Jefferson Cabral de Carvalho

**Eficiência cardiorrespiratória durante o exercício progressivo em pacientes com
síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ivani Credidio Trombetta

SÃO PAULO

2017

Jefferson Cabral de Carvalho

**Eficiência cardiorrespiratória durante o exercício progressivo em pacientes com
síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ivani Credidio Trombetta

SÃO PAULO

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Jefferson Cabral de

Eficiência cardiorrespiratória durante o exercício progressivo em
pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono / Jefferson
Cabral de Carvalho. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas.

Orientadora: Ivani Credidio Trombetta.

Descritores: 1.Teste de esforço 2.Inclinação da eficiência de absorção de
oxigênio 3.Apneia obstrutiva do sono 4.Leptina 5.Síndrome X metabólica

USP/FM/DBD-092/17

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à toda minha família, que sempre me deu todo o suporte ao longo dessa jornada. Agradeço minha mãe Tereza e meu pai Gilmar, que me deram toda educação e apoio para que eu conseguisse conquistar todos os meus objetivos.

À minha linda avó Terezinha, que me criou durante toda minha infância, e sou o que sou hoje graças a ela. Ao meu querido avô Diomedes, que não está mais entre nós, mas que junto com a minha avó, me deram toda educação e carinho.

À minha irmã linda, minha amiga, minha confidente, minha parceira que eu amo tanto, e sempre esteve por perto, preocupado comigo, durante toda minha jornada.

Aos meus tios e primos, que são muitos. Obrigado por todo apoio durante todos esses anos.

E a todos os meus amigos que sempre me apoiaram nessa caminhada. Se cheguei até aqui, foi por causa de vocês.

AGRADECIMENTOS

À Profª Drª Ivani Credidio Trombetta, minha querida amiga, orientadora e 2º mãe, agradeço por me aceitar como aluno e por todo seu ensinamento. Obrigado por confiar na minha capacidade, e por estar comigo em todos os momentos, principalmente os mais difíceis.

Ao Prof Dr Alexandre Galvão, meu grande professor e amigo. Se eu estou aqui hoje, e se tenho tudo o que tenho hoje, não tenha dúvida que foi por sua causa. Muito obrigado por me acolher, me orientar e dar tantas oportunidades. Você foi uma das principais pessoas que entraram na minha vida, e eu sou muito grato por isso.

À Profª Drª Débora Rocco, por todas as broncas, aprendizado e orientação, desde o início da minha carreira, até hoje. Você e o Profº Alexandre me tornaram um profissional muito mais qualificado.

A toda equipe de Reabilitação Cardiopulmonar da Amil, que me fizeram crescer muito como profissional e como pessoa. Agradeço cada um de vocês pelos ensinamentos e pela amizade.

À Profª Maria Janiere N. N. Alves, muito obrigado por toda a ajuda durante a realização do projeto, e pela sua orientação durante o período que passei no Laboratório.

À Dra. Ana Maria W. Braga, por ajudar na realização dos Testes de esforço cardiopulmonar e por todas as broncas, que me fez tornar um profissional muito melhor.

Ao grupo SMet, Sara Rodrigues, Akothirene Dutra e Felipe Cepêda, obrigado pela troca de experiências, informações e principalmente pela amizade de cada um de vocês.

A toda equipe do aquário, que sem eles, provavelmente eu não estaria aqui hoje.
Obrigado pela ajuda, instruções e troca de informações e pela união de todo grupo.

Valeu galera!!!

As meninas da secretaria, Mônica Marques, Sandra Sino, Mari Santos e Fabiana Guimarães, obrigado por toda receptividade, carinho e ajuda durante todo esse tempo
À Pós-graduação em Ciências Médicas, por me orientar e aconselhar da melhor maneira possível.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de mestrado, e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro ao projeto.

“ Elogie em público, e corrija em particular. Um sábio orienta sem ofender, e ensina sem humilhar “

Mário Cortella

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de Internacional *Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	Síndrome metabólica.....	5
1.2.	Apneia obstrutiva do sono.....	7
1.3.	Resposta cardiorrespiratória durante o teste de esforço cardiopulmonar.....	10
1.4.	Comportamento do <i>oxygen uptake efficiency slope</i> em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono.....	13
2.	OBJETIVOS.....	15
2.1.	Objetivo geral.....	16
2.2.	Objetivos específicos.....	16
2.3.	Hipóteses.....	16
3.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
3.1.	Amostra.....	18
3.2.	Avaliações.....	20
3.2.1	Avaliação da composição corporal.....	20

3.2.2	Avaliação da circunferência abdominal.....	21
3.2.3	Exames laboratoriais.....	21
3.2.4	Avaliação da apneia obstrutiva do sono.....	22
3.2.5	Teste de esforço cardiopulmonar.....	24
3.3.	Análise estatística.....	27
4.	RESULTADOS.....	28
4.1.	Características básicas, critérios de diagnósticos e prevalência da síndrome metabólica.....	29
4.2.	Polissonografia noturna.....	31
4.3.	Composição corporal e marcadores inflamatórios e metabólicos.....	31
4.4.	Teste de esforço cardiopulmonar.....	33
4.5.	Consumo de oxigênio no limiar anaeróbio.....	34
4.6.	Relação consumo de oxigênio e carga de trabalho.....	35
4.7.	Consumo de oxigênio pico corrigido pelo peso corporal.....	36
4.8.	Consumo de oxigênio pico corrigido pela massa livre de gordura.....	36
4.9.	Porcentagem do consumo de oxigênio pico predito.....	37
4.10.	<i>Oxygen uptake efficiency slope</i> corrigido pelo peso corporal.....	37
4.11.	<i>Oxygen uptake efficiency slope</i> corrigido pela massa livre gordura.....	38
4.12.	Correlação do consumo de oxigênio pico com os índices submáximos.....	39
4.13.	Correlação do <i>oxygen uptake efficiency slope</i> com o índice de massa corporal, com os fatores de risco da síndrome metabólica, com os dados da polissonografia e com a massa gorda.....	40
4.14.	Correlação da massa gorda com a leptina.....	42
4.15.	Correlação do <i>Oxygen uptake efficiency slope</i> com a leptina.....	42
5.	DISCUSSÃO.....	43

5.1.	Utilização do <i>oxygen uptake efficiency slope</i> como marcador submáximo no teste de esforço cardiopulmonar.....	45
5.2.	Parâmetros do teste	
5.3.	de esforço cardiopulmonar em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono.....	46
5.4.	Relação entre gordura corporal e eficiência cardiorrespiratória.....	51
5.5.	Leptina, controle ventilatório e eficiência cardiorrespiratória.....	53
5.6.	Limitações.....	55
5.7.	Sugestões para trabalhos futuros.....	55
6.	CONCLUSÕES.....	56
7.	REFERÊNCIAS.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

AOS	Apneia obstrutiva do sono
CA	Circunferência abdominal
CS	Controle saudável
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EOG	Eletrooculograma
FC _{máx}	Frequência cardíaca máxima
HDL-c	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
IAH	Índice de apneia/hipopneia
IMC	Índice de massa corporal
IMD	Índice de micro despertar
MLG	Massa livre de gordura
N1	Estágio 1 do sono
N2	Estágio 2 do sono
N3	Estágio 3 do sono
<i>OUES</i>	<i>Oxygen Uptake Effeciene Slope</i>
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa

PetCO ₂	Pressão expirada final de dióxido de carbono
PetO ₂	Pressão expirada final de oxigênio
PSG	Polissonografia noturna
QR	Quociente respiratório
REM	Rapid eye movement (movimento rápido dos olhos)
SaO ₂ min	Saturação mínima de oxigênio
SMet	Síndrome Metabólica
TECP	Teste de esforço cardiopulmonar
TG	Triglicérides
TT	Tempo total
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
VE	Ventilação pulmonar
VE/VCO ₂	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VE/VO ₂	Equivalente ventilatório de oxigênio
VO ₂ LA	Consumo de oxigênio no limiar anaeróbio
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio pico
Δ VO ₂ /ΔW	Relação consumo de oxigênio e carga de trabalho

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comportamento do <i>Oxygen uptake efficiency slope</i>	3
Figura 2. Planejamento experimental.....	20
Figura 3. Polissonografia.....	23
Figura 4. Teste de esforço cardiopulmonar.....	25
Figura 5. Consumo de oxigênio no limiar anaeróbio.....	32
Figura 6. Relação consumo de oxigênio e carga de trabalho.....	35
Figura 7. Consumo de oxigênio pico corrigido pelo peso corporal.....	36
Figura 8. Consumo de oxigênio pico corrigido pela massa livre de gordura.....	36
Figura 9. Porcentagem do consumo de oxigênio pico predito.....	37
Figura 10. <i>Oxygen uptake efficiency slope</i> corrigido pelo peso corporal.....	37
Figura 11. <i>Oxygen uptake efficiency slope</i> corrigido pela massa livre gordura.....	38
Figura 12. Correlação da massa gorda com a leptina.....	42
Figura 13. Correlação do <i>Oxygen uptake efficiency slope</i> com a leptina.....	42

LISTA DE SIGLAS

<i>AASM</i>	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
CaPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de pesquisa
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<i>IDF</i>	<i>Internacional Diabetes Federation</i>
<i>NCEP-ATPIII</i>	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
USP	Universidade de São Paulo
I-DBSM	I Diretriz Brasileira no diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica

LISTA DE SÍMBOLOS

Cm	Centímetros
Kg	Quilograma
kg/m ²	quilograma/metro quadrado
mg/dL	miligramas/decilitro
Min	Minuto
ml	Mililitro
ml/kg/min	mililitro por quilograma por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
n	Amostra
P	nível descritivo de probabilidade do teste
S	Segundos
>	maior que
≥	maior ou igual

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características básicas, critérios de diagnóstico da síndrome metabólica e prevalência desses critérios.....	28
Tabela 2. Exame de polissonografia.....	31
Tabela 3. Composição corporal e marcadores inflamatórios e metabólicos.....	33
Tabela 4. Teste de esforço cardiopulmonar.....	33
Tabela 5. Correlação univariada entre o consumo de oxigênio pico corrigido pelo peso corporal e os índices submáximos.....	40
Tabela 6. Correlação univariada entre o <i>oxygen uptake efficiency slope</i> e os fatores de risco da síndrome metabólica e da apneia obstrutiva do sono.....	41

RESUMO

Carvalho JC. Eficiência cardiorrespiratória durante o exercício progressivo em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução. A baixa capacidade aeróbia é um importante marcador de mau prognóstico e um forte preditor de risco de morte em pacientes encaminhados para o teste de esforço cardiopulmonar (TECP) por razões clínicas. O índice *oxygen uptake efficiency slope* (OUES), um novo índice de eficiência cardiorrespiratória, tem sido utilizado como marcador submáximo durante o TECP. Estudos recentes sugerem que a leptina pode desempenhar um papel importante na regulação da respiração e, conseqüentemente, o aumento dos níveis de leptina pode estar relacionado com a diminuição do OUES. No entanto, o impacto da síndrome metabólica (SMet) e da apneia obstrutiva do sono (AOS) no OUES é desconhecido. **Objetivo.** Investigar o comportamento do OUES em pacientes com SMet, associado ou não à AOS. **Métodos.** Foram estudados 73 pacientes com SMet (ATP-III), alocados em dois grupos de acordo com o índice de apneia/hipopneia (IAH) obtido na polissonografia noturna: SMet+AOS (IAH ≥ 15 eventos/hora, $n=38$, 49 ± 1 anos, $33\pm 0,6$ kg/m²) e SMet-AOS (IAH < 15 eventos/hora, $n=35$, 46 ± 1 anos, $31,8\pm 0,6$ kg/m²). Um grupo controle saudável (CS, $n=20$, 47 ± 1 anos, $26,1\pm 0,8$ kg/m²), pareado por idade e gênero, foi também estudado. Os pacientes realizaram as seguintes avaliações: polissonografia; exames laboratoriais (glicemia, triglicérides, colesterol total e frações, leptina e proteína C-reativa); medidas antropométricas (altura, peso corporal, índice de massa corpórea, circunferência abdominal); composição corporal pela bioimpedância; medidas de pressão arterial; e TECP. **Resultados.** Ambos os grupos com SMet apresentaram prejuízo quando comparados ao grupo CS no peso, índice de massa corpórea e nos fatores de risco da SMet (circunferência abdominal, glicemia, triglicérides, HDL-c e pressão arterial sistólica e diastólica, $P<0,05$). No TECP os grupos SMet+AOS e SMet-AOS apresentaram menores valores de consumo de oxigênio pico (VO_{2pico} , $22,2\pm 0,7$; $21,7\pm 0,9$ e $28,0\pm 1,1$ ml/kg/min, respectivamente, Interação; $P<0,001$) comparados com CS. Da mesma forma, os grupos SMet tiveram menores: VO_2 no limiar anaeróbio

(VO₂LA), na relação VO₂ e carga de trabalho (Δ VO₂/ΔW) e no OUES (25,3±0,8; 25,0±0,9 e 31,1±1,2; Interação; P<0.001) quando comparado com CS. Em análises posteriores, o OUES se correlacionou apenas com a massa gorda e com a leptina (R=-0,35; P=0,006). **Conclusão.** Independente da presença da AOS, pacientes com SMet apresentam diminuição da eficiência cardiorrespiratória. Os níveis elevados de leptina pode ser uma das explicações para essa diminuição nesses pacientes.

Descritores: teste de esforço; inclinação da eficiência de absorção de oxigênio; apneia obstrutiva do sono; leptina; síndrome metabólica.

ABSTRACT

Carvalho JC. Cardiorespiratory efficiency during progressive exercise in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction. Low aerobic capacity is an important marker of poor prognosis and a strong predictor of risk of death in patients referred for cardiopulmonary exercise testing (CPET) for clinical reasons. The oxygen uptake efficiency slopes (*OUES*), a new cardiorespiratory efficiency index, has been used as a submaximal marker during CPET. Recent studies suggest that leptin may play an important role in regulating respiration, and consequently, increased levels of leptin may be related to decreased *OUES*. However, the impact of metabolic syndrome (MetS) and obstructive sleep apnea (OSA) in the *OUES* is unknown. **Objective.** To investigate the *OUES* in MetS patients with or without OSA. **Methods.** We studied 73 patients with MetS (ATP-III), allocated into two groups according to apnea/hypopnea index (AHI), assessed by nocturnal polysomnography: MetS+OSA (AHI ≥ 15 events/hour, $n=38$, 49 ± 1 years, 33 ± 0.6 kg/m²) and MetS-OSA (AHI < 15 events/hour, $n=35$, 46 ± 1 years, 32 ± 0.6 kg/m²). A healthy control group (CG, $n=20$, 47 ± 1 years, 26.1 ± 0.8 kg/m²), matched for age and gender, was also studied. The patients performed the following evaluations: polysomnography; Laboratory tests (glycemia, triglycerides, total cholesterol and fractions, leptin and C-reactive protein); Anthropometric measurements (height, body weight, body mass index, waist circumference); Body composition by bioimpedance; Blood pressure measurements; and CPET. **Results.** Both MetS groups had impairment in weight, body mass index, and MetS risk factors (waist circumference, glycemia, triglycerides, HDL-c and systolic and diastolic blood pressure, $P < 0.05$) compared with CG. MetS+OSA and MetS-OSA groups presented lower values of peak oxygen consumption (VO_{2peak} , 22.2 ± 0.7 , 21.7 ± 0.9 and 28.0 ± 1.1 ml/kg/min, respectively; Interaction; $P < 0.001$) compared to CG. In the same way, MetS groups had lowest: VO_2 at anaerobic threshold (VO_{2LA}), ratio of VO_2 and workload ($\Delta VO_2/\Delta W$) and *OUES* (25.3 ± 0.8 , 25.0 ± 0.9 and 31.1 ± 1.2 , Interaction; $P < 0.001$) compared with CG. In further analyzes, *OUES* correlated only with fat mass and leptin ($R = -0.35$, $P = 0.006$). **Conclusion.** Regardless

of the presence of OSA, MetS patients present decreased cardiorespiratory efficiency. Elevated levels of leptin may be one of the explanations for this decrease in these patients

Descriptors: exercise test; oxygen uptake efficiency slope; sleep apnea, obstructive; leptin; metabolic syndrome

1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SMet) é um transtorno complexo, caracterizada pela coexistência de obesidade central, níveis elevados de pressão arterial (PA), de triglicérides (TG), de glicemia de jejum e níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c)¹. Além da presença desses fatores, a SMet leva a outras repercussões fisiopatológicas, com destaque para a diminuição da capacidade aeróbia^{2,3}, que é um importante marcador de mortalidade⁴. Analisando as patologias de forma individual, a literatura tem observado que pacientes com hipertensão arterial⁵, resistência à insulina⁶ e obesidade⁷ apresentam diminuição da capacidade aeróbia.

Dentre todos os fatores mencionados, a obesidade visceral tem sido considerada a base para o desenvolvimento da SMet⁸. Nesse contexto, um dos mecanismos descritos atualmente para a diminuição da capacidade aeróbia é o aumento dos níveis de leptina⁹, que tem seus níveis elevados em indivíduos obesos¹⁰. A leptina é um hormônio produzido primariamente pelos adipócitos e está associada com a regulação central da saciedade, do metabolismo de energia, além de ser um mediador da fisiopatologia cardiovascular^{11,12,13,14}. Da mesma forma, estudos têm observado que a leptina desempenha um papel importante na regulação da respiração, particularmente as respostas ventilatórias para o dióxido de carbono, atuando como um modulador neuro-humoral do controle respiratório e nas mudanças da mecânica respiratória^{15,16,17,18}. Essas alterações no controle respiratório podem estar relacionadas com a diminuição da capacidade aeróbia nesses pacientes.

Outra comorbidade muito frequente em pacientes com SMet é a apneia obstrutiva do sono (AOS)¹⁹. Estudos apontam que 60% da população com SMet apresentam AOS²⁰. Quando a SMet e a AOS estão associadas, estudos mostram que as alterações na sensibilidade quimiorreflexa estão mais exacerbadas quando comparado com indivíduos apenas com SMet^{19,20,21}. Os quimiorreceptores têm papel importante no

controle da ventilação durante o esforço físico. Durante o sono, episódios frequentes de apneia/hipopneia com consequente hipóxia e hipercapnia ativam os quimiorreflexos, com repercussões inclusive durante a vigília²³, podendo levar à alterações ventilatórias e diminuição da capacidade aeróbia durante o teste de esforço cardiopulmonar (TECP).

Nesse contexto, o principal parâmetro para a avaliação da capacidade aeróbia é o consumo de oxigênio pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$)⁴. Porém, a avaliação desse parâmetro pode ser influenciado por fatores motivacionais e pela baixa tolerância ao estresse físico e baixa resistência muscular periférica^{24,25}. Dessa forma, alguns métodos submáximos foram desenvolvidos para reproduzir o desempenho geral de diversas populações^{26,27,28}.

Atualmente, a literatura tem utilizado um parâmetro submáximo capaz de avaliar de forma global a eficiência cardiorrespiratória frente à realização do exercício físico durante o TECP, definido como eficiência do consumo de oxigênio *ou oxygen uptake efficiency slope* (OUES)²⁹. Fisiologicamente, o OUES é definido como a taxa de aumento no consumo de oxigênio em resposta ao aumento na ventilação pulmonar²⁹, sendo um índice que indica a eficiência na captação de oxigênio pelos pulmões e sua extração em nível periférico³⁰ (**Figura 1**).

Figura 1. Análise do *Oxygen uptake Efficiency Slope* (OUES) durante o TECP (dado representativo de um paciente estudado).

Entretanto, até o presente momento não há estudos mostrando se a SMet com ou sem a sobreposição da AOS traz prejuízos na eficiência cardiorrespiratória durante a realização de exercício físico. Tendo em vista que esses indivíduos apresentam várias alterações que estão diretamente relacionadas com a diminuição da eficiência cardiorrespiratória, o presente estudo pretende investigar se indivíduos com SMet apresentam diminuição do OUES, e se a sobreposição da AOS exacerba esse prejuízo.

Considerando o exposto, hipotetizamos que a resposta cardiorrespiratória frente ao TECP poderia estar alterada em pacientes com SMet. Adicionalmente, que a sobreposição da AOS na SMet poderia potencializar essas alterações, principalmente devido ao aumento da sensibilidade quimiorreflexa presente nesses pacientes.

1.1. Síndrome metabólica

A SMet começou a ser descrita em 1988 por Gerald Reaven, sendo definida como síndrome X³¹. Com o passar dos anos, a SMet foi recebendo diversas denominações, como Síndrome da Resistência à Insulina, Quarteto Mortal, Síndrome Plurometabólica, até ser atualmente definida pela Organização Mundial da Saúde³² como SMet.

Várias organizações têm utilizado critérios distintos para o diagnóstico da SMet. Por exemplo, a *International Diabetes Federation* (IDF) utiliza a obesidade central, representada pelo aumento da circunferência abdominal (CA), como o fator principal para o desenvolvimento da SMet, além de mais dois fatores de diagnóstico da SMet: diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus (DM) ou glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL; TG ≥ 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia; HDL-c < 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres; e pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial³³. Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), o principal fator da SMet é a resistência à insulina ou alteração no metabolismo da glicose, observada pela tolerância diminuída à glicose após duas horas da sobrecarga oral de glicose ou pela presença de DM, além de dois outros componentes, sendo eles: dislipidemia (TG ≥ 150 mg/dL ou HDL-c < 35 mg/dL nos homens e < 40 mg/dL nas mulheres), hipertensão arterial (PA $\geq 140/85$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo) e obesidade (índice de massa corporal, (IMC) > 30 kg/m² e/ou relação cintura/quadril $> 0,85$ nas mulheres e $> 0,90$ nos homens)³². Para o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII), desenvolvido para simplificar os critérios do uso clínico, foi adotado a combinação de três dos cinco critérios de risco: CA nos homens ≥ 102 cm e nas mulheres ≥ 88 cm;

HDL-c nos homens < 40 mg/dL e nas mulheres < 50 mg/dL; PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg; glicemia de jejum (≥ 110 mg/dL); TG (≥ 150 mg/dL)³⁴. Devido a sua simplicidade e praticidade, a I Diretriz Brasileira no Diagnóstico e Tratamento da SMet (I-DBSM) adotou o NCEP-ATPIII como referência na população brasileira³⁵.

Vários pesquisadores tem estudado a SMet pelo grande risco de morte que essa síndrome apresenta. Por exemplo, em metanálise realizado por Gami et al.³⁶, foi observado que indivíduos com SMet apresentam aumento de 78% de risco de eventos cardiovasculares e morte. E esses dados são mais impactantes devido à sua grande prevalência no Brasil e no Mundo. Nos Estados Unidos foi mostrado que cerca de 23% das mulheres e 24% dos homens norte americanos apresentam a síndrome. Além disso, foi observado que essa prevalência se eleva para 43% em indivíduos acima de 50 anos³⁷. Da mesma forma, na população brasileira foi observado prevalência de cerca de 21% em estudo realizado em 2002, no Rio de Janeiro³⁸. Na faixa etária entre 51 e 70 anos, 30% de população apresentavam SMet³⁸. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo realizado na cidade de Vitória em 2007. Eles mostraram que 29,8% dos 1663 voluntários habitantes da cidade de Vitória – ES apresentavam SMet³⁹.

Além dos fatores de risco que fazem parte dos critérios diagnóstico da SMet, outras repercussões fisiopatológicas estão frequentemente associados nessa população. Atualmente, estudos já demonstram forte associação entre SMet e o desenvolvimento de vários tipos de câncer. Por exemplo, estudo realizado por⁴⁰ verificou que pacientes com SMet têm risco de desenvolver câncer de mama 47% maior. Além disso, pacientes com SMet apresentam diminuição da capacidade aeróbia, avaliada através do VO_{2pico} ^{2,3}, que é um importante marcador de mortalidade tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com cardiopatias⁴. Nesse contexto, vários estudos têm observado que além da diminuição da capacidade aeróbia, existe uma forte relação entre o desenvolvimento da

SMet conforme à diminuição da força muscular¹²⁷. E aqueles pacientes que apresentam baixa capacidade aeróbia e diminuição da força muscular têm 45% mais chances de desenvolver SMet¹²⁸. Da mesma forma, vários estudos tem observado a presença de síndrome de ovários policísticos⁴¹, prejuízos cardiovasculares⁴², alterações pulmonares^{43,44}, aumento do processo inflamatório⁴⁵, disfunção endotelial⁴⁶ microalbuminúria⁴⁷ e aumento significativo da prevalência de AOS nessa população^{48,49}. Estudos demonstraram que cerca de 60% dos pacientes com SMet apresentam AOS^{19,20}. Essa grande incidência está relacionada pela presença da obesidade visceral, uma vez que esse tipo de deposição de gordura, avaliada pela CA, tem sido considerada como o principal fator de risco para a AOS⁵⁰. Além da gordura abdominal, a circunferência do pescoço também tem sido considerada um fator de risco para a AOS⁵¹. Ambas as situações prejudicam a mecânica respiratória. Isso porque a gordura visceral dificulta a descida do diafragma na inspiração (principalmente na posição supina), e a gordura adjacente à região do pescoço leva ao estreitamento da lúmen da faringe⁵¹. A AOS parece ser tão relevante para o prognóstico da SMet que alguns investigadores propuseram uma nova classificação, denominada síndrome Z, que é a associação da SMet com a AOS⁵².

1.2. Apneia obstrutiva do sono

Por definição, a AOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstruções inspiratórias totais (apneias) e/ou (hipopneias) das vias aéreas superiores durante o sono, em consequência do relaxamento fisiológico da musculatura da faringe⁵¹. Essas obstruções só cessam com um microdespertar, que restaura o tônus da musculatura

faríngea, permitindo que o fluxo aéreo se restabeleça, normalizando a oxigenação e as concentrações de gás carbônico no sangue. Esses episódios de apneia ocarretam em diversas alterações fisiológicas durante o sono, como situações de hipóxia, roncos e micro-despertares, prejudicando a qualidade do sono e provocando sonolência diurna⁵³ e, em alguns casos, podendo levar a disfunções neurocognitivas como déficit de memória e prejuízo na concentração⁵⁴.

A AOS tem sido importantemente vinculada com risco aumentado de DCV, incluindo infarto agudo do miocárdio⁵⁵, acidente vascular cerebral⁵⁶, insuficiência cardíaca⁵⁷ e morte súbita⁴⁹. Além disso, foi observado em meta-análise que a presença da AOS aumenta consideravelmente o risco de doença cardiovascular e morte por todas as causas⁵⁸.

Estudos epidemiológicos relataram alta prevalência da AOS no Brasil e no Mundo. Nos Estados Unidos, foi observado prevalência de cerca de 24% nos homens e 9% % nas mulheres na faixa etária de 30 a 60 anos⁵⁰. Outro estudo verificou uma prevalência de 32,7%, independente de sexo⁵⁹. No Brasil, estudos tem observado prevalência de 32,9%, sendo 40,6% em homens e 26,1% em mulheres⁶⁰. Essa prevalência pode chegar a 70% em indivíduos com obesidade mórbida⁶¹. O diagnóstico da AOS é realizado através da polissonografia noturna (PSG), método padrão ouro para o diagnóstico da AOS. O índice de apneia/hipopneia (IAH), quantificado durante o exame, analisa o número de eventos respiratórios por hora e define a gravidade da AOS. É considerado sem AOS o indivíduo que apresentar IAH igual ou inferior a 5 eventos/hora. Quando o índice é maior que 5 até 14,9 eventos/hora, é considerado AOS leve. No corte entre 15 até 29 eventos/hora, é considerado AOS moderada. IAH maior que 30 eventos por hora caracteriza AOS grave.

O risco cardiovascular elevado na AOS está associado com várias alterações presente nesses pacientes, como o aumento do estado pró-inflamatório⁶², prejuízos hemodinâmicos⁶³, metabólicos⁶⁴ e ativação do sistema nervoso simpático de forma exacerbada⁶⁵, avaliada pela atividade nervosa simpática muscular, que é um marcador de mortalidade em cardiopatas⁶⁶. Dentre várias repercussões negativas que a atividade nervosa simpática muscular acarreta nesses pacientes, a literatura tem mostrado que o aumento da atividade nervosa simpática muscular está associado com a diminuição da capacidade aeróbia⁶⁷. Além disso, esses pacientes apresentam aumento na sensibilidade quimiorreflexa²², que é um importante fator responsável pelo controle da ventilação durante o esforço físico. No início do exercício, definida como fase 1, estímulos neurogênicos provenientes do córtex cerebral combinados com retroalimentação proveniente dos membros ativos, estimulam o bulbo para aumentar a ventilação. Após um curto platô, a ventilação minuto sobe então exponencialmente, definida como fase 2, para conseguir um nível estável relacionado com as demandas para troca gasosa metabólica. O influxo proveniente dos quimiorreceptores periféricos contribui para a regulação durante a fase II⁶⁸. Os quimiorreceptores periféricos, localizados no arco aórtico e corpos carotídeos, respondem primariamente à hipóxia. Os quimiorreceptores centrais, localizados no tronco cerebral respondem a hipercapnia. Quando estimulados, levam a hiperventilação pulmonar²³. Durante o sono, episódios frequentes de apneia/hipopneia obstrutiva com consequente hipóxia e hipercapnia ativam os quimiorreflexos, com repercussões inclusive durante a vigília²³, podendo levar à alterações ventilatórias e diminuição da capacidade aeróbia durante o TECP.

Quando a SMet e a AOS estão associadas, estudos mostram que as alterações metabólicas, hemodinâmicas e autonômicas estão mais exacerbadas quando comparado com indivíduos apenas com SMet^{19,20,21}. Essas alterações incluem o aumento no

processo inflamatório²⁰, na pressão arterial^{19,20}, diminuição da sensibilidade barorreflexa¹⁹ e prejuízo nas respostas da frequência cardíaca durante o TECP, aumentando a frequência cardíaca de repouso, diminuindo a reserva cronotrópica e prejudicando a recuperação da frequência cardíaca pós-esforço⁶⁹. Além disso, a associação da SMet com a AOS exacerba a hiperativação simpática¹⁹ e potencializa o prejuízo da sensibilidade quimiorreflexa²¹. Sabendo que essas duas alterações estão ligadas com a diminuição da capacidade aeróbia e com o controle ventilatório, esses pacientes podem apresentar diminuição da capacidade aeróbia durante o TECP.

1.3. Resposta Cardiorrespiratória durante o TECP

Através do TECP é possível avaliar de forma direta as respostas metabólica, ventilatória e cardiovascular frente ao esforço máximo⁷⁰. Durante a realização do exercício físico dinâmico progressivo, o funcionamento do sistema de transporte de oxigênio, representado pelo sistema cardiorrespiratório e musculoesquelético, depende de ajustes centrais e periféricos, necessários para o aumento do consumo de oxigênio (VO_2) durante o exercício físico^{71,72}.

A capacidade cardiorrespiratória está relacionada com a eficácia do organismo em captar, transportar e utilizar o oxigênio para a oxidação dos substratos energéticos durante o esforço físico^{71,72}. Nesse contexto, o parâmetro padrão ouro para a avaliação da capacidade aeróbia é o VO_2 no esforço máximo^{4,74}. O $\text{VO}_{2\text{pico}}$ está relacionado com o débito cardíaco, com o conteúdo arterial de oxigênio e com a troca gasosa em nível alvéolo-capilar⁷², sendo amplamente utilizado em diversas populações, como por

exemplo, para avaliação do prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca, sendo utilizado como indicador na seleção de candidatos para transplante cardíaco^{74,75,76}.

Nesse sentido, pesquisadores descreveram que a mortalidade aumenta no período de 14 anos conforme há diminuição do VO_2pico , tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos cardiopatas⁴. No entanto, a literatura tem mostrado que a mensuração do VO_2pico pode ter um viés por ser altamente influenciado pela motivação do paciente e do investigador^{24,25}. Devido a essas limitações na mensuração do VO_2pico , vários investigadores têm utilizado parâmetros de exercício submáximo para reproduzir o desempenho geral do indivíduo^{26,27,28}.

O parâmetro submáximo capaz de avaliar de forma global a eficiência cardiorrespiratória frente à realização do exercício físico é o chamado *slope* da eficiência do consumo de oxigênio ou *oxygen uptake efficiency slope* (OUES)²⁹. Fisiologicamente, o OUES é definido como a taxa de aumento no consumo de oxigênio em resposta ao aumento na ventilação pulmonar²⁹, sendo um índice que indica a eficiência na captação de oxigênio pelos pulmões e sua extração em nível periférico³⁰. Mais especificamente, o OUES reflete a combinação das modulações cardiovasculares, musculoesqueléticas e pulmonares, podendo ser afetado tanto pelo metabolismo muscular como alterações na relação ventilação-perfusão em nível pulmonar^{29,77}. Por exemplo, estudos prévios demonstraram que pacientes com insuficiência cardíaca apresentam acidose metabólica precoce durante a realização do exercício físico em comparação a indivíduos saudáveis, dessa forma levando a uma diminuição do OUES^{78,79}. Além disso, o espaço morto fisiológico é outro fator que pode afetar o OUES. Nesse sentido, estudos anteriores têm observado em pacientes cardiopatas que as anormalidades na relação ventilação-perfusão contribuem sobremaneira para uma diminuição do OUES^{80,81}.

Os estudos com análise do OUES foram aplicados inicialmente em crianças com doença cardiovascular²⁹ e em adultos saudáveis⁸². Atualmente, o OUES está sendo muito utilizado em pacientes cardiopatas^{84,85}. Da mesma forma, diversos pesquisadores têm utilizado o OUES em pacientes pneumopatas^{90,129,130,131}. Devido à grande limitação ventilatória presente nesses pacientes, o OUES têm se mostrado muito eficiente para a avaliação prognóstica nessa população. Como destaque, podemos mencionar estudos realizados em pacientes com tromboembolismo pulmonar¹²⁹, hipertensão cpulmonar¹³⁰, fibrose cística¹³¹ e doença pulmonar obstrutiva crônica⁹⁰. Além da utilização do OUES nessas patologias, estudos atuais têm utilizado o OUES em populações mais específicas, como esclerose múltipla¹³² e sarcoidose cardíaca¹³³.

Além disso, cabe salientar que o OUES é um preditor importante de mortalidade em pacientes portadores de insuficiência cardíaca⁸². De fato, o OUES é considerado um parâmetro capaz de analisar a eficiência cardiorrespiratória de forma global⁷⁷ e, principalmente, pelo fato de existir uma estreita associação entre o OUES e aptidão aeróbia^{29,82,83,85}.

Além da utilização do OUES como um importante índice submáximo, outros parâmetros submáximos já foram descritos como marcador de mal prognóstico, como o VO_2 no limiar anaeróbio ($\text{VO}_{2\text{LA}}$)²⁶ e a relação consumo de oxigênio e carga de trabalho ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$)⁸⁶, que indicam a eficiência metabólica do indivíduo. Estudos têm observado que pacientes que atingem $\text{VO}_{2\text{LA}} \leq 11$ ml/kg/min apresentam risco cardiovascular mais elevado⁸⁷. Da mesma forma, pacientes que atingem $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W} \leq 9$ ml/kg/min/W tem pior prognóstico⁸⁸. Em pacientes com SMet associado ou não à AOS, é desconhecido o comportamento desses índices submáximos.

1.4. Comportamento do OUES em pacientes com SMet e AOS

Como mencionado anteriormente, o OUES têm sido um índice submáximo muito utilizado na prática clínica para avaliação prognóstica em diversas patologias^{83,84,85}. Falando mais especificamente dos pacientes com SMet, até o presente momento não há estudos na literatura mostrando o comportamento do OUES. O estudo mais semelhante encontrado foi com crianças obesas. Esse estudo foi realizado nos Estados Unidos com crianças entre 7 e 18 anos de idade, e os pesquisadores observaram que crianças obesas apresentam diminuição da eficiência cardiorrespiratória (OUES) quando corrigido tanto pela massa gorda, bem como, pela massa magra e pela área de superfície corporal. Eles atribuíram às alterações na composição corporal como fator preponderante para essa diminuição⁸⁹.

Da mesma forma, até o presente momento, não foi encontrado estudos que avaliaram o OUES em pacientes com AOS. Os trabalhos mais semelhantes que encontramos foram em pacientes com doenças pulmonares mais graves. Por exemplo, em estudo realizado com pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica⁹⁰ foi observado diminuição expressiva do OUES, sendo a força muscular global e hiperinsuflação dinâmica um dos principais determinantes para essa diminuição. Já em pacientes com hipertensão pulmonar, a literatura têm mostrado que essa população apresenta diminuição da eficiência cardiorrespiratória, principalmente devido às limitações pulmonares, como anormalidades na relação ventilação-perfusão, muito frequente nessa população⁹¹. Além disso, pacientes com hipertensão pulmonar que apresentam valores de $OUES < 0.56 \text{ L/min/log}_{10} \text{ VE}$ apresentam risco de morte mais elevado⁹².

Já em pacientes que apresentam a associação da SMet com AOS, também não encontramos estudos que avaliaram o OUES. Por esse motivo, nos propusemos a investigar se pacientes com SMet apresentam diminuição da eficiência cardiorrespiratória, e se existe alguma relação dessa diminuição com alterações na composição corporal e com os níveis de leptina. Além disso, fomos investigar se a presença da AOS nesses pacientes potencializaria essa diminuição, devido ao aumento mais exacerbado da sensibilidade quimiorreflexa, que é um mecanismo que pode influenciar na diminuição da eficiência cardiorrespiratória e no controle ventilatório.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

Investigar se pacientes com SMet apresentam diminuição da eficiência cardiorrespiratória, e se a presença da AOS nesses pacientes exacerba essa diminuição. Num segundo momento, verificar quais os possíveis fatores para essa diminuição nesses pacientes.

2.2. Objetivos Específicos:

Comparar indivíduos com SMet, associada ou não à AOS, com indivíduos controle saudáveis nas seguintes variáveis:

- Capacidade aeróbia (VO_{2pico}), eficiência metabólica (VO_{2LA} e $\Delta VO_2/\Delta W$) e eficiência cardiorrespiratória (OUES);
- Composição corporal (bioimpedância);
- Marcadores inflamatórios e metabólicos (Proteína C-reativa e leptina).

Adicionalmente, estudar:

- A correlação do VO_{2pico} com os índices submáximos (VO_{2LA} , $\Delta VO_2/\Delta W$ e OUES);
- e
- A correlação do OUES com os fatores de risco relacionados à SMet e a AOS.

2.3. Hipótese:

Pacientes com SMet apresentam diminuição da eficiência cardiorrespiratória, e a presença da AOS nesses pacientes exacerba essa diminuição.

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1. Amostra

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (CAPPesq n°1222/05). Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após esclarecimentos, autorizando sua participação no estudo.

Foram estudados pacientes consecutivos com SMet, seguidos pelo Ambulatório de Cardiologia do Exercício do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Inicialmente, os voluntários passaram por uma triagem para receberem informações sobre o projeto e serem convidados a participar do estudo. Em seguida, os voluntários passaram por avaliação clínica e laboratorial para determinação da condição de saúde. Para aqueles que não apresentaram os fatores de caracterização da SMet ou outras alterações de saúde, participaram do estudo como controle saudável (CS) a fim de estabelecer parâmetros comparativos nas medidas estudadas.

Critérios de Inclusão. Foram selecionados para o estudo indivíduos sedentários de ambos os gêneros, entre 35 e 65 anos, portadores de SMet¹.

Critérios de Exclusão: Foram excluídos do estudo indivíduos inseridos em programas de atividade ou treinamento físico, em tratamento dietético ou medicamentoso, tabagistas, com histórico de consumo de álcool e com doença cardiovascular ou metabólica.

A SMet foi diagnosticada de acordo com o *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP)¹, onde o indivíduo foi caracterizado como portador da síndrome na presença de 3 dos 5 fatores de risco cardiovascular, sendo eles:

1. Circunferência abdominal ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para as mulheres;
2. Triglicérides ≥ 150 mg/dL;
3. HDL-colesterol < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para as mulheres;
4. Pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg/ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg;
5. Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL

Após triagem, foram pré-selecionados 86 pacientes com SMet, sendo excluídos 13 pacientes por não preencherem os critérios de inclusão (4 por tabagismo, 2 por gravidez e 7 por necessidade de intervenção medicamentosa). Após o diagnóstico com SMet, todos os pacientes foram submetidos à PSG para o diagnóstico da AOS. Em seguida, os pacientes realizaram o TECP, totalizando 73 pacientes com SMet. Destes, 35 compuseram o grupo AOS (SMet+AOS) e 38 compuseram o grupo sem AOS (SMet-AOS), baseado no laudo da PSG. A distribuição dos grupos e o seguimento dos pacientes durante o estudo podem ser observado na **Figura 2**.

Figura 2. Distribuição e seguimento dos grupos estudados. SMet+AOS, síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; SMet-AOS, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono.

O IAH foi adotado como critério de diagnóstico de AOS, sendo positivo para AOS nos pacientes que apresentaram $IAH \geq 15$ eventos por hora na PSG.

Um grupo CS foi adicionado ao estudo para efeito de comparação, sendo composto por 25 indivíduos, sem uso de medicamentos, sedentários, que não apresentavam SMet, e de ambos os sexos. Nesse grupo, foram excluídos 5 indivíduos por apresentarem $IAH \geq 5$ eventos por hora, finalizando com 20 indivíduos. O grupo CS foi submetido às mesmas avaliações que os pacientes com SMet.

3.2. Avaliações

3.2.1. Avaliação da Composição Corporal. Foram aferidos a altura (m) e o peso corporal (kg) em balança Filizola. O IMC foi determinado através do cálculo do peso

dividido pela altura ao quadrado [IMC= peso (kg)/altura²(m)]. Foi realizada a análise da composição corporal pelo método da bioimpedância (RJL systems, modelo Quantum II, serial Q3387 II), método não invasivo, livre de radiação, seguro, simples e indolor. O exame consiste na passagem de corrente elétrica pelo corpo, mensurando a resistência e a reactância. A partir dos valores dessas medidas e do software VCorp – programa de avaliação corporal por bioimpedância, (versão 1.0f para Windows 95 da empresa Compcorp sistemas Ltda), calcula-se a massa livre de gordura, massa gorda e água corporal, tanto em valores absolutos (kg) quanto em valores relativos (%).

3.2.2. Circunferência Abdominal. A CA foi medida ao nível do umbigo. No entanto, em muitos pacientes obesos, o umbigo pode estar direcionado para baixo devido à excessiva curvatura da parede abdominal. Dessa forma, a CA foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Foram realizadas três medidas consecutivas, sempre pelo mesmo avaliador, e registrado o valor que mais se repetiu.

3.2.3. Exames Laboratoriais. No período da manhã, com o indivíduo em jejum de 12 horas, foi cateterizada uma veia antecubital para coleta de sangue venoso para avaliações laboratoriais.

Hemograma. Foi realizado por contagem eletrônica automatizada e estudo morfológico em esfregaços corados com corantes panópticos.

Glicemia. Foi realizada pelo método enzimático, automatizado (Roche).

Colesterol, triglicérides e HDL-colesterol. Foi realizada pelo método enzimático colorimétrico, e o cálculo de *LDL-colesterol* conforme a *Lipid Research Clinics Program*. Seguindo a orientação das IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), foi feita a dosagem direta do LDL-

colesterol (e não calculado pela equação de Friedewald) sempre que o resultado dos triglicérides for maior ou igual a 400 mg/dL.

Proteína C reativa. Foi feita pelo método imunoturbidimétrico com detecção ultrasensível. O equipamento para mensuração utilizado foi o INTEGRA 700.

Leptina. Foi avaliada pelo método de ensaio imunofluorimétrico (Elisa).

3.2.4. Avaliação da apneia obstrutiva do sono. A AOS foi analisada através da PSG noturna, padrão-ouro, pelo polissonógrafo Embla Medicare – Flagahf. Medical Devices, Reykjavik, Iceland, sendo realizada no Laboratório do Sono do InCor do HC-FMUSP⁹³. Durante o exame, foram monitoradas as seguintes variáveis fisiológicas: eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EMG- músculos submentonianos e tibial anterior das pernas diretas e esquerda), eletrocardiograma (ECG), sensor de ronco e sensor de posição⁹⁴. O fluxo aéreo foi detectado por dois canais: termistor e cânula oro-nasal, além das cintas piezo elétricas que verificam o esforço respiratório do tórax e do abdomen e a saturação arterial de oxigênio junto com o pulso registrado pelo oxímetro⁹⁴. As fases do sono foram verificadas pelo EEG que identificou a vigília e as fases do sono (N1, N2, N3 e REM). O registro da atividade cerebral foi realizado pelo sistema internacional 10-20 de colocação de eletrodos e foram verificados nas posições F3, F4, C3, C4, O1 e O2. O eletrodo na posição (FPZ) e o eletrodo nos mastóides contralaterais foram utilizados como referências⁹⁴ (**Figura 3**).

Figura 3. Polissonografia noturna – avaliação da apneia obstrutiva do sono

O EOG foi utilizado para auxiliar na identificação do sono REM, juntamente com o EMG submentonianos. EMG dos músculos tibiais anteriores de ambas as pernas foi realizado para investigação de movimentos periódicos das pernas⁹⁴. (ex.: síndrome das pernas inquietas). O termistor, cânula oro-nasal, as cintas piezo elétricas e a saturação arterial de oxigênio foram utilizados para identificar a AOS. A apneia foi definida como a ausência do fluxo inspiratório pela obstrução total das vias aéreas por, pelo menos, 10 segundos, associados à queda de, pelo menos, 3% da saturação de oxigênio e /ou microdespertares⁹³. A hipopneia foi definida por uma significativa redução do fluxo inspiratório (>50%) pela obstrução parcial do fluxo aéreo durante 10 segundos ou mais⁹³. O IAH foi definido pelo número de apneias e hipopneias por hora de sono (eventos/h). A gravidade da apneia foi descrito de acordo com o IAH e pacientes com $IAH \geq 15$ eventos por hora de sono e pacientes com índice de apneia-hipopneia menor que 15 eventos por hora de sono foram recrutados para o estudo, conforme descrito anteriormente^{19,21,95}.

3.2.5. Teste de esforço cardiopulmonar. Os pacientes foram orientados a não realizarem exercícios físicos nas 24 horas anteriores ao teste, bem como não ingerirem bebidas cafeinadas e alcoólicas no dia do exame. Além disso, foram orientados a realizarem uma refeição leve 90 minutos anterior ao teste. O TECP foi realizado no ergoespirômetro (Vmax, series 229 – Sensor Medics Corporation, Buena Vista, CA, USA). Os valores foram coletados a cada respiração e convertidos em média de 30 segundos. Os parâmetros analisados foram: consumo de oxigênio ($\text{VO}_2 \text{L}/\text{min}^{-1}$ ou $\text{mL}/\text{kg}^{-1}/\text{min}^{-1}\text{STPD}$); produção de dióxido de carbono ($\text{VCO}_2 \text{mL}/\text{min}^{-1}\text{STPD}$); ventilação pulmonar ($\text{VE L}/\text{min BTPS}$); volume corrente ($\text{VC L}/\text{min BTPS}$); frequência respiratória (FR rpm); espaço morto funcional estimado (VD / VT); Quociente respiratório (QR); equivalentes ventilatórios de oxigênio (VE/VO_2) e dióxido de carbono (VE/VCO_2) e pressões expiratórias finais de oxigênio e dióxido de carbono (PetO_2 e $\text{PetCO}_2 \text{mmHg}$). Antes de cada avaliação, o analisador metabólico foi calibrado utilizando gases com dióxido de carbono e oxigênio balanceada com nitrogênio, e o medidor de fluxo foi calibrado com uma seringa de 3 litros. O TECP foi realizado em cicloergômetro eletromagnético (CardioControl), através do protocolo de rampa com aumento constante de carga (incrementos de 5 a 20W/min) e velocidade constante entre 60 e 70 rotações por minuto até a exaustão (**Figura 4**).

Figura 4. Teste de esforço cardiopulmonar, realizado em cicloergômetro.

Para as análise do comportamento da frequência cardíaca durante o exame, foi utilizado um eletrocardiograma com doze derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6 - ECG Marquette Medical Systems, InC.CardioSoft, Wisconsin, USA) e para avaliação da pressão arterial foi utilizado o método auscultatório. O teste foi considerado máximo quando o paciente atingiu valores de razão da troca respiratória $\geq 1,10$ associado à exaustão referida pelo paciente ⁹⁶. A capacidade aeróbia foi determinada pelo consumo de oxigênio pico no final do exame. Em repouso, durante e após a avaliação funcional cardiorrespiratória foi feito o registro eletrocardiográfico, além de mensurações periódicas da pressão arterial por um auxiliar. Periodicamente, foi perguntado ao paciente a respeito de seus sintomas ao esforço, como cansaço, peso nas pernas e tonturas.

Análise do slope da eficiência no consumo de oxigênio (OUES). Foi calculado através do TECP, utilizando a relação linear entre o VO_2 (ml/min) e a VE (L/min) (Baba, et al, 1996), através da equação: $Y=ax+b$, onde: $y=VO_2$; a =ritmo de aumento do VO_2 em resposta ao aumento da VE; b =intercepto, definido pelo VO_2 em repouso; e

$x=VE$, transformada em LOG na base₁₀ devido o comportamento da VE (L/min) não linear durante o esforço máximo. A partir da constante *a* foi calculado o OUES. O OUES foi analisado do início do exercício até o esforço máximo (OUES100%)^{29,82}. Além disso, utilizamos o OUES relativo ao peso corporal (ml/kg/min)³⁰, e relativo a massa livre de gordura (kg).

Análise da relação consumo de oxigênio e carga de trabalho ($\Delta VO_2/\Delta W$). Foi calculado através do TECP, utilizando a relação linear entre o VO_2 e a carga de trabalho. O cálculo foi realizado por meio do método de regressão linear para análise da média do slope⁸⁶, através da fórmula: $Y=ax+b$, onde: $y=VO_2$; a =aumento do VO_2 para cada unidade medida em Watts; b =intercepto, definido pelo VO_2 em repouso; e x =potência. A partir da constante *a* foi calculado a $\Delta VO_2/\Delta W$. O *slope* da $\Delta VO_2/\Delta W$ em cargas submáximas foi mensurado entre o primeiro minuto de exercício até o ponto de compensação respiratório. O ponto de compensação respiratório foi determinado na ocorrência de pelo menos um dos seguintes fatores: 1) verificação do maior valor da $PetCO_2$ precedendo sua queda abrupta. 2) Perda da linearidade da relação entre VE e VCO_2 verificada a partir do VE/VCO_2 ⁹⁶. Utilizamos o VO_2 relativo ao peso corporal (ml/kg/min) para análise⁹⁷.

Análise do consumo de oxigênio no limiar anaeróbio (VO_{2LA}). Foi determinado através do TECP, mensurado pelo método *V-slope*²⁶, que consiste na perda de linearidade entre a produção de gás carbônico e o consumo de oxigênio. Adicionalmente, utilizamos os seguintes critérios convencionais: aumento do equivalente ventilatório para oxigênio (VE/VO_2) e da pressão expirada final de oxigênio ($PetO_2$) com estabilização do equivalente ventilatório de dióxido de carbono

(VE/VCO₂) e da pressão expirada de dióxido de carbono ao final da expiração (PetCO₂)⁹⁸.

3.3. Análise Estatística. O cálculo do tamanho da amostra foi determinado de acordo com os dados de um estudo anterior com pacientes obesos, onde foi avaliado o comportamento do OUES nesses pacientes⁸⁹. Foi utilizado o programa estatístico OpenEpi⁹⁹ para realizar o cálculo do tamanho da amostra. Foi proposto um poder de 80%, com um intervalo de confiança de 95% (bicaudal) para admitir a probabilidade do erro tipo 1 em apenas 5%. Desse modo, constatou-se que deveriam ser recrutados no mínimo 23 pacientes por grupo.

Os dados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. Foi realizado o teste *Kolmogorov-Smirnov* para analisar a normalidade de distribuição das variáveis e o teste de *Levene* para testar homogeneidade das variâncias. O teste *Qui-quadrado* (X^2) para verificar possíveis diferenças nas proporções de gênero entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS e CS.

Para verificar as diferenças nas variáveis características básicas, fatores de risco da SMet, avaliações da PSG, composição corporal, marcadores inflamatórios e metabólicos e TECP, foi utilizada a análise de variância de um fator “*one-way ANOVA*” para comparações entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS e CS. Em caso de diferença significativa, foi realizado o *Post-hoc* de Scheffè para identificar essas diferenças.

As correlações univariadas foram realizadas pelo teste de correlação de Spearman (para as variáveis não paramétricas) ou de Pearson (para as variáveis paramétricas). Para as correlações multivariadas, foi utilizado o modelo de regressão linear de *stepwise*.

Em todas as análises foram considerados significantes os resultados cujo valor de P tenha sido inferior a 0,05

4. RESULTADOS

4.1. Características básicas, critérios de diagnóstico e prevalência da SMet

As características, dados dos critérios de diagnóstico e prevalências da SMet estão apresentados na **Tabela 1**. Em relação às características básicas, os grupos foram similares em relação à distribuição de gênero e idade. Ambos os grupos com SMet apresentaram maior peso e índice de massa corporal em relação ao grupo CS. Da mesma forma, SMet+AOS e SMet-AOS foram diferentes de CS e apresentaram resultados similares em relação aos fatores de risco da SMet (CA, TG, HDL-c, PAS e PAD). No entanto, em relação a GL, o grupo SMet+AOS apresentou maiores níveis que os grupos SMet-AOS e CS (**Tabela 1**). O fator de risco mais prevalente em ambos os grupos com SMet foi a CA. A GL também teve maior prevalência no grupo SMet+AOS que nos grupos SMet-AOS e CS (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Características básicas, critérios de diagnóstico da SMet e prevalência desses critérios nos grupos SMet+AOS, SMet-AOS e CS.

	SMet + AOS (n=38)	SMet – AOS (n=35)	CS (n=20)
Características básicas			
Gênero (M/F)	22/16	11/24	9/11
Idade (anos)	49±1	46±1	47±1
Peso (kg)	93,4±2,4 *	86,2±2,6 *	72,7±3,0
Altura (cm)	168±1,5	164±1,4	167±2,3
IMC (kg/m ²)	32,9±0,6 *	31,8±0,6 *	26,1±0,8
Critérios da síndrome metabólica			
CA (cm)	109±1,3 *	105±1,6 *	91,7±2,7
% prevalência	95%	92%	33%
GL (mg/dL)	105,8±1,7*†	97,8±1,8 *	90,4±2,6
% prevalência	71%	39%	23%
TG (mg/dL)	201,0±18,4 *	181,6±18,3 *	87,5±7,1
% prevalência	66%	50%	0%
HDL-c (mg/dL)	40,0±1,3 *	40,6±1,5 *	53,1±3,8
% prevalência	76%	83%	31%
PAS (mmHg)	130,4±2,6 *	134,2±3,2 *	108,3±2,4
% prevalência	76%	78%	0%
PAD (mmHg)	87,5±1,9 *	86,4±1,8 *	70,4±2,3
% prevalência	76%	78%	0%

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; CS, controle saudável; IMC, índice de massa corporal. CA, circunferência abdominal; GL, glicemia de jejum; TG, triglicérides; HDL-c, colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. *P<0,05 vs. CS; e †P<0,05 vs. SMet-AOS.

4.2. Polissonografia noturna

Em relação ao exame de polissonografia, os grupos não apresentaram diferença em relação às porcentagens nos estágios do sono, N1, N2, N3 e REM (**Tabela 2**). O grupo SMet+AOS apresentou prejuízo em relação aos grupos SMet-AOS e CS no índice de microdespertares (IMD), no índice de apneia/hipopneia (IAH) e na saturação mínima de oxigênio (SaO₂ min) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Dados do exame de polissonografia nos grupos SMet+AOS, SMet-AOS e CS.

	SMet + AOS (n=38)	SMet – AOS (n=35)	CS (n=20)
Polissonografia			
N1 (%)	8±1	5±1	6±1
N2 (%)	57±2	58±2	56±4
N3 (%)	16±2	16±1	20±3
REM (%)	20±2	19±1	21±2
IMD (eventos/h)	25,9±3,5 *†	11,2±21,3	10,1±8,4
IAH (eventos/h)	41,1±4,0 *†	8,9±5,0	7,3±3,9
SaO ₂ min (%)	79,1±1,1 *†	86,6±0,9	89,2±2,1

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; CS, controle saudável; N1, estágio 1 do sono; N2, estágio 2 do sono; N3, estágio 3 do sono; REM, estágio dos movimentos rápidos dos olhos; IMD, índice de micro despertar; IAH, índice de apneia/hipopneia; SaO₂ min, saturação mínima de oxigênio; * P < 0,05 vs. CS; † P < 0,05 vs. MetS - AOS.

4.3. Composição corporal e marcadores inflamatórios e metabólicos

A análise dos dados da composição corporal mostrou que os grupos foram semelhantes na porcentagem de massa gorda e porcentagem de massa livre de gordura

(**Tabela 3**). No entanto, o grupo SMet+AOS apresentou maior valor absoluto de massa livre de gordura em comparação com os grupos SMet-AOS e CS. Ambos os grupos com SMet apresentaram maior massa gorda que o grupo CS (**Tabela 3**). Também na **Tabela 3** são apresentados os dados dos marcadores inflamatórios e metabólicos.

A análise da Proteína C-reativa foi realizada numa sub amostra com 34 pacientes no grupo SMet+AOS, 25 no grupo SMet-AOS e 14 no grupo CS. Para a análise da Leptina, a sub amostra foi de 24 pacientes no grupo SMet+AOS, 22 no grupo SMet-AOS e 14 no grupo CS. Não foi observado diferença entre os grupos em relação à proteína C-reativa. Somente o grupo SMet+AOS apresentou maiores níveis plasmáticos de leptina comparado com o grupo CS (**Tabela 3**). No entanto, quando a leptina foi corrigida pelo peso corporal, não foi observado diferença significativa entre os grupos. Porém, quando a leptina foi corrigida pela massa gorda, o grupo SMet+AOS apresentou maiores valores comparado aos grupos SMet-AOS e CS (**Tabela 3**).

Tabela 3. Dados do exame de bioimpedância e dos marcadores inflamatórios e metabólicos nos grupos SMet+AOS, SMet-AOS e CS.

	SMet + AOS (n=38)	SMet – AOS (n=35)	CS (n=20)
Composição corporal			
MLG (kg)	63,7±2,1 *†	55,7±2,1	53,9±3,7
MLG (%)	68±1	65±1	72±2
Massa gorda (kg)	33,6±1,9 *	28,3±2,8 *	19,9±1,4
Massa gorda (%)	32±1	35±1	28±2
Marcadores inflamatórios e metabólicos			
PCR (ml/dL)	0,53±0,1	0,42±0,1	0,22±0,1
Leptina (ng/mL)	21,6±4,2 *	13,6±2,6	7,99±1,3
Leptina/peso (ng/mL/kg)	0,22±0,04	0,16±0,03	0,14±0,02
Leptina/MG (ng/mL/kg)	0,67±0,11*†	0,26±0,05	0,18±0,02

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; CS, controle saudável; MG, massa gorda; MLG, massa livre de gordura; PCR, proteína c reativa. * P < 0,05 vs. CS; † P < 0,05 vs. MetS - AOS.

4.4. Teste de esforço cardiopulmonar

Os grupos apresentaram resultados similares no TECP em relação às variáveis frequência cardíaca pico, quociente respiratório, tempo total de exercício, potência pico, equivalente ventilatório para oxigênio, equivalente ventilatório para gás carbônico, pressão parcial expirada final de gás carbônico, ventilação pulmonar pico e VO₂pico (Tabela 4).

Tabela 4. Dados hemodinâmicos e ventilatórios do TECP nos grupos SMet+AOS, SMet-AOS e CS.

	SMet + AOS (n=38)	SMet – AOS (n=35)	CS (n=20)
Teste de esforço cardiopulmonar			
FCmáx (bat/min)	161±2,4	162±2,0	165±2,7
QR (VCO ₂ /VO ₂)	1,17±0,01	1,18±0,01	1,21±0,01
TT (s)	618±19,7	610±25,5	609±31,1
Potência pico (W)	141±6,5	127±7,6	146±12,1
VE/VO ₂ pico	35,8±0,8	37,0±0,9	38,2±1,4
VE/VCO ₂ slope	28,6±0,6	28,8±0,6	29,3±1,1
PetCO ₂ máx (mmHg)	43,2±0,8	43,2±0,7	43,9±1,6
VEpico (L/min)	70,8±2,9	67,7±3,3	74,9±4,1
VO ₂ pico (ml/min)	1985±87,0	1893±119,0	2051±134,8

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; CS, controle saudável; FCmáx, frequência cardíaca máxima; QR, quociente respiratório; TT, tempo total, VE/VO₂pico, equivalente ventilatório para oxigênio no pico do esforço; VE/VCO₂ slope, equivalente ventilatório para gás carbônico slope; PetCO₂máx, pressão parcial espirada final de gás carbônico; VE pico, ventilação pulmonar no pico do esforço; VO₂pico, consumo de oxigênio no pico do esforço.

4.5. Consumo de oxigênio no limiar anaeróbio

O consumo de oxigênio no limiar anaeróbio (VO₂LA) foi maior no grupo CS, em relação a ambos os grupos com SMet (**Figura 5**).

Figura 5. Comparação do consumo de oxigênio no limiar anaeróbio (VO₂LA) entre os grupos síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

4.6. Relação consumo de oxigênio e carga de trabalho

A inclinação da reta da relação consumo de oxigênio e carga de trabalho ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$) foi maior no grupo CS, em relação a ambos os grupos com SMet (**Figura 6**).

Figura 6. Comparação da inclinação da reta em relação ao comportamento do consumo de oxigênio e carga de trabalho ($\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$) entre os grupos síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

4.7. Consumo de oxigênio pico corrigido pelo peso corporal

O consumo de oxigênio pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) corrigido pelo peso corporal foi maior no grupo CS, em relação a ambos os grupos com SMet (**Figura 7**).

Figura 7. Comparação do consumo de oxigênio pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) corrigido pelo peso corporal entre os grupos síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

4.8. Consumo de oxigênio pico corrigido pela massa livre de gordura

O consumo de oxigênio pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) corrigido pela massa livre de gordura foi maior no grupo CS, em relação a ambos os grupos com SMet (**Figura 8**).

Figura 8. Comparação do consumo de oxigênio pico corrigido ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) pela massa livre de gordura entre os grupos síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

4.9. Porcentagem do consumo de oxigênio predito

A porcentagem do consumo de oxigênio pico ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) em relação ao predito para mesmo sexo e idade foi maior no grupo CS, em relação ao grupo SMet+AOS (Figura 9)

Figura 9. Comparação da porcentagem do consumo de oxigênio predito em relação ao predito para sexo e idade entre os grupos síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

4.10. *Oxygen uptake efficiency slope* corrigido pelo peso corporal

O *oxygen uptake efficiency slope* (OUES) corrigido pelo peso corporal foi maior no grupo CS, em relação a ambos os grupos com SMet (Figura 10).

Figura 10. Comparação do oxygen uptake efficiency slope (OUES) corrigido pelo peso corporal entre os grupos síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

4.11. *Oxygen uptake efficiency slope corrigido pela massa livre de gordura*

O *oxygen uptake efficiency slope* (OUES) corrigido pela massa livre de gordura foi maior no grupo CS, em relação a ambos os grupos com SMet (**Figura 11**).

Figura 11. Comparação do *oxygen uptake efficiency slope* (OUES) corrigido pela massa livre de gordura entre os grupos síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

4.12. Correlação do VO_2 pico com os índices submáximos

Como encontramos diferença entre os grupos no consumo de oxigênio (VO_2) pico e nos índices submáximos (VO_2LA , $\Delta\text{VO}_2\Delta\text{W}$ e OUES), investigamos: 1) Qual índice submáximo apresentava maior correlação com o consumo de oxigênio pico; 2) Quais fatores de risco poderiam estar relacionados com a diminuição desses índices submáximos; e 3) Se a leptina poderia estar envolvidos nessa diminuição.

Na análise de correlação linear univariada entre o VO_2 pico e os índices submáximos, houve correlação positiva e significativa com VO_2LA , com $\Delta\text{VO}_2\Delta\text{W}$ e com o OUES. Na análise de regressão linear multivariada, permaneceu associação com o consumo de oxigênio no limiar anaeróbio e com o *oxygen uptake efficiency slope*, conforme observado na **Tabela 5**.

Tabela 5. Correlação univariada entre o consumo de oxigênio pico corrigido pelo peso corporal e os índices submáximos nos grupos SMet+AOS, SMet-AOS e CS.

	Regressão linear univariada		Regressão linear multivariada		
	R	P	B	(95% IC)	P
OUES {(ml/kg/min)/(L/min/log ₁₀)}	0,88	<0,001	0,79	(0,63-0,91)	<0,001
VO ₂ LA (ml/kg/min)	0,70	<0,001	0,15	(0,01-0,59)	0,04
ΔVO ₂ ΔW (ml/kg/min/w)	0,21	0,02	-0,03	(-21,1-11,1)	0,54

OUES, *oxygen uptake efficiency slope*, VO₂LA, consumo de oxigênio no limiar anaeróbio; ΔVO₂ΔW, relação consumo de oxigênio e carga de trabalho

4.13. Correlação do OUES com o IMC, com os fatores de risco da SMet, com dados da polissonografia e com a massa gorda

Na análise de correlação linear univariada entre o OUES e os fatores de risco da SMet, com dados da polissonografia e com a massa gorda, encontramos correlação negativa e significativa com o índice de massa corporal (IMC), com a pressão arterial sistólica (PAS), com a pressão arterial diastólica (PAD) e com a massa gorda (MG); e correlação positiva e significativa com a saturação mínima de oxigênio (SaO₂ min). Na análise de regressão linear multivariada, apenas o índice de massa corporal (IMC) e massa gorda permaneceram como variáveis preditoras do OUES (**Tabela 6**).

Tabela 6. Correlação univariada entre o OUES e os fatores de risco da SMet e AOS

	Regressão linear univariada		Regressão linear Multivariada		
	R	P	B	(95% IC)	P
IMC (kg/m ²)	-0,26	0,01	0,58	(0,27 - 1,13)	0,002
CA (cm)	-0,01	0,87	-	-	-
GL (mg/dL)	0,02	0,85	-	-	-
TG (mg/dL)	-0,04	0,68	-	-	-
HDL-c (mg/dL)	0,02	0,85	-	-	-
PAS (mmHg)	-0,26	0,02	-0,10	(-1,10 - 0,05)	0,50
PAD (mmHg)	-0,22	0,04	-0,12	(-0,18 - 0,07)	0,38
IMD (eventos/h)	0,03	0,78	-	-	-
IAH (eventos/h)	-0,07	0,53	-	-	-
SaO ₂ min (%)	0,22	0,04	0,10	(-0,08 - 0,22)	0,37
Massa gorda (kg)	-0,41	<0,001	-0,79	(-0,09 - 0,22)	<0,001

IMC, índice de massa corporal. CA, circunferência abdominal; GL, glicemia de jejum; TG, triglicérides; HDL-c, colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; IMD, índice de micro despertares; IAH, índice apneia-hipopneia; SaO₂ min, saturação mínima de oxigênio.

4.14. Correlação da massa gorda com a leptina

Na análise de correlação univariada, como esperado houve correlação positiva e significativa da massa gorda com a leptina (**Figura 12**).

Figura 12. Associação entre leptina e massa gorda, $R = 0,46$ e $P < 0,001$

4.15. Correlação do OUES com a leptina

Na análise de correlação univariada, interessantemente foi houve correlação negativa e significativa do OUES com a Leptina (**Figura 13**).

Figura 13. Associação entre o oxygen uptake efficiency slope e Leptina, $R = -0,35$ e $P = 0,006$

5. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo que avaliou a eficiência cardiorrespiratória (OUES) em pacientes com SMet e AOS. Um importante achado do presente estudo foi que os pacientes com SMet apresentam diminuição no OUES, e que a presença de AOS nesses pacientes não potencializou essa diminuição. Estes resultados sugerem que o aumento da sensibilidade quimiorreflexa, condição demonstrada em estudo anterior²¹ em pacientes que tem a sobreposição da AOS na SMet, não interferiu na eficiência cardiorrespiratória (OUES) durante o exercício. Portanto, alterações específicas da SMet estariam envolvidas na redução de OUES. De fato, independente da presença da AOS, em pacientes com SMet foram o IMC e a gordura corporal as únicas variáveis preditores da eficiência cardiorrespiratória avaliada pelo OUES. Adicionalmente, nosso estudo trouxe a luz que a leptina, que tem seus níveis elevados em indivíduos obesos¹⁰, é um possível importante mecanismo envolvido no prejuízo da eficiência cardiorrespiratória em pacientes com SMet, evidenciado pela associação entre os níveis elevados de leptina e a diminuição do OUES. Interessantemente, nossos resultados estão de acordo com a literatura recente, na qual o aumento dos níveis de leptina é evidenciado como um dos mecanismos na diminuição da capacidade aeróbia⁹. Em relação aos marcadores inflamatórios, em específico a Proteína C-reativa, não observamos alterações em pacientes com SMet, independente da presença da AOS. Pelo fato desses pacientes serem recém-diagnosticados com SMet, as alterações inflamatórias podem não estar evidente nesses pacientes.

Da mesma forma, nosso estudo mostrou que a capacidade aeróbia ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), e os índices submáximos (OUES, $\text{VO}_{2\text{LA}}$ e $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{W}$) foram reduzidos em pacientes com SMet, independentemente da presença da AOS. Dessa forma, mostramos que, de fato, as alterações da SMet são os principais fatores para a diminuição dos índices do

TECP. Nesse sentido, mesmo corrigindo esses parâmetros pela massa magra, os pacientes com SMet continuaram apresentando diminuição dessas variáveis.

Por fim, nosso estudo mostrou que a eficiência cardiorrespiratória (OUES) apresentou forte correlação com o VO_{2pico} , que é parâmetro padrão ouro para avaliação da capacidade aeróbia. Portanto, parece que esse parâmetro pode ser um grande indicador de prognóstico e eficiência cardiorrespiratória, principalmente para aqueles que não conseguem tolerar um teste de esforço máximo, bem como indivíduos obesos.

5.1. Utilização do OUES como marcador submáximo no TECP

O presente estudo observou uma forte correlação entre o OUES e o VO_{2pico} , mostrando que esse índice pode ter muita importância para a avaliação prognóstica desses pacientes, principalmente para aqueles que não conseguem atingir o máximo devido à limitação muscular periférica. Nossos resultados corroboram com diversos estudos da literatura, que mostram forte associação entre o OUES e o VO_{2pico} . O OUES têm ganhado cada vez mais destaque devido a sua forte correlação com o VO_{2pico} , que é o principal marcador do TECP para avaliação da capacidade aeróbia^{29,30}. Além disso, essa variável é caracterizada como um índice submáximo devido a sua forte correlação quando avaliado em diversas porcentagens de exercício. Por exemplo, estudo clássico de Baba et al.²⁹, que foi o primeiro pesquisador a descrever sobre o OUES, observou que não há diferença significativa do OUES quando avaliado do início do exercício até 75%, 90% e 100% do teste. Resultados não mostrados do nosso estudo, verificou que não foi observado diferença entre a avaliação do comportamento do OUES quando avaliado em 75%, 90% e 100% do teste, corroborando com os resultados da literatura. Para comprovar essa afirmação, outro

estudo utilizou o QR, que é um parâmetro que avalia se o paciente alcançou o seu máximo do ponto de vista metabólico durante o exame, sendo utilizado o corte $\geq 1,10$ para caracterizar se o exame foi máximo¹⁰⁰. Ele verificou que não há diferença no comportamento do OUES quando analisado do início do exercício até o QR de 0,90, 1,0 e 1,1¹⁰⁰. Nesse contexto, para aqueles pacientes que não conseguem atingir um teste máximo, a utilização do OUES como índice de eficiência cardiorrespiratória pode ser uma excelente alternativa para avaliação desses pacientes.

No entanto, além do OUES, existem outros índices submáximos que são utilizados para avaliação dos pacientes, como o VO_2LA e $\Delta VO_2\Delta W$. Nesse sentido, Van Laethem et al.³⁰, em 2005, realizaram um estudo para investigar qual índice submáximo teria maior associação com o VO_2pico . Esse estudo fez uma comparação entre o OUES, o VO_2LA e o VE/VCO_2slope , e eles observaram que dentre todos os índices submáximos, o OUES foi índice que apresentou maior associação com o VO_2pico ³⁰. Da mesma forma, nossos resultados mostraram que dentre os principais índices submáximos estudados no presente estudo (OUES, VO_2LA e $\Delta VO_2/\Delta W$), o OUES se mostrou o índice de maior associação com o VO_2pico . Portanto, principalmente para aqueles pacientes que não atingem o seu máximo devido à várias condições externas, o OUES pode ser uma excelente alternativa para investigação da eficiência cardiorrespiratória nesses pacientes.

5.2. Parâmetros do TECP em pacientes com SMet e AOS

A literatura já tem demonstrado que pacientes com SMet apresentam diminuição da eficiência aeróbia (VO_2LA)¹⁰¹ e da capacidade aeróbia (VO_2pico)^{3,102}. Por exemplo, Miyatake et al.¹⁰¹ mostraram que pacientes com SMet apresentam diminuição do consumo de oxigênio no limiar anaeróbio, sendo à atenuação da força muscular uma das

explicações para essa diminuição. Da mesma forma, a diminuição do VO_2pico é muito presente nesses pacientes. Yokota et al.³ observaram um link entre a diminuição da capacidade aeróbia com anormalidades no metabolismo energético muscular esquelético. Corroborando com esses estudos, nossos resultados mostraram que pacientes com SMet apresentam tanto diminuição do VO_2pico , bem como, diminuição do VO_2 no limiar anaeróbio. Além disso, avaliamos o comportamento da $\Delta\text{VO}_2\Delta\text{W}$, que é um índice que avalia a eficiência metabólica dos indivíduos, e também observamos diminuição dessa variável. Parece que as alterações metabólicas muito presente nesses pacientes, principalmente à resistência à insulina, está fortemente associada com as alterações no metabolismo muscular esquelético, prejudicando todos os parâmetros comentados acima.

Falando mais especificamente do OUES, nossos resultados mostraram que pacientes com SMet apresentam diminuição do OUES, tanto em valores corrigidos pelo peso corporal, bem como valores corrigidos pela massa magra. Estudos anteriores têm demonstrado que pacientes com insuficiência cardíaca têm acidose metabólica precoce durante o exercício físico quando comparado com indivíduos saudáveis, levando a diminuição da OUES^{79,103}. Além disso, o espaço morto fisiológico é outro fator que pode afetar o OUES. Neste sentido, estudos observaram que pacientes cardiopatas apresentam anormalidades na relação ventilação-perfusão, contribuindo sobremaneira para a diminuição da OUES^{80,81}. Através desses estudos, podemos inferir que no caso de pacientes com SMet, alterações metabólicas, são os principais fatores para diminuição do OUES. De fato, vários estudos já mostraram que pacientes com SMet apresentam alterações no controle glicêmico, como a resistência à insulina¹⁰⁴. Indo de encontro com os estudos da literatura, nossos resultados mostraram que pacientes com SMet, independente da presença da AOS, apresentam níveis elevados de glicemia de jejum.

Os determinantes para a diminuição da capacidade aeróbia e a acidose metabólica precoce são multifatoriais, mas são geralmente prejudicados na presença de anormalidade no metabolismo muscular esquelético¹⁰⁵, e essa anormalidade depende em grande parte da função mitocondrial¹⁰⁶. De fato, tem sido demonstrado que a produção de ATP mitocondrial no músculo esquelético é prejudicado em pacientes com resistência a insulina¹⁰⁷, o que levanta a possibilidade de que a fosforilação oxidativa mitocondrial no músculo esquelético pode estar prejudicada em pacientes com SMet. A resistência à insulina é caracterizada não apenas por anormalidades no metabolismo da glicose, mas também por anormalidades no metabolismo dos ácidos graxos¹⁰⁸. Assim, anormalidades no metabolismo dos ácidos graxos dentro da mitocôndria pode reduzir a produção de energia a partir de ácidos graxos, o que por sua vez pode diminuir a capacidade aeróbia e consequentemente levando à acidose metabólica precoce, tendo como desfecho final, a diminuição do OUES nesses pacientes.

Nesse contexto, além das alterações no controle glicêmico, o aumento do processo inflamatório nesses pacientes também por estar relacionado com a diminuição da capacidade aeróbia e a acidose metabólica precoce. É bem descrito na literatura que pacientes com SMet apresentam aumento no estado pró-inflamatório^{109,100}. Essa população frequentemente apresenta níveis elevados de Proteína c-reativa e estresse oxidativo^{109,110}. A literatura têm observado que existe associação entre inflamação com a diminuição da capacidade aeróbia. Por exemplo, estudo realizado em 2013 na Espanha observou que pacientes com SMet apresentam aumento de Proteína c-reativa Proteína C Reativa, sendo a presença da obesidade central uma das possíveis explicações para esse aumento¹⁰⁹.

Em outro estudo, foi demonstrado que essa população também apresenta aumento do estresse oxidativo. Nesse sentido, a literatura têm observado que existe

forte associação entre o aumento do estresse oxidativo com a diminuição da capacidade aeróbia. Yokota et al.¹¹¹ avaliou os níveis de estresse oxidativo em pacientes com SMet e sua relação com a diminuição da capacidade aeróbia. Eles concluíram que os níveis elevados de estresse oxidativo está associado com a disfunção muscular esquelética. Da mesma forma que a resistência a insulina, essa disfunção muscular esquelética ocasionada pelo processo inflamatório pode diminuir a capacidade aeróbia e levar à acidose metabólica precoce, levando à diminuição do OUES. Em nosso estudo, não foi observado diferença na Proteína c-reativa entre em grupos com SMet e o grupo controle. Esses resultados não vão de encontro com os estudos da literatura. Como os pacientes com SMet eram recém diagnosticados, acreditamos que as alterações não estavam ainda num estágio crônico suficiente para que eles apresentassem um estado pró-inflamatório. Além disso, vale ressaltar que o presente estudo não avaliou o estresse oxidativo desses pacientes. Estudos mais específicos com a avaliação de diversos marcadores inflamatórios e sua relação com a diminuição do OUES são de grande importância para tentar explicar a diminuição desse índice nesses pacientes.

Como mencionado acima, a diminuição do OUES está relaciona com a acidose metabólica precoce e com anormalidades na relação relação-perfusão. Além das alterações metabólicas que são muito presente nesses pacientes, vários estudos têm demonstrado que pacientes com SMet também apresentam anormalidades pulmonares. Por exemplo, Rogliani et al.⁴³ observaram que pacientes com SMet apresentam redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo, da capacidade vital forçada e da relação volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada, avaliado através da espirometria. Esses pesquisadores relataram que essa diminuição está relacionada pela disfunção ventilatória com padrão restritivo. Da mesma forma, estudo realizado na Itália em 2007⁴⁴, mostrou associação entre SMet e disfunção

ventilatória restritiva nesses pacientes. Um dos possíveis mecanismos relatados pelos pesquisadores é a presença de obesidade abdominal, que é um dos fatores de maior prevalência em pacientes com SMet, sendo observado associação entre o padrão restritivo da ventilação com a obesidade abdominal e o IMC⁴⁴. Nesse sentido, têm sido descrito que existe uma forte associação entre o aumento do peso corporal com a redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo¹¹². Eles explicam que o aumento de gordura corporal restringe a expansão da caixa torácica, levando à anormalidades no padrão restritivo da respiração. Essas alterações no padrão restritivo pulmonar podem levar a anormalidades na relação ventilação-perfusão, consequentemente contribuindo para a diminuição do OUES em pacientes com SMet. Além das alterações pulmonares poderem afetar de forma direta na relação ventilação-perfusão, estudos têm mostrado associação entre disfunção pulmonar com a resistência à insulina. Engstrom et al.¹¹³ mostraram que pacientes com alto risco cardiovascular que apresentam redução moderada de capacidade vital forçada apresentam aumento do risco de desenvolver resistência à insulina e diabetes mellitus.

Com isso, as alterações no controle glicêmico em pacientes com SMet podem ser potencializadas quando essa população também apresentar anormalidades pulmonares, agravando ainda mais o quadro do paciente. Portanto, pacientes com SMet podem apresentar grandes reduções na eficiência cardiorrespiratória, tanto pelo prejuízo no metabolismo, como anormalidades pulmonares. No entanto, não podemos afirmar com precisão a participação das alterações pulmonares com a diminuição do OUES nesses pacientes. O presente estudo não fez a avaliação pulmonar pela espirometria, bem como, não avaliou o espaço morto e outras possíveis alterações pulmonares.

Em relação à presença da AOS nos pacientes com SMet, nossos resultados não observaram prejuízo adicional no OUES nesses pacientes. Falando especificamente de

pacientes com AOS, os estudos são contraditórios em relação a diminuição da capacidade aeróbia^{114,115}. Nosso grupo mostrou através de diversos estudos que a presença da AOS em pacientes com SMet potencializa alterações nos aspectos hemodinâmicas¹⁹, autonômicas⁶⁹, além de diminuir a sensibilidade barorreflexa¹⁹ e aumentar a sensibilidade quimiorreflexa²¹. Falando especificamente do quimiorreflexo, nós acreditávamos que pelo fato desses pacientes terem uma maior sensibilidade quimiorreflexa, durante o TECP os pacientes com SMet e AOS teriam maior ativação desses receptores e consequentemente, um aumento mais exacerbado da ventilação pulmonar. No entanto, parece que durante o esforço outros mecanismos de controle da respiração sobrepujam essa alteração no quimiorreflexo. Como o OUES pode ser influenciado tanto pela acidose metabólica, como anormalidades na relação ventilação-perfusão, parece que as alterações metabólicas em decorrência da presença da SMet são os principais fatores para a diminuição do OUES, enquanto a presença da AOS nesses pacientes não influenciou nesse resultado.

5.3. Relação entre gordura corporal e capacidade cardiorrespiratória

Entre todos os fatores da síndrome metabólica, o aumento da gordura corporal mostrou ser a base para o desenvolvimento da SMet⁸. Nesse sentido, estudos anteriores verificaram que pacientes obesos apresentam diminuição da capacidade aeróbia quando comparados com indivíduos saudáveis¹¹⁶. Corroborando com os dados da literatura, observou-se forte associação no presente estudo entre a diminuição da OUES o aumento da gordura corporal. Dessa forma, acreditamos que o aumento do tecido adiposo pode ser um dos principais fatores desencadeantes para a diminuição da OUES nesses pacientes.

Diversos estudos na literatura mostraram que a obesidade leva a diversas anormalidades no organismo, como alterações metabólicas, inflamatórias e hemodinâmica^{117,118,119}. Por exemplo, existe forte relação entre aumento de peso corporal com o desenvolvimento de hipertensão arterial¹¹⁸. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia, fatores muito presente em indivíduos obesos, são independentes ativadores do sistema nervoso simpático renal¹¹⁹. Este causa vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo renal, sendo um gatilho para a liberação de renina¹¹⁹. O resultado final da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona é a retenção de sódio e água, aumentando a pressão arterial¹¹⁹. Nesse sentido, pesquisadores mostraram que pacientes com hipertensão arterial apresentam diminuição da capacidade aeróbia¹¹⁹. Sendo assim, a obesidade pode interferir no controle da pressão arterial, diminuindo a aptidão física de pacientes com SMet.

Além das alterações hemodinâmicas, a obesidade é um grande potencializador para o desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes e estado pró-inflamatório^{118,119}. Em indivíduos obesos, o tecido adiposo libera quantidades aumentadas de ácidos graxos não esterificados, glicerol, hormônios, citocinas pró-inflamatórias e outros fatores que estão envolvidos no desenvolvimento da resistência à insulina¹¹⁹. Nesse contexto, como comentado anteriormente, a resistência à insulina e o estado pró-inflamatório tem papel importante para o desenvolvimento de anormalidades no metabolismo muscular esquelético, contribuindo para a diminuição da capacidade aeróbia^{109,120}.

Além disso, a presença da obesidade nesses pacientes pode desenvolver a síndrome da hipoventilação. Ela é caracterizada pela combinação de obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) e hipercapnia arterial em vigília ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) na ausência de outras causas de hipoventilação¹²¹. Em nosso estudo, não realizamos a medida da hipercapnia

arterial em vigília, no entanto, nossos resultados mostraram que a média de IMC dos nossos pacientes foi de 31 kg/m², podendo esses pacientes apresentarem a síndrome. Além disso, nossos resultados mostraram uma forte correlação entre o IMC e o OUES. Nesse sentido, parece que tanto o aumento de gordura, principalmente na região abdominal, prejudica a mecânica respiratória, podendo levar à diminuição do OUES. Do ponto de vista patológico, indivíduos obesos com essa síndrome frequentemente apresenta hipóxia e hipercapnia durante a vigília. E essas alterações acarretam em hiperventilação, principalmente durante o TECP, tendo como consequência diminuição do OUES devido a essa exacerbação precoce na ventilação.

Fica evidente que a obesidade é o grande causador de diversas alterações no organismo, e essas alterações em conjunto acabam levando à prejuízos metabólicos e pulmonares, diminuindo a eficiência cardiorrespiratória. Além disso, atualmente vários estudos têm observado uma relação entre a leptina com o controle ventilatório e com a diminuição da capacidade aeróbia. Tendo em vista que indivíduos obesos apresentam aumento dos níveis de leptina, esse hormônio pode ter papel importante no comportamento do OUES em pacientes com SMet. Como já era esperado, nosso estudo mostrou uma correlação entre o aumento da massa gorda com os níveis elevados de leptina, dessa forma, a diminuição do OUES pode ter relação com os níveis elevados de leptina.

5.4. Leptina, controle ventilatório e eficiência cardiorrespiratória

A leptina tem sido considerada como um dos responsáveis pelo controle ventilatório. Estudos têm observado que a leptina desempenha um papel importante na regulação da respiração, particularmente as respostas ventilatórias com CO₂, atuando como um modulador neurohumoral do controle respiratório e alterações na mecânica

respiratória^{15,18}. Por exemplo, investigações anteriores realizados com ratos demonstrou que a leptina é um potente estimulante respiratório e a deficiência de leptina está associada com a depressão da resposta ventilatória à hipercapnia^{17,18}. A reposição de leptina em animais com depressão respiratória tem sido mostrado por reverter a hipoventilação, principalmente pelo centro de controle respiratório central¹⁵. No entanto, outros pesquisadores mostraram que níveis elevados de leptina circulante está associada com o aumento do drive ventilatório, avaliado através da VE/VCO_2 ¹²². Por definição, a resistência à leptina requer a presença de aumento nas concentrações séricas de leptina¹²³. A resistência para o efeito metabólico da leptina tem sido previamente descrito em pacientes obesos¹²⁴. Estudos sobre o controle ventilatório em pacientes obesos tem sido consistentes com a presença de resistência à leptina¹²⁵.

Nossos resultados mostraram que os níveis elevados de leptina se correlacionam com a diminuição do OUES. Dessa forma, corroborando com alguns estudos na literatura, parece que a resistência à leptina causa um aumento do *drive* ventilatório, consequentemente, levando à diminuição do OUES.

Além disso, vários estudos tem observado correlação entre os níveis elevados de leptina com a diminuição da capacidade aeróbia, avaliada pelo VO_{2pico} ^{9,126}. No entanto, os autores não relataram os mecanismos que poderiam estar envolvidos nessa diminuição.

Dessa forma, parece que a diminuição do OUES em pacientes com SMet pode estar relacionado pelo aumento do *drive* ventilatório e pela diminuição da capacidade aeróbia devido aos níveis elevados de leptina.

5.5. Limitações

Nosso estudo tem algumas limitações. Estudamos pacientes com diagnóstico recente e que não foram tratados para SMet. Há aspectos positivos e negativos em relação a isso. O aspecto positivo é que não houve interferência de drogas em nossos resultados. O aspecto negativo é que não podemos extrapolar esses resultados para pacientes que recebem tratamento farmacológico.

5.6. Sugestões para trabalhos futuros

Como sugestões para trabalhos futuros, pretendemos investigar o efeito da dieta e do treinamento físico nas variáveis do TECP e sua associação com a composição corporal, com os indicadores da AOS e com os marcadores inflamatórios e metabólicos.

6. CONCLUSÕES

Pacientes com SMet apresentam diminuição da eficiência cardiorresratória durante o TECP. A presença da AOS não potencializa esse prejuízo nesses pacientes. O aumento da gordura corporal parece ser um dos principais fatores para essa diminuição, sendo que os níveis elevados de leptina em decorrência do aumento da gordura corporal se estabeleceu como um possível mecanismo para a diminuição da eficiência cardiorrespiratória nesses pacientes.

Esses resultados corroboram com a literatura, mostrando o alto risco cardiovascular em pacientes diagnosticados com SMet. Nossos resultados enfatizam a importância do controle dos fatores de risco da SMet, principalmente do aumento da gordura corporal.

7. REFERÊNCIAS

1. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109(3):433-8.
2. Kosola J, Vaara JP, Ahotupa M, Kyrolainen H, Santtila M, Oksala N. Elevated concentration of oxidized LDL together with poor cardiorespiratory and abdominal muscle fitness predicts metabolic syndrome in young men. *Metabolism*. 2013; 62(7):992-9.
3. Yokota T, Knugawa S, Okita K, Hirabayashi K, Suga T, Hatorri M, et al. Lower aerobic capacity was associated with abnormal intramuscular energetic in patients with metabolic syndrome. *Hypertens res*. 2011; 34(9):1029-34.
4. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002; 346(11):793-801.
5. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007; 49(6):1298-306.
6. Seibaek M, Vestergaard H, Burchardt H, Sloth C, Torp-Pedersen C, Nielsen SL. Insulin Resistance and Maximal Oxygen Uptake. *Clin Cardiol*. 2003; 26(11):515-20.
7. Castro MG, Venutolo C, Yau PL, Convit A. Fitness, insulin sensitivity, and frontal lobe integrity in adults with overweight and obesity. *Obesity*. 2016; 24(6):1283-9.

8. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD. Intra-abdominal fat is a major determinant of the national cholesterol education program adult treatment panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004; 53(8):2087-94.
9. Miyatake N, Murakami H, Kawakami R, Tabata I, Myiachi. Circulating leptin levels are associated with physical activity or physical fitness in Japanese. *Environ Health Prev Med*. 2014; 19(5):362-6.
10. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, inflammation, and cancer. *Annu Rev Pathol*. 2016; 11:421-49.
11. Snitker S, Pratley RE, Nicolson M, Tataranni PA, Ravussin E. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration. *Obes Res*. 1997; 5(4):338-40.
12. Winnicki M, Phillips BG, Accurso V, Van de Borne P, Shamsuzzaman A, Patil K. Independent association between plasma leptin levels and heart rate in heart transplant recipients. *Circulation*. 2001; 104(4):384-6.
13. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G. Leptin Induces Endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res*. 2002; 90(6):711-8.
14. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, Amati G. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes*. 2000; 49(2):293-7.

15. O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Smith PL. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(5 Pt 1):1477-84.
16. Cundrle I, Somers VK, Singh P, Johnson BD, Scott CG, Olson ALJ. The relationship between leptin and ventilatory control in heart failure. *J Card Fail.* 2013; 19(11):756-61
17. Polotsky VY, Wilson JA, Smaldone MC, Haines AS, Hurn PD, Tankersley CG. Female gender exacerbates respiratory depression in leptin-deficient obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(8 Pt 1):1470-5.
18. Tankersley CG, O'Donnell C, Daoud MJ, Watchko JF, Mitzner W, Schwartz A. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol.* 1998; 85(6):2261-9.
19. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome-implications for cardiovascular risk. *Sleep.* 2010; 33(9):1193-9.
20. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, ALves MJ. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PLoS One.* 2010; 5(8):e12065.
21. Trombetta IC, Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Alves MJ, Rondon Mu, Cepeda FX, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep* 2013; 36(1):41-9.

22. Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS, Levenberger UA. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2007; 131:1406-1413.
23. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes - physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003; 177(3):377-84.
24. Clark AI, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Effects of motivation of the patient on indices of exercise capacity in chronic heart failure. *Br Heart J*. 1994; 71:162-165.
25. Andreacci J, LeMura LM, Cohen SL, Urbansky EA, Chelland SA, Duvillard V. The effects of frequency of encouragement on performance during maximal exercise testing. *J Sports Sci*. 2002; 20(4):345-52.
26. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985). 1986; 60(6):2020-7.
27. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982; 65(6):1213-23.
28. Buller NP, Poole-Wilson PA. Extrapolated maximal oxygen consumption: a new method for the objective analysis of respiratory gas exchange during exercise. *Br Heart J*. 1988; 59(2):212-7.
29. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiopulmonary functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *JACC*. 1996; 28:1567-72

30. Laethem CV, Bartunek J, Goethals M, Nellens P, Andries E, Vanderheyden M. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *American Heart Journal*. 2005; 149:175-80.
31. Reaven GM, Chen YD. Role of abdominal free fatty acid metabolism in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 1988; 85:106-12
32. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53
33. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed march,2017.
34. 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. 2007.
35. I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 Suppl 1:1-28.
36. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK. Metabolic syndrome an risk of incident cardiovascular events and death: a systematic

- review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007; (49):4.
37. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM, Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP – Defined Metabolic Syndrome and Prevalence of coronary Heart Diseases Among NHANES III participants age 50 years or older. *Diabetes.* 2003;52:1210-1214.
 38. Pozzan R. Hiperinsulinemia e agregação de fatores de risco cardiovascular em uma série de casos da população da cidade do Rio de Janeiro [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2002.
 39. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51/7:1143-1152.
 40. Bhandari R, Kelley GA, Hartley TA, Rockett IR. Metabolic syndrome is associated with increased breast cancer risk: A systematic review with meta-analysis. *International Journal of Breast Cancer.* 2014.
 41. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4): 1143-50
 42. Sreenivasa Kuma ML, Rajasekhar D, Vanajakshamma V, Latheef K. Impact of metabolic syndrome on global left ventricular function: As evaluated by the myocardial performance index. *J Saudi Heart Assoc.* 2014; 26:145-151.

43. Rogliani P, Curradi G, Mura M, Lauro D, Federici M, Galli A. Metabolic syndrome and risk of pulmonary involvement. *Respir Med.* 2010; 104(1):47-51.
44. Fimognari FL, Pasqualetti P, Moro L, Franco A, Piccirillo G, Pastorelli R. The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62(7):760-5.
45. Dallmeier D, Larson MG, Vasan RS, Keaney JF Jr, Fontes JD, Meigs JB, Fox CS, Benjamin EJ. Metabolic syndrome and inflammatory biomarkers: a community-based cross-sectional study at the Framingham Heart Study. *Diabetol Metab Syndr.* 2012; 4(1):28.
46. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Maksimovic J, Otasevic P, Marinkovic J, Jorga J. Frequency and characteristics of metabolic syndrome in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. *Rev Med Chil.* 2009; 137(3):329-36.
47. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16: 2134-2140.
48. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol.* 2006; 106(1):21-8.
49. Quan SF, Gersh BJ; National Center on Sleep Disorders Research; National Heart, Lung, and Blood Institute. Cardiovascular consequences of sleep disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2004;109:951-7.

50. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328(17):1230-5.
51. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107:1671-1678.
52. Nock NL, Li L, Larkin EK, Patel SR, Redline S. Empirical evidence for "syndrome Z": a hierarchical 5-factor model of the metabolic syndrome incorporating sleep disturbance measures. *Sleep.* 2009; 32:615-22.
53. Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Síndrome da apneia obstrutiva do sono. *Fisiopatologia. J Bras Pneumol.* 2007;33(1):93-100.
54. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM: Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest.* 1986; 90(5):686-90.
55. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Ousalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *I Am Coll Cardiol.* 2008; 52:343-6.
56. Godoy J, Mellado P, Tapia J, Santin J. Obstructive Sleep apnea as na independent stroke risk factor: possible mechanisms. *Curr Mol Med.* 2009; 9:203-9.
57. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, Leung R. Prevalence os sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. [Chest.](#) 1997; 111(6):1488-93.

58. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Internacional Journal of Cardiology*. 2013; 207-214.
59. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013; 177(9).
60. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo. *Epidemiologic Sleep Study Sleep Med*. 2010; 11(5):441-6.
61. Lorenzi-Filho G. Como deve ser tratado um paciente com obesidade mórbida e apneia do sono? *Rer. Ass. Med. Brasil*. 2001; 47:169-177.
62. Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, Longini M, Proietti F, Passali GC. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015; 35(6):420-5.
63. Goya TT, Silva RF, Guerra RS, Lima MF, Barbosa ER, Cunha PJ. increased muscle sympathetic nerve activity and impaired executive performance capacity in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2016; 39(1):25-33.
64. Rajan P, Greenberg H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Nature and Science of Sleep*. 2015;7:113-125.
65. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96:1897-904.

66. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon UM, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2008; 135:302-7.
67. Notarius CF, Ando S, Rongen GA, Floras JS. Resting muscle sympathetic nerve activity and peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects. *European Heart Journal*. 1999; 20, 880-887.
68. Mcardle W, Katch F, Katch V. *Fisiologia do exercício: nutrição, energia e desempenho humano*. 7 ed: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011.
69. Cepeda FX, Toschi-Dias E, Maki-Nunes C, Rondon MU, Alves MJ, Braga AM. Obstructive Sleep Apnea Impairs Postexercise Sympathovagal Balance in Patients with Metabolic Syndrome. *Sleep*. 2015; 38:1059-66.
70. Ramos RP, Alencar MCN, Treptow E, Arbex F, Ferreira EMV, Neder JA. Clinical usefulness of response profiles to rapidly incremental cardiopulmonary exercise testing. *Pulm Med*. 2013; 2013:359021.
71. Neder JA. Teste de esforço cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28:S166-S206.
72. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007; 29:185-209.
73. Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP, Pittaras A, Narayan P, Manolis A. Exercise capacity and mortality in black and white men. *Circulation*. 2008; 117: 614-622.
74. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, Brubaker P, Kitzman D. Defining the optimal prognostic window for cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010; 3:405-411.

75. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991; 83(3):778-86.
76. O'Neill JO, Young JB, Potheir CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving β -blockers. *Circulation*. 2005;111:2312-2318.
77. Berger T, Zwick RH, Stuehlinger M, Dichtl W, Poelzl G, Edlinger M. Impact of oxygen uptake efficiency slope as a marker of cardiorespiratory reserve on response to cardiac resynchronization therapy. *Clin Res Cardiol*. 2011; 100:159-166.
78. Lipkin DP, Perrins J, Poole-Wilson PA. Respiratory gas exchange in the assessment of patients with impaired ventricular function. *Br Heart Journal*. 1985; 54:321-8.
79. Roubin GS, Anderson SD, Shen WF, Choong CY, Alwyn M, Hillery S. Hemodynamic and metabolic basis of impaired exercise tolerance in patients with severe left ventricular dysfunction. *JACC*. 1990; 15:986-94.
80. Myers J, Salleh A, Buchanan N, Smith D, Neutel J, Bowes E. Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. *American Heart Journal*. 1992; 124:710.
81. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. The anaerobic threshold in chronic heart failure. Relation to blood lactate, ventilatory basis, reproducibility and response to exercise training. *Circulation*. 1990; 81:1147-58.

82. Hollenberg MD, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *JACC*. 2000; 36(1):194-201.
83. Davis LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *European Heart Journal*. 2006; 27, 684-690.
84. Bongers BC, Hulzebos HJ, Blank AC, Brussel MV, Takken T. The oxygen uptake efficiency slope in children with congenital heart disease: construct and group validity. *European Journal of Cardiovascular Prevention e Rehabilitation*. 2010; 18:384-392.
85. Myers J, Arena R, Dewey F, Bensimbon D, Abella J, Hsu L. A cardiopulmonary exercise testing score for predicting outcomes in patients with heart failure. *American Heart Journal*. 2008; 156:1177-83.
86. Hansen JE, Sue DY, Oren A, Wasserman K. Relation of oxygen uptake to work rate in normal men and men with circulatory disorders. *Am J Cardiol*. 1987 Mar 1;59(6):669-74.
87. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M. Thomas Kleemann, Andreas. Exercise Anaerobic Threshold and Ventilatory Efficiency Identify Heart Failure Patients for High Risk of Early Death. 2002. *Circulation*; 106:3079-3084

88. Koike A, Itoh H, Kato M, Savada H, Aizawa T, Fu LT. Prognostic Power of Ventilatory Responses During Submaximal Exercise in Patients With Chronic Heart Disease. *Chest*. 2002; 121(5):1581-8.
89. Breithaupt PG, Colley RC, Adamo KB. Using the oxygen uptake efficiency slope as an indicator of cardiorespiratory fitness in the obese pediatric population. *Pediatr Exerc Sci*. 2012; 3:357-68.
90. Muller PTG, Viegas CAS, Patusco LAP. Muscle strength as a determinant of oxygen uptake efficiency and maximal metabolic response in patients with mild-to-moderate COPD. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(5): 541-549.
91. Schwaiblmair M, Faul C, Scheidt W, Berghaus TM. Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension. *BMC Pulm Med*. 2012; 12:23.
92. Ramos RP, Ota-Arakaki JS, Alencar MC, Ferreira AVM, Nery LE, Neder JA. Exercise oxygen uptake efficiency slope independently predicts poor outcome in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2014; 43:1507-1510.
93. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(5):613-8.
94. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
95. Toschi-Dias E, Trombetta IC, Dias da Silva VJ, Maki-Nunes C, Cepeda FX, Alves MJ, et al. Time delay of baroreflex control and oscillatory pattern of

- sympathetic activity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 304(7):H1038=44.
96. Skinner JS, McLellan TM. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q ExerSpor*. 1980; 51(1):234-48.
 97. Lewalter T, Rickli H, MacCarter D, Schwartz P, Schimpf R, Schumacher B, e al. Oxygen uptake to work rate relation throughout peak exercise in normal subjects: relevance for rate adaptive pacemaker programming. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999; 22(5):769-75.
 98. Reinhard U, Muller PH, Schmulling RM. Determination of anaerobic threshold by the ventilation equivalent in normal individuals. *Respiration*. 1979;38(1):36-42.
 99. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versão. www.OpenEpi.com, Atualizado em 06 de abril de 2013.
 100. Williamson W, Fuld J, Westgate K, Sylvester K, Ekelund U, Brage S. Validity of reporting oxygen uptake efficiency slope from submaximal exercise using respiratory exchange ratio as secondary criterion. *Pulm Med*. 2012; 2012:874020.
 101. Miyatake N, Saito T, Wada J, Nishikawa H, Matsumoto S, Miyachi M. Linkage between oxygen uptake at ventilator threshold and muscle strength in subjects with and without metabolic syndrome. *Acta Med*. 2007; 61(5):255-259.

102. Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, Mannikko N, Niskanen LK, Rauramaa R. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(8):1279-86.
103. Lipkin DP, Perrins J, Poole-Wilson PA. Respiratory gas exchange in the assessment of patients with impaired ventricular function. *Br Heart J.* 1985; 54(3):321-8.
104. Gluvic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak D, Isenovic ER. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15(1):30-39.
105. Okita K, Yonezawa K, Nishijima H, Hanada A, Ohtsubo M, Kohya T. Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998; 98(18):1886-91.
106. Rasmussen UF, Rasmussen HN, Krstrup P, Quistorff B, Saltin B, Bangsbo J. Aerobic metabolism of human quadriceps muscle: in vivo data parallel measurements on isolated mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E301–E307
107. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *Vasc Med.* 2004; 9(3):223-4
108. Plutzky J. Expansion and contraction: the mighty, mighty fatty acid. *Nat Med.* 2009; 15(6):618-9.

109. Bustos P, Rosas B, Román P, Villagrán J, Amigo H. Association of C reactive protein levels with metabolic syndrome in adults: a population-based study. *Rev Med Chil.* 2016; 144(10):1239-1246.
110. Chung SW, Kang SG, Rho JS, Kim HN, Song IS, Lee YA, Heo SJ, Song SW. The association between oxidative stress and metabolic syndrome in adults. *Korean J Fam Med.* 2013; 34(6):420-8.
111. Yokota T, Kinugawa S, Yamato M, Hirabayashi K, Suga T, Takada S. Systemic oxidative stress is associated with lower aerobic capacity and impaired skeletal muscle energymetabolism in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2013; 36(5):1341-6.
112. Carey IM, Cook DG, Strachan DP. The effects of adiposity and wheight change on forced expiratory volume decline in a longitudinal study of adults. In *J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23(9):979-85.
113. Engström G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Janzon L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. *J Intern Med.* 2003; 253(5):574-81.
114. Guillermo LQ, Gal TJ, Mair EA. Does obstructive sleep apnea affect aerobic fitness? *Ann Otol Rhinol Laryhgol.* 2006; 115(10):715-20.
115. Vanuxem D, Badier M, Guillot C, Delpierre S, Jahjah F, Vanuxem P. Impairment of muscle energy metabolism in patients with sleep apnoea syndrom e. *Respir Med.* 1997; 91(9):551-7.

116. Hulens M, Vansant G, Lysens R, Claessens AL, Muls E. Exercise capacity in lean versus obese women. *Scand J Med Sci Sports*. 2001; 11(5):305-9.
117. Becton LJ, Shatat IF, Flynn JT. Hypertension and obesity: epidemiology, mechanisms and clinical approach. *Indian J Pediatr*. 2012; 79(8):1056-61.
118. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999; 282(22):2131-5.
119. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006; 444(7121):840-6.
120. Nyholm B, Mengel A, Nielsen S, Skjaerbaek C, Møller N, Alberti KG, Schmitz O. Insulin resistance in relatives of NIDDM patients: the role of physical fitness and muscle metabolism. *Diabetologia*. 1996; 39(7):813-22.
121. Olson AL, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med*. 2005; 118(9):948-56.
122. Wolk R, Johnson BD, Somers VK. Leptin and the ventilatory response to exercise in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1644e9.
123. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1201e10.

124. Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M, Moore J, Morawiecki A, et al. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care* 1997; 20:1476-81.
125. Campo A, Frühbeck G, Zulueta JJ, Iriarte J, Seijo LM, Alcaide AB, et al. Hyperleptinaemia, respiratory drive and hypercapnic response in obese patients. *Eur Respir J*. 2007; 30:223-31.
126. Miller GD, Frost R, Olive J. Relation of plasma leptin concentrations to sex, body fat, dietary intake, and peak oxygen uptake in young adult women and men. *Nutrition*. 2001; 17(2):105-11.
127. Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2005; 37(11):1849-55.
128. Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, Earnest CP, Fitzgerald SJ, Barlow CE. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36(8):1301-7.
129. Guo J, Chen S, Pudasaini B, Zhao Q, Yang W¹, Wang L, Liu J. Oxygen Uptake Efficiency Slope, an Objective Submaximal Parameter in Evaluating Exercise Capacity in Pulmonary Thromboembolism. *Am J Med Sci*. 2016; 351(5):485-91
130. Liu H, Liu J, Guo J, Yang W, Shi X, Zhao Q. Correlation between oxygen uptake efficiency and exercise capacity in pulmonary hypertension patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015; 95(6):420-4.

131. Bongers BC, Hulzebos EH, Arets BG, Takken T. Validity of the oxygen uptake efficiency slope in children with cystic fibrosis and mild-to-moderate airflow obstruction. *Pediatr Exerc Sci*. 2012; 24(1):129-41.
132. Edwards T¹, Klaren RE, Motl RW, Pilutti LA. Further characterization and validation of the oxygen uptake efficiency slope for persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Med*. 2017; 49: 234–240
133. Ammenwerth W, Wurps H, Klemens MA, Crolow C, Schulz-Menger J³, Schönfeld N. Reduced oxygen uptake efficiency slope in patients with cardiac sarcoidosis. *PLoS One*. 2014; 9(7).