante un parámetros sencillo de obtener en la práctica, como es el ICC) aporta mucha más información que la medida de la obesidad general valorada mediante el IMC.

ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

En nuestra población, hemos encontrado una proporción muy inferior de pacientes en los grupos ponderales más extremos (normopeso y obesidad mórbida), lo que concuerda con la prevalencia de obesidad mórbida descrita en nuestro medio (1-2% de la población), si bien estas cifras se esperan que aumenten en los próximos años.

El porcentaje de mujeres en nuestra población es más elevado en el grupo de pacientes con obesidad mórbida y, en general, las mujeres de este estudio son mayores de 65 años y predominantemente obesas mórbidas, habiéndose descrito en la literatura un perfil similar al nuestro.

La edad va aumentando cuando se comparan los grupos con normopeso, sobrepeso y obesidad, pero no aumenta en el grupo de obesos mórbidos, lo que podría sugerir que para una misma franja de edad unos pacientes se hacen obesos y otros llegan a un nivel más extremo de obesidad (es decir, un obeso mórbido no es necesariamente un obeso con un tiempo de evolución de la obesidad más prolongado).

Con el aumento del IMC se produce un incremento significativo de la circunferencia del cuello y de la cintura, pero no ocurre lo mismo con el ICC, ya que este índice aumenta desde el grupo con normopeso hasta el grupo de pacientes obesos (con un patrón más central del depósito de grasa a medida que la obesidad se acentúa), pero disminuye de forma significativa al comparar los obesos con los obesos mórbidos. Así, a niveles muy elevados de IMC, la distribución de la grasa deja de estar tan centralizada para tener una distribución más generalizada, con afectación también periférica (lo que también puede relacionarse en parte con el mayor porcentaje de mujeres incluidas en este grupo de obesidad mórbida)

Al analizar los parámetros antropométricos exclusivamente en el grupo de 504 mujeres, hemos encontrado que el ICC va aumentando a medida que lo hace el IMC en los grupos con normopeso, sobrepeso y obesidad, para estabilizarse en el grupo de mujeres obesas mórbidas. Esto sugiere también que a partir de ciertos niveles de masa corporal ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$), la grasa corporal empieza a distribuirse de una forma más generalizada, tanto central como periférica.

Cuando analizamos los parámetros antropométricos exclusivamente en el grupo de 1.744 hombres que presentan síntomas sugestivos de SAHS, los grupos con normopeso y sobrepeso tienen un ICC <1 (fenotipo del depósito graso “protector”), y sólo a partir del grupo de obesidad el ICC se hace ≥ 1 . Es decir, que los hombres, incluso manteniendo valores de ICC bajos, pueden ya empezar a tener síntomas de SAHS, lo que es concordante con la mayor predisposición del sexo masculino a los trastornos respiratorios del sueño.

Respecto al motivo de consulta, no hemos encontrado diferencias en los grupos establecidos según el IMC, de forma similar a lo descrito en los grupos establecidos por la edad, por lo que no parece útil hacer cuestionarios específicamente dirigidos a cada subgrupo etario o ponderal ya que no ayudaría a distinguir o a hacer una aproximación de presunción diagnóstica.

En lo que respecta a las correlaciones entre el IMC y otros parámetros, en los dos grupos extremos (pacientes con normopeso y obesos mórbidos) el IMC sólo se correlaciona con los demás parámetros antropométricos, pero no con los parámetros bioquímicos o con los de los estudios de sueño.

Por el contrario, en los grupos de pacientes con sobrepeso y con obesidad sí hemos encontrado varias correlaciones significativas entre el IMC y otros parámetros, como los del estudio de sueño (IAH, ID y CT_{90}) y los parámetros bioquímicos (mayores niveles de glucemia, de colesterol total, de LDL-colesterol y de triglicéridos).

Si analizamos las correlaciones del ICC, los resultados son mucho más relevantes que los obtenidos con el IMC. En el grupo de pacientes con normopeso, el ICC se correlaciona con muchas más variables, como todos los parámetros de sueño (empeorando sus valores al aumentar el ICC) y los parámetros bioquímicos (triglicéridos, LDL-colesterol y GGT, todos los cuales aumentan con el ICC). Se puede concluir que el ICC debería incluirse en la historia clínica de todos los pacientes con SAHS, sobre todo cuando su peso está dentro de valores normales, ya que este parámetro antropométrico, tan fácil de obtener en la práctica clínica diaria, parece ser un marcador mucho más sensible que el IMC a la hora de identificar a los pacientes en situación de más riesgo de desarrollar trastornos respiratorios del sueño y alteraciones en el perfil metabólico.

ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN SEGÚN LA CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA

Para la definición del patrón del depósito graso (central o periférico) en base a la circunferencia de la cintura en las mujeres se utiliza un valor de corte de 89,6 cms, y este punto de corte está dentro del rango de los valores que hemos encontrado exclusivamente en el grupo de mujeres con normopeso, no así en las mujeres con sobrepeso u obesidad. Es decir, que al empezar a ganar peso, las mujeres que desarrollan síntomas relacionados al SAHS (que son las que se han derivado por sospecha de SAHS y hemos incluido en este estudio) ya van adoptando un depósito graso con una distribución más centralizada de la grasa corporal, con valores más altos de la circunferencia de la cintura.

Se podría interpretar que las mujeres que empiezan a desarrollar síntomas de SAHS están seleccionadas ya desde fases muy iniciales y tienen una localización más centralizada de la grasa, aunque su cantidad global, según el IMC, sea normal y estén dentro del rango de normopeso.

Respecto a los resultados obtenidos en la determinación bioquímica en los 2 grupos de mujeres, las pacientes con mayor cintura tienen un peor perfil metabólico global, incluyendo parámetros glucémicos, lipídicos y del perfil hepático. En el mismo sentido, también respecto a las enfermedades de base o previas más relevantes destaca la mayor prevalencia de HTA y diabetes entre las mujeres con mayores cinturas, como corresponde al papel deletéreo del depósito graso abdominal. Igualmente, en los estudios de sueño hemos encontrado unas claras diferencias entre ambos grupos, con peores resultados respiratorios y oximétricos en las mujeres con mayores valores de la circunferencia de cintura.

Respecto a las correlaciones que se establecen con la circunferencia de la cintura, tanto en el grupo de mujeres con la cintura < 89,6 cm, como en el grupo con cinturas mayores, al incrementarse la circunferencia de la cintura hay un empeoramiento de los parámetros del estudio de sueño (IAH, ID y CT₉₀) y de los parámetros bioquímicos. Es decir, que el depósito graso a nivel abdominal, medido con la circunferencia de la cintura, parece que está

relacionado con el desarrollo del SAHS y con una afectación sistémica metabólica.

En las mujeres, de forma similar a lo que ocurre con el ICC, la cintura refleja de forma más precoz y sensible que el IMC las consecuencias metabólicas y la predisposición a desarrollar un trastorno respiratorio del sueño, y el aumento de los valores de la cintura puede suponer ya un perjuicio para la salud cardiovascular, incluso desde fases tempranas.

De los 2.248 pacientes que componían la población general, 1.744 eran hombres, en los que hemos considerado dos grupos atendiendo a la circunferencia de la cintura, según fuera menor o mayor de 94,6 cm. Al igual que lo descrito en el análisis de las mujeres, los hombres con circunferencias de la cintura por encima del valor de corte eran mayores, más obesos, con un patrón más central (con circunferencias del cuello e ICC más elevados) que los hombres con menor perímetro de cintura.

Respecto a las enfermedades de base o previas más relevantes, destaca la mayor prevalencia de HTA y diabetes entre los hombres con cinturas más aumentadas. También hemos encontrado una prevalencia más elevada de HTA, cardiopatía isquémica y diabetes en el grupo de hombres con mayor circunferencia de cintura y, a diferencia de lo que sucede con las mujeres, también es mayor la prevalencia de cardiopatía isquémica en el grupo con la cintura más aumentada.

Respecto a los resultados obtenidos en la determinación bioquímica en los 2 grupos de pacientes, los hombres con mayor cintura tienen un peor perfil metabólico global (parámetros glucémicos, del perfil lipídico y hepático) y en los estudios de sueño hemos encontrado unas claras diferencias entre ambos grupos, con peores resultados respiratorios y oximétricos en los hombres con valores de la circunferencia de cintura $\geq 94,6$ cm.

Respecto a las correlaciones encontradas entre la cintura y parámetros poligráficos y bioquímicos en ambos grupos de hombres, hemos encontrado que en los hombres, los parámetros bioquímicos y de sueño solo empeoraban al incrementarse la cintura en el grupo de hombres con cintura $\geq 94,6$ cm, no ocurriendo lo mismo con los hombres cuya cintura era $< 94,6$ cm. Es decir, parece que en los hombres, el hecho de tener valores de cintura ligeramente elevados, pero por debajo de determinado nivel de corte considerado como de riesgo, no tiene tanta repercusión fisiopatológica como en las mujeres, y es a partir de valores más aumentados de cintura, ya sí se ven en los hombres las consecuencias metabólicas y las alteraciones en el patrón respiratorio del sueño.

ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN SEGÚN LOS NIVELES DE GGT

Comparando los pacientes con niveles más altos de GGT con aquellos con GGT < 40 UI/l, hemos encontrado que los primeros son más jóvenes, más obesos, con un patrón de distribución de la grasa corporal más central, consumen más gramos de alcohol por día y presentan un perfil bioquímico más desfavorable.

También hemos encontrado diferencias entre ambos grupos en los antecedentes de enfermedades previas, como la HTA o la diabetes, lo que va en el mismo sentido de la relación entre elevación de los niveles de GGT y la mayor morbilidad, por lo que se le reconoce actualmente a la GGT un papel como marcador bioquímico de riesgo cardiovascular. Hay evidencia de que los niveles plasmáticos de GGT pueden ser indicadores del desarrollo de enfermedades cardiovasculares en las que el estrés oxidativo interviene como mecanismo fisiopatológico.

Hemos encontrado que los pacientes con niveles de GGT \geq 40 UI/l han mostrado un mayor número de eventos respiratorios y alteraciones oximétricas más intensas durante el sueño expresando que la gravedad del SAHS corre paralela a los niveles de GGT.

En el test de regresión logística binaria que hemos realizado, las únicas variables que han resultado predictoras de la existencia de niveles de GGT \geq 40UI/l han sido, sobre todo y de forma muy destacada, el ICC (con una OR tan elevada como 21,5), además de los niveles de la glucemia, del colesterol total, de los triglicéridos y los gramos de alcohol consumido por día (todos ellos con OR más modestas que la del ICC).

Los niveles de GGT se correlacionan de forma significativa con la gravedad del SAHS, pero esta correlación parece ser debida a la coexistencia de otros factores confundentes asociados, sobre todo la obesidad central, más que a los propios eventos respiratorios del síndrome.



<-Bibliografía->

1. Carmona Bernal C, Sánchez Armengol A. Documento de Consenso sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac* 2012; 24 (3):214-254.
2. Carrera M, Barbé F, Agustí AG. Papel de la vía aérea superior en la patogenia del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2000;36 (10):574-579.
3. Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Nishino T. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2007; 103:1379-85.
4. Durán 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;163:685-68.
5. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217-1239.
6. Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea in the elderly. A population-based study in the general population aged 71-100. *European Respiratory J* 2000;16(supl 31):167S. Annual Meeting of ERS. Madrid.
7. Grupo Español de Sueño (GES). Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*.2005; 41(Supl 4):3-110.
8. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*.2001;24:96-105.
9. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5:573-81.

10. Nieto FK, Young TB, Lind BK, Sahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-1836.
11. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *New Eng J Med* 2000;342:1378-1384.
12. Newman AB, Nieto J, Guirdry U, Lind BK, Redline S, Sharar E, Pickering TG, Quant SF. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular risk factors. The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:50-59.
13. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, Ballester E, Guerra JM, Sopeña JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-380.
14. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008;31:1071-8.
15. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009 Aug;6(8):e1000132. Epub 2009 Aug 18.
16. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-105.
17. Montserrat JM, Ferrer M, Hernández L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, Badia JR, Carrasco E, De Pablo J, Ballester E, Puig M. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:608-13.
18. Masa Jiménez JF, Rubio Fernández M. El SAHS: Un problema de salud pública. Situación en España. En: Martínez García MA y Durán-Cantolla J, editores. *Apnea del sueño en atención primaria. Puntos clave.* Barcelona: Editorial Respira;2009.p. 41-5.

19. Jennum P, Kjellberg J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. *Thorax* 2011; 6:560-6.
20. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103:30-6.
21. Abad Fernández A, Aizpuru F, Rubio Aramendi R, Ibáñez Cuerda L, de La Torre Muñecas G, Durán Cantolla J. Evolución de la escala de Epworth y del cumplimiento con CPAP en el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (supl 2): 55.
22. Eguía VM, Cascante JA. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Concepto, diagnóstico y tratamiento médico. *Anales Sis San Navarra*. 2007;30 (Suppl 1):53-74.
23. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007; 132: 325-37.
24. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;3:CD001106).
25. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosis with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005 Mar; 28(3): 309-14.
26. Mohrenin V. Gender differences in the expression of sleep- disordered breathing: role of upper airway dimensions. *Chest* 2001 Nov; 120(5):1442-7.
27. Dehlink E, Tan HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis* 2016 Feb; 8(2): 224–235.
28. Patinkin ZW, Feinn R, Santos M. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea in adolescents with obesity: A systematic literature review and meta-analysis. *Child Obes* 2017 Apr;13(2):102-110.

29. Ancoli- Israel S. Sleep apnea in older adults. Is it real and should age be the determining factor in the treatment decision matrix?. *Sleep Med Rev* 2007 Apr; 11(2): 83-85.
30. Norman D, Loredó JS. Obstructive sleep apnea in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008 Feb; 24(1): 151-165.
14
31. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007 Aug 15;3(5):467-72.
32. Hill JO, Bessesen D. What to do about the metabolic syndrome? *Arch Intern Med* 2003; 163:395-7.
33. Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome and cardiovascular outcomes. *Eur Heart J* 2004; 25 (9):709-11.
34. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160 (6):521–530.
35. Clarenbach CF, West SD, Kohler M. Is obstructive sleep apnea a risk factor for diabetes? *Discov Med* 2011;12:17–24.
36. Sökücü SN, Karasulu L, Dalar L, Ozdemir C, Seyhan EC, Aydın S, Altın S. Effect of hypoxia on glucose metabolism in non diabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2013 Aug;49(8):321-5.
37. Launois SH, Pépin JL, Lévy P. Sleep apnea in the elderly: a specific entity? *Sleep Med Rev*. 2007;11(2):87-97.

38. Caffo B, Diener-West M, Punjabi N, Samet J. A novel approach to prediction of mild obstructive sleep disordered breathing in a populations-based sample: The sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2010;33(12):1641-1648.
39. Tashkandi Y, Badr MS, Rowley JA. Determinants of apnea index in a sleep center population. *Sleep Breath*. 2005;9(4):181-186.
40. Soylu AC, Levent E, Sariman N, Alparslan S, Saygi A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath*. 2012;16(4):1151-1158.
41. Kushida C, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 pt 1):581-587.
42. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. 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 Dec 15; 3(7):737-47.
43. García-Díaz E, Quintana-Gallego E, Ruiz-García A, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol A, Botbol-Benhamou G, et al. Respiratory polygraphy whit actigraphy in the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007 Mar;131(3):725-732.
44. Alonso Álvarez ML, Terán Santos J, Cordero Guevara JA, Navazo Egüia AI, Ordax Carbajo E, Masa Jiménez JF, et al. Fiabilidad de la poligrafía respiratoria para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños. *Arch Bronconeumol* 2008; 44:318-23.
45. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009 Jul;34(1):243-260.
46. Nerfeldt P, Graf P, Borg S, Friberg D. Prevalence of high alcohol and benzodiazepine consumption in sleep apnea patients studied with blood and urine tests. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:1187-90.

47. Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2001; 5:167-72.
48. Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax*. 2004 Jan; 59(1) 50-5.
49. Campos-Rodríguez F, Peña-Griñán N, Reyes-Núñez N, De la Cruz-Morón I, Pérez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005 Aug; 128(2):624-33.
50. Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Terán-Santos J, Aguirregomoscorta JI, Gonzalez M, Lloberes P, Masa JF, De La Peña M, Carrizo S, Mayos M, Barbé F; Spanish Sleep and Breathing Group. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ* 2010 Nov 24;341:c5991.
51. Chan ASL, Cistulli PA. Oral appliance treatment of obstructive sleep apnea: an update. *Curr Opin Pulm Med* 2009 Nov; 15(6): 591-6.
52. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Have TT, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar; 163(3):608–13.
53. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May; 167(9): 1181-5.
54. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botbol-Benhamou G, Polo-Padillo J, Castillo-Gómez J. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med*. 2004 Oct;98(10):984-9.
55. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2000 Dec; 4(6):583-602.

56. Young T, Shahar E, Nieto F, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002 Apr 22; 162(8): 893-900.
57. Hass D, Foster G, Nieto J, et al. Age-dependent associations between sleep disordered breathing and hypertension. *Circulation* 2005; 111:614-621.
58. Hader C, Schroeder A, Hinz M, et al. Sleep disordered breathing in the elderly: comparison of women and men. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 85-91.
59. Browne HAK, Adams L, Simonds AK, et al. Impact of age on breathing and resistive pressure in people with and without sleep apnea. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1074-1082.
60. Browne HA, Adams L, Simonds AK, et al. Ageing does not influence the sleep-related decrease in the hypercapnic ventilatory response. *Eur Respir J* 2003; 21: 523-529.
61. Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, et al. Chemical control stability in the elderly. *J Physiol* 2007; 581: 291-298.
62. Browne HA, Adams L, Simonds AK, et al. Sleep apnoea and daytime function in the elderly: what is the impact of arousal frequency?. *Respir Med* 2003; 97: 1102-1108.
63. Mignot E, Lammers GJ, Ripley B. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol.* 2002;59:1553–62.
64. Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels. Physiologic and therapeutics implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2087–95.
65. Shiromani PJ, Lu J, Wagner D. Compensatory sleep response to 12 h wakefulness in young and old rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278:125–33.
66. Basheer R, Shiromani PJ. Effects of prolonged wakefulness on c-fos and AP1 activity in young and old rats. *Brain Res Mol Brain Res.* 2001;89:153–7.

67. Kendall AR, Lewy AJ, Sack RL. Effects of aging on the intrinsic circadian period of totally blind humans. *J Biol Rhythms*. 2001;16:87–95.
68. Duffy JF, Zeitzner JM, Rimmer DW. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:e297–303.
69. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, González V, Amorós C, Montserrat JM. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Med*. 2009;10:104–11.
70. Campos-Rodríguez F, Fernández Palacín A, Reyes Núñez N, Reina González A. Características clínicas y polisomnográficas del síndrome de apneas durante el sueño localizado en la fase REM. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:330–4.
71. Bliwise DL. Normal aging. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders;2000. p. 26–42.
72. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006;37:2317–21.
73. Endeshaw YW, White WB, Kutner M, Ouslander JG, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:280–285.
74. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010;122:352–360.
75. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnik HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, et al. Obstructive sleep apnea hypopnea and incident stroke: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:269–277.
76. Lavie L, Lavie P. Coronary collateral circulation in sleep apnea: A cardioprotective mechanism?. *Chest*. 2010;137:511–2.

77. Quintero M, Olea E, Conde SV, Obeso A, Gallego-Martin T, Gonzalez C, Monserrat JM, Gómez-Niño A, Yubero S, Agapito T. Age protects from harmful effects produced by chronic intermittent hypoxia. *J Physiol* 2016 Mar 15;594(6):1773-90.
78. Goff EA, O'Driscoll DM, Simmonds AK, et al. The cardiovascular response to arousal from sleep decreases with age in healthy adults. *Sleep* 2008; 31: 1009-1017.
79. Lavie P, Lavie L, Herer P. All cause mortality in men with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J*. 2005;27:1-7.
80. Martínez-García MA, Chiner E, Hernández L, Cortes JP, et al. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2015 Jul;46(1):142-51.
81. Stepnowsky C, Johnson S, Dimsdale J, Ancoli-Israel S. Sleep-apnea and health-related quality of life in African-American elderly. *Ann Behav Med* 2000;22:116-20.
82. Hernández C, Durán-Cantolla J, Lloberes P, González M. Novedades en la epidemiología, la historia natural, el diagnóstico y el tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2009;45(Supl 1): 3-10
83. Sforza E, Haba-Rubio J, De Bilbao F, Rochat T, Ibanez V. Performance vigilance task and sleepiness in patients with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2004;24:279-85.
84. Glasser M, Bailey N, Mc Millan A, Goff E, Morrell, M.J. Sleep apnoea in older people. *Breathe* 2011; 7:249-256.
85. Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007;116:277-88.
86. Annette M, Chihorek, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology* 2007;69:1823-7.
87. Abdal H, Pizzimenti JJ, Purvis CC. The eye in sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2006;7:107-15.

88. Brassington GS, King AC, Bliwise DL. Sleep problems as a risk factor for falls in a sample of community-dwelling adults aged 64–99 years. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1234–40.
89. Kadotani H, Kadotani T, Young T, Peppard PE, Finn L, Colrain IM, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA* 2001;285:2888–90.
90. Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, Mignot E, Redline S, Givelber RJ, et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: The Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2004;63:664–8.
91. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Johnson S, Marler M, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S. Cognitive changes and sleep disordered breathing in elderly: differences in race. *J Psychosom Res.* 2004;56:549–53.
92. Camarasa A, Gonzalez Vergara D, Serrano Rebollo JC, Barbe F. El síndrome de apnea-hipopnea del sueño en 2009. *Arch Bronconeumol* 2009;45(Supl.3):14–21.
93. Misra S, Malow BA. Evaluation of sleep disturbances in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2008;24:15–26.
94. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, et al. Cardiovascular Mortality in Obstructive Sleep Apnea in the Elderly: Role of Long-Term Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Nov 1;186(9):909-16.
95. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra F, et al. All-Cause and cardiovascular mortality in elderly patients with sleep apnea. Role of CPAP treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 183: 909–1002.
96. Aloia MS, Illiczky N, Di Dio P. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea. *J Psychosom Res* 2003; 56: 549–553.

97. Martínez-García MÁ, Chiner E, Hernández L, Cortes JP, et al. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2015 Jul;46(1):142-51.
98. Martínez-García MA, Amilibia J, Chiner E, et al. Apnea del sueño en individuos de edad avanzada. *Actividad asistencial (2002-2008)*. [Sleep apnoea in elderly patients: care activity in Spain (2002-2008).] *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 502–507.
99. Lee DH, Gross MD, Jacobs DR Jr. Association of serum carotenoids and tocopherols with gamma glutamyltransferase: the cardiovascular risk development in young adults (CARDIA) study. *Clin Chem* 2004; 50: 582–588.
100. Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Clin Chem* 2003; 49: 1358–1366.
101. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H; Vorarlberg. Health Monitoring and Promotion Program Study Group. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005;112: 2130-2137.
102. Meisinger C, Döring A, Schneider A, Löwel H; KORA Study Group. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 2006;189(2):297-302.
103. Stojakovic T, Scharnagl H, Trauner M, Pieske B, Wellnitz B, Seelhorst U, Schilling D, Winkelmann BR, Boehm BO, März W. Serum gamma-glutamyltransferase and mortality in persons undergoing coronary angiography-The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2010;208(2):564-71.
104. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, Wang TJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Gamma Glutamyl Transferase and Metabolic Syndrome,

- Cardiovascular Disease and Mortality Risk: The Framingham Heart Study. *ArteriosclerThrombVascBiol*2007;27:127-133.
105. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular Morbidity in Obstructive Sleep Apnea. Oxidative Stress, Inflammation, and Much More. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:369–375
106. DevulapallyK, Pongonis R, Khayat R. OSA: the new cardiovascular disease: Part II: overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea. *Heart Fail Rev.* 2009; 14: 155–164.
107. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35–51.
108. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566–570.
109. Lee SD, Ju G, Choi JA, Kim JW, Yoon IY. The association of oxidative stress with central obesity in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012 Jun;16(2):511-517.
110. Mancuso M, Bonanni E, Lo Gerfo A, Orsucci D, Maestri M, Chico L, Di Coscio E, Fabbrini M, Siciliano G, Murri L. Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2012 Jun;13(6):632-636.
111. Barceló A, Miralles C, Barbé F, Vila M, Pons S, Agustí AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnea. *Eur Respir J* 2000; 16: 644–647.
112. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, Durán J, Agustí AG. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006; 27:756-60.

113. Kanbay A, Kaya E, Buyukoglan H, Ozdogan N, Kaya MG, Oymak FS, Gulmez I, Demir R, Kokturk O. Serum gamma-glutamyltransferase activity is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2011;105:637-642.

114. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. 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 Oct 20;120(16):1640-1645.

115. Sánchez-Armengol A, Villalobos-López P, Caballero-Eraso C, Carmona-Bernal C, Asensio-Cruz M, Barbé F, Capote F. Gamma glutamyltransferase and oxidative stress in obstructive sleep apnea: a study in 1744 patients. *Sleep Breath*. 2015 Sep;19(3):883-90.

116. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gómez M, Forga L, Martínez JA, Martínez-González MA. Trends in obesity, diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia in Spain (1997-2003). *Med Clin (Barc)*. 2007;129:405–8.

117. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375: 1737–1748.

118. Sokol RJ. The chronic disease of childhood obesity: the sleeping giant has awakened. *J Pediatr* 2000;136: 711-3.

119. Mohamadi A, Cooke DW. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Adolesc Med State Art Rev* 2010; 21: 103–119.

120. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 85–97.

121. Trayhurn P, Wood S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347–355.
122. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006 Dec 14;444(7121):847-853.
123. Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines: energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 2006; 136: Suppl. 7, 1935S–1939S.
124. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
125. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition; a consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469–480.
126. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365: 1415–28.
127. Namyslowski G, Scierski W, Mrowka-kata K, Kawecka I, Kawecki D, Czecior E. Sleep study in patients with overweight and obesity. *J Physiol Pharmacol* 2005;56(Supp 6):59–65.
128. Yin J, Gao Z, He Q, et al. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009 Feb; 296(2): E333–E342.
129. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest*. 2007;131:1387–92.
130. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med* 2009; 6: 60–75.

131. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3701–3710.

132. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Corbatón-Anchuelo A, Gabriel R, Lorenzo C, Serrano Ríos M. Revised waist circumference cut-off points for the criteria of abdominal obesity in the Spanish population: multicenter nationwide Spanish population based study. *Av Diabetol* 2011;27(5):168–74.

133. De Portugal Álvarez J, De Portugal F, del Rivero J, Rivera Berrio L, Chimpén Ruiz V, González San Martín, F, Sánchez Rodríguez A. Waist/hip ratio and vascular riskfactors in obese and non obese individuals. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain:1984)* 14(1):3-8.

134. Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes melitus. *Am J Med* 2003; 115: Suppl. 8A, 24S–28S.

135. Ginsberg HN, MacCallum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr* 2009; 4: 113–119.

136. Chirovsky DR, Fedirko V, Cui Y, et al. Prospective studies on the relationship between high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 404–423.

137. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.

138. Carter R 3rd, Watenpaugh DE. Obesity and obstructive sleep apnea: Or is it OSA and obesity? *Pathophysiology* 2008 Aug;15(2):71–7.

139. Bonuck K, Parikh S, Bassila M. Growth failure and sleep disordered breathing: a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70: 769–778.
140. Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, et al. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long term outcomes. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 274–282.
141. Campos Rodríguez F, Reyes Núñez J, Pérez Ronchel I et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño. *Neumosur* 2005; 17, 2: 147-152.
142. Rabec C, De Lucas Ramos P, Veale D. Complicaciones respiratorias de la obesidad. *Arch Bronconeumol* 2011;47(5):252–261.
143. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative to mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses* 2006;66:1069–1073.
144. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009; 33: 1467–1484.
145. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8 (3): 250–260.
146. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, Minenna A, Giorgino R, De Pergola G. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:669–75.
147. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010; 137: 95–101.

148. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adiposetissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 39: 746–767.

149. Dacal Quintas R, Tumbeiro Novoa M, Alves Pérez MT et al. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño en pacientes normopeso: características y comparación con pacientes con sobrepeso y obesidad. *Arch Bronconeumol* 2013;49(12):513–517.

150. Wang F, Wu S, Song Y, Tang X, Marshall R, Liang M, Wu Y, Qin X, Chen D, Hu Y. Waist circumference, body mass index and waist to hip ratio for prediction of the metabolic syndrome in Chinese. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009 Oct;19(8):542-7.

151. Kimyagarov S, Klid R, Levenkrohn S, Fleissig Y, Kopel B, Arad M, Adunsky A. Body mass index (BMI), body composition and mortality of nursing home elderly residents. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2010; 51(2):227-230.

152. Tantrakul V, Guilleminault C. Chronic sleep complaints in premenopausal women and their association with sleep-disordered breathing. *Lung* 2009;187:82-92.

153. Hachul H, Bittencourt LRA, Soares JM Jr, Tufik S, Baracat EC. Sleep in post-menopausal women: differences between early and late post-menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:81-84.

154. Resta O, Caratozzolo G, Pannacciulli N, et al. Gender, age and menopause effects on the prevalence and the characteristics of obstructive sleep apnea in obesity. *Eur J Clin Invest* 2003;33:1084-1089.

155. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001;120:151-155.

156. Resta O, Bonfitto P, Sabato R, De Pergola G, Barbaro MPF. Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause. *Diabetes Nutr Metab* 2004;17:296-303.

157. Anttalainen U, Saaresranta T, Aittokallio J, et al. Impact of menopause on the manifestation and severity of sleep-disordered breathing. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1381-1388.

158. Mirer AG, Young T, Palta M, Benca RM, Rasmuson A, Peppard PE. Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study. 2017 Feb;24(2):157-162.

159. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath* 2003;7:25-29.

160. D'Ambrosio C, Stachenfeld NS, Pisani M, Mohsenin V. Sleep, breathing, and menopause: the effect of fluctuating estrogen and progesterone on sleep and breathing in women. *Gend Med* 2005;2:238-245.

161. Marcouiller F, Boukari R, Laouafa S, Lavoie R, Joseph V. The nuclear progesterone receptor reduces post-sigh apneas during sleep and increases the ventilatory response to hypercapnia in adult female mice. *PLoS One* 2014 Jun 19;9(6):e100421.

162. Martins AB, Tufik S, Moura SM. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol* 2007;33:93-100.

163. Mirer AG, Peppard PE, Palta M, Benca RM, Rasmuson A, Young T. Menopausal hormone therapy and sleep-disordered breathing: evidence for a healthy user bias. *Ann Epidemiol* 2015;25:779.

164. Ogretmenoglu O, Suslu AE, Yucel OT, Onerci TM, Sahin A. Body fat composition: a predictive factor for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2005;115:1493-8.

165. Lahti-Koski M, Harald K, Männistö S, Laatikainen T, Jousilahti P. Fifteen-year changes in body mass index and waist circumference in Finnish adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:398-404.

166. Lean ME, Katsarou C, McLoone P, Morrison DS. Changes in BMI and waist circumference in Scottish adults: use of repeated cross-sectional surveys to explore multiple age groups and birth-cohorts. *Int J Obes*2013;37:800-8.

167. Midthjell K, Lee CM, Langhammer A, Krokstad S, Holmen TL, Hveem K, et al. Trends in overweight and obesity over 22 years in a large adult population: the HUNT Study, Norway. *Clin Obes* 2013;3:12–20.

168. Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2002;6:157-73.

169. Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology*2013;18:140–6.

170. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*2013;229:489–95.

171. Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:720–8.

172. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnea. *J Sleep Res* 2009;18:397–403.

173. Mehra R, Stone KL, Varosy PD, Hoffman AR, Marcus GM, Blackwell T, Ibrahim OA, Salem R, Redline S. Nocturnal arrhythmias across a spectrum of obstructive and central sleep-disordered breathing in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS sleep) study. *Arch Intern Med* 2009;169:1147–1155.

174. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, L. Cabero-Salt L, Jiménez-Ibáñez I, Gastaldo-Palop T. Valor predictivo de la clínica para la identificación de los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño susceptibles de tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP). *Arch Bronconeumol* 2003;39(10):449-54.

175. Lee K, Lee S, Kim YJ. Waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometry measured abdominal adiposity, and computed tomographically derived intra-abdominal fat area on detecting metabolic risk factors in obese women. *Nutrition* 2008;24:625-31.

176. Yeo SE, Hays NP, Dennis RA, et al. Fat distribution and glucose metabolism in older, obese men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1393-401.

177. Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, Tzouvelekis A, Skarlatos A, Konsta M, et al. Predictors of obstructive sleep apnea in males with metabolic syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:281-6

178. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PMA, Wilding JPH. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European Heart Journal* 2004;25:735-41.

179. 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 Pulmonary Medicine* 2015; 15:105.

180. O'Hearn DJ, Gold AR, Gold MS, Diggs P, Scharf SM. Lower extremity edema and pulmonary hypertension in morbidly obese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009;13:25-34.
181. Vitiello MV, Larsen LH, Moe KE. Age-related sleep change: Gender and estrogen effects on the subjective-objective sleep quality relationships of healthy, non complaining older men and women. *J Psychosom Res* 2004; 56: 503–510.
182. Roenneberg T, Kuehnele T, Pramstaller PP, Ricken J, Havel M, Guth A, et al. A marker for the end of adolescence. *Curr Biol* 2004;14:R1038–R1039.
183. Duarte LL, Menna-Barreto L, Miguel MA, Louzada F, Araujo J, Alam M, et al. Chronotype ontogeny related to gender. *Braz J Med Biol Res* 2014;47:316–320.
184. Barbosa AA, Miguel MA, Tufik S, Sabino FC, Cendoroglo MS, Pedrazzoli M. Sleep disorder or simple sleep ontogeny? Tendency for morningness is associated with worse sleep quality in the elderly. *Braz J Med Biol Res* 2016 Oct 10; 49(10):e5311.
185. Campbell SS, Murphy PJ. The nature of spontaneous sleep across adulthood. *J Sleep Res* 2007;16:24–32.
186. Jones KH, Ellis J, von Schantz M, Skene DJ, Dijk DJ, Archer SN. Age-related change in the association between a polymorphism in the PER3 gene and preferred timing of sleep and waking activities. *J Sleep Res* 2007;16:12–16.
187. Taillard J, Philip P, Chastang JF, Bioulac B. Validation of Horne and Östberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of French workers. *J Biol Rythms* 2004; 19:76-86.

188. Paine SJ, Gander PH, Travier N. The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30–49 years). *J Biol Rythms* 2006; 21:68-76.

189. Mahmood K; Akhter N; Eldeirawi K; Önal E; Christman JW; Carley DW; Herdegen JJ. Prevalence of type 2 diabetes in patients with obstructive sleep apnea in a multi-ethnic sample. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):215-221.

190. Nannapaneni S, Ramar K, Surani S. Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: A comprehensive literature review. *World J Diabetes* 2013 Dec 15; 4(6): 238–244.

191. Shahar E, Whitney CW, 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;163:19–25.

192. Guan J, Yi H, Zou J, Meng L, Tang X, Zhu H, Yu D, Zhou H, Su K, Yang M, Chen H, Shi Y, Wang Y, Wang J, Yin S; Distinct severity stages of obstructive sleep apnoea are correlated with unique dyslipidaemia: large-scale observational study. Shanghai Sleep Health Study Research Group. *Thorax* 2016 Apr;71(4):347-55.

193. Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in China: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 243–252.

194. Roche F, Sforza E, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Celle S, Picard-Kossovsky M, Gaspoz JM, Barthélémy JC. Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly PROOF Study Group. *Sleep Med* 2009 Sep;10(8):882-6.

195. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12–17.

196. Degache, F, Sforza E, Dauphinot V, Celle S, Garcin A, Collet P, Pichot V., Barthélémy JC, Roche F. PROOF Study Group. Relation of Central Fat Mass to Obstructive Sleep Apnea in the Elderly. *Sleep* 2013 Apr 1;36(4):501-7.

197. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body Mass Index is inversely related to mortality in older people after adjustment for waist circumference. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(12):2112-2118.

198. Weiss A, Beloosesky Y, Boaz M, Yalov A, Kornowski R, Grossman E. Body mass index is inversely related to mortality in elderly subjects. *J Gen Intern Med.* 2008 Jan; 23 (1):19-24.

199. Woo J, Ho SC, Yu AL, Sham A. Is waist circumference a useful measure in predicting health outcomes in the elderly? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002. Oct;26(10):1349-55.

200. Oreopoulos A, Kalantar-Zadeh K, Sharma AM, Fonarow GC. The obesity paradox in the elderly: potential mechanisms and clinical implications. 2009 25(4):643-659.

201. Cohen-Mansfield J, Perach R. Is there a reversal in the effect of obesity on mortality in old age? *J Aging Res* 2011;2011:765071.

202. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight and obesity. *JAMA* 2005;293(15):1861-7.

203. Ajani UA, Lotufo PA, Gaziano JM, Lee IM, Spelsberg A et al. Body mass index and mortality among US male physicians. *Ann Epidemiol* 2004 Nov;14(10):731-9.

204. Hayashi R, Iwasaki M, Otani T, et al. Body mass index and mortality in a middle-aged Japanese cohort. *J Epidemiol* 2005;15(3):70–7.
205. Schooling CM, Lam TH, Li ZB, et al. Obesity, physical activity, and mortality in a prospective Chinese elderly cohort. *Arch Intern Med* 2006;166(14):1498–504.
206. Locher JL, Roth DL, Ritchie CS, Cox K, Sawyer P, Bodner EV, Allman RM. Body mass index, weight loss, and mortality in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.2007 Dec;62(12):1389-92.
207. Lang IA, Llewellyn DJ, Alexander K, Melzer D. Obesity, physical function, and mortality in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008 Aug;56(8):1474-8.
208. Stessman J, Jacobs JM, Ein-Mor E, Bursztyjn M. Normal body mass index rather than obesity predicts greater mortality in elderly people: the Jerusalem longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 2009 Dec;57(12):2232-8.
209. Reis JP, Macera CA, Araneta MR, Lindsay SP, Marshall SJ, Wingard DL. Comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Jun;17(6):1232-9.
210. Grabowski DC, Ellis JE. High body mass index does not predict mortality in older people: analysis of the longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc* 2001 Jul;49(7):968-79.
211. Corrada MM, Kawas CH, Mozaffar F, Paganini-Hill A. Association of body mass index and weight change with all-cause mortality in the elderly. *Am J Epidemiol* 2006 May 15;163(10):938-49.
212. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007 Jan;153(1):74-81.
213. Curtis JP, Selter JG, Wang Y et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005 Jan 10;165(1):55-61.

214. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. *J Card Fail* 2003 Feb;9(1):29-35.

215. Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003 Apr 1;91(7):891-4.

216. Inelmen EM, Sergi G, Coin A, Miotto F, Peruzza S, Enzi G. Can obesity be a risk factor in elderly people?. *Obes Rev* 2003 Aug;4(3):147-55.

217. Rössner S. Obesity in the elderly—a future matter of concern?. *Obes Rev* 2001 Aug;2(3):183-8.

218. Kulminski A, Yashin A, Ukraintseva S et al. Accumulation of health disorders as a systemic measure of aging: findings from the NLTC data. *Mech Ageing Dev* 2006 Nov;127(11):840-8.

219. Lovin S, Bercea R, Cojocaru C, Rusu G, Mihăescu T. Body composition in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome bio-impedance reflects the severity of sleep apnea. *Multidiscip Respir Med* 2010 Feb 28;5(1):44-9.

220. Martínez-Rivera C, Abad J, Fiz JA, Ríos J, Morera J. Usefulness of truncal obesity indices as predictive factors for obstructive sleep apnea syndrome *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jan;16(1):113-8.

221. Davidson TM, Patel MR (2008) Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope* Feb 2008; 118(2): 339–347.

222. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B; Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)* 2005;125(12):460–6.

223. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev* 2012;13:388–92.
224. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(6):579–587.
225. García-Goñi M, Hernández-Quevedo C. The evolution of obesity in Spain. *Eurohealth* 2012;18 (1):22-25.
226. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García-López M, Martínez-González MA. Increasing Trend in the Prevalence of Morbid Obesity in Spain: From 1.8 to 6.1 per Thousand in 14 Years. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(5):424–426.
227. Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. *Arch Intern Med* 2003;163:2146-8.
228. Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Public Health* 2007;121:492–6.
229. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010;303:235–41.
230. Kapsimalis F, Kryger M. Sleep breathing disorders in the U.S. female population. *J Womens Health* 2009;18:1211-1219.
231. Santiago-Recuerda A, Gómez-Terreros FJ, Caballero P, Martín-Duce A, Soleto MJ, Vesperinas G, Pérez-Fernández E, Villamor J, Álvarez-Sala R. Relationship between the upper airway and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in morbidly obese women. *Obes Surg* 2007 May;17(5):689-97.

232. Santiago A, Carpio C, Caballero P, Martín-Duce A, Vesperinas G, Gómez de Terreros F, MA, Gómez Mendieta MA, Álvarez-Sala R, García de Lorenzo A. Efecto de la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica sobre la función respiratoria y el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en mujeres con obesidad mórbida. *Nutr Hosp* 2015;32(3):1050-1055.

233. Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC, et al. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010;33:467-74.

234. Gómez de Terreros FJ, Caballero P, Ana S, Soletto MJ, Martín-Duce A, Álvarez-Sala R. The upper airway and obstructive sleep apnea in morbidly obese women. *Sleep* 2004 Mar 15;27:352.

235. Heo M, Faith MS, Mott JW et al. Hierarchical linear models for the development of growth curves: an example with body mass index in overweight/obese adults. *Stat Med* 2003;22:1911–1942.

236. Le Petit C, Berthelot JM. Obesity—a growing issue. *Health Rep* 2006;17:43–50.

237. Wang YC, Colditz GA, Kuntz KM. Forecasting the obesity epidemic in the aging U.S. population. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2855–2865.

238. Basu A. Forecasting distribution of body mass index in the United States: is there more room for growth? *Med Decis Making* 2010;30:E1–E11.

239. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2323–2330.

240. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, Harris TB, Everhart JE, Schenker N. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr* 2009 Feb; 89(2): 500–508.

241. Fernández JR, Heo M, Heymsfield SB, et al. Is percentage body fat differentially related to body mass index in Hispanic Americans, African Americans, and European Americans?. *Am J Clin Nutr* 2003;77:71–5.
242. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Nov;93(11) Suppl1:S57-S63.
243. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Alcohol and adiposity: effects of quantity and type of drink and time relation with meals. *Int J Obes* 2005 Dec;29(12):1436–1444.
244. Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NK, Khaw KT. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res* 2005;13:1466–1475.
245. Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Dey Biswas SK, Leary SD, Reddy KS, Barker DJ, Bhargava SK. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. *Am J Clin Nutr* 2005;82:256–266.
246. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i-xii, 1-253.
247. Rudnick EF, Walsh JS, Hampton MC, Mitchell RB. Prevalence and ethnicity of sleep-disordered breathing and obesity in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(6):878-882.
248. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics* 2007;120(2):340-345.
249. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(4): 401-408.

250. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, et al. Kuopio Sleep Apnea Group. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Med* 2014 Mar;15(3):329-35.

251. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, MD, Somers VK. *Chest* 2010 Mar; 137(3):711–719.

252. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe □sleep apnea. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(9):1048-1054.

253. Nena E, Steiropoulos P, Papanas N, et al. Sleepiness as a marker of glucose deregulation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012 Mar;16(1):181-6.

254. Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med* 1998;158:1333-1337.

255. Panossian LA, Veasey SC. Daytime Sleepiness in Obesity: Mechanisms Beyond Obstructive Sleep Apnea—A Review. *Sleep* 2012 May1;35(5): 605–615.

256. Lee ZS, Critchley JA, Tomlinson B, et al. Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese. *Metabolism* 2001;50:135-43. □

257. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation* 2002;106:2659-65.

258. Straznicky NE, Lambert EA, Lambert GW, Masuo K, Esler MD, Nestel PJ. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5998-6005.

259. Álvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002;106:2533-6.

260. Fitzgerald MP, Litman HJ, Link CL, McKinlay JB; BACH Survey Investigators. The Association of Nocturia With Cardiac Disease, Diabetes, Body Mass Index, Age and Diuretic Use: Results From the BACH Survey. *J Urol* 2007 Apr;177(4):1385-9.

261. Asplund R, Aberg HE. Nocturia in relation to body mass index, smoking and some other life-style factors in women. *Climacteric* 2004 Sep;7(3): 267-73.

262. Tikkinen KA, Auvinen A, Huhtala H, Tammela TL. Nocturia and obesity: a population-based study in Finland. *Am J Epidemiol* 2006 Jun 1;163(11): 1003-11.

263. Romero E, Krakow B, Haynes P, Ulibarri V. Nocturia and snoring: predictive symptoms for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2010 Dec; 14(4):337–343.

264. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign or ostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: New approaches to old problems. *J Urol* 2007 Aug;178(2):395-401.

265. 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.

266. Kalra M, Inge T, Garcia V, Daniels S, Lawson L, Curti R, Cohen A, Amin R. Obstructive Sleep Apnea in Extremely Overweight Adolescents undergoing Bariatric Surgery. *Obes Res* 2005 Jul;13(7):1175-9.

267. Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:869–94.

268. Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg* 2007;17(1):95-99.

269. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp* 2009;24(4):415-421.

270. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8–11 December 2008.

271. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61:646-53.

272. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, et al. Cross validation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes* 2006;30:23-30.

273. Schäfer H, Pauleit D, Sudhop T et al. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;122:829–839.

274. Gil Montalbán E, Zorrilla Torras B, Ortiz Marrón H, Martínez Cortés M, Donoso Navarro E, Nogales Aguado P, de la Calle Blasco H, Medrano Alberó MJ, Cuadrado Gamarra I. Prevalence of diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in the adult population of the autonomous region of Madrid (Spain): the PREDIMERC study. *Gac Sanit* 2010 May-Jun;24(3):233-40.

275. Zazai R, Wilms B, Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. Waist circumference and related anthropometric indices are associated with metabolic traits in severely obese subjects.

Obes Surg. 2014 May;24(5):777-82.

276. Kang HH, Kang JY, Ha JH, Lee J, Kim SK, Moon HS, Lee SH. The Associations between Anthropometric Indices and Obstructive Sleep Apnea in a Korean Population. PLoS One 2014;9(12): e114463.

277. Heckbert SR, Post W, Pearson GD, Arnett DK, Gomes AS, Jerosch-Herold M, Hundley WG, Lima JA, Bluemke DA. Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2006; 48:2285–2292.

278. Sakuta H, Suzuki T, Yasuda H, Ito T. Gamma-glutamyltransferase and metabolic risk factors for cardiovascular disease. Intern Med 2005 Jun;44(6):538-41.

279. Lee DH, Jacobs DR Jr. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. Atherosclerosis 2005 Feb;178(2):327-30.

280. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T, Otsuka N. Serum gamma-glutamyltransferase levels are associated with metabolic syndrome in community-dwelling individuals. J Atheroscler Thromb. 2009 Aug;16(4):355-62.

281. Song SH, Kwak IS, Kim YJ, Kim SJ, Lee SB, Lee DW, Lee BE. Can gamma-glutamyltransferase be an additional marker of arterial stiffness?. Circ J 2007 Nov;71(11):1715-20.

282. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol* 1995 Oct 1;142(7):699-708.

283. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V, Schuberth S, Fraisse E, Fliedner TM. Distribution, determinants, and prognostic value of gamma-glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort of construction workers from southern Germany. *Prev Med* 1997 May-Jun;26(3):305-10.

284. Bots ML, Salonen JT, Elwood PC, Nikitin Y, Freire de Concalves A, Inzitari D, et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of stroke: the EUROSTROKE project. *J Epidemiol Community Health* 2002 Feb;56 Suppl1:i25-9.

285. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes: A 4 year follow-up study. *Diabetologia* 2003 Mar;46(3):359-64.