FELIPE XEREZ CEPÊDA FONSECA

**Marcadores metabólicos/inflamatórios e balanço simpato-vagal em pacientes com
síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono: efeito da dieta hipocalórica e
treinamento físico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa: Ciências Médicas

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

SÃO PAULO

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fonseca, Felipe Xerez Cepêda

Marcadores Metabólicos/Inflamatórios e Balanço Simpato-Vagal em Pacientes com Síndrome Metabólica e Apneia Obstrutiva do Sono: Efeito da Dieta Hipocalórica e Treinamento Físico / Felipe Xerez Cepêda Fonseca. --São Paulo, 2018.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa Ciências Médicas, área Educação e Saúde.

Orientadora: Ivani Credidio Trombetta.

Descritores: 1.Obesidade 2.Distúrbios do sono 3. Neurovascular 4.Resistência à insulina5. Perda de peso 6.Consumo de oxigênio

USP/FM/DBD-282/14

DEDICATÓRIA

*Dedico esta tese a minha família, que esteve sempre presente me apoiando ao longo desta caminhada. Agradeço a minha amada mãe, **Angela**, que ao longo desses anos sempre me incentivou e auxiliou nas minhas conquistas profissionais e pessoais.*

*Aos meus queridos irmãos **Cristiane, Angelo e Paola**, e ao meu amado afilhadinho **Lucas**, sempre ao meu lado, me deram forças em todos os momentos importantes da minha vida.*

*Ao **Tio Agildo** “PAIdastro”, **William** “cunhadão” e **Aline** “cunha”, minha família, agradeço pelo apoio e incentivo durante esses anos de minha caminhada, seja em São Paulo ou em Belém.*

*Aos meus tios (as) **Raul, Téa, Zezinho, Fátima, Rosa, Marlette e Paula** pelo apoio, carinho e amor que sempre me deram.*

Lembro a todos que essa conquista não é só minha; é nossa.

* * *

*Em especial, dedico esta tese ao meu querido e amado pai, que está no céu me guiando. Professor, pesquisador, doutor e médico **Roberto Cepêda**, foi quem me incentivou a escolher a pós-graduação e a pesquisa como base sólida para a minha vida profissional. Se cheguei até aqui foi pelo seu imprescindível amor, apoio e incentivo. Obrigado Pai!*

AGRADECIMENTOS

Uma tese não se faz sozinho e ao longo desta etapa tive e tenho várias pessoas que contribuíram na confecção deste manuscrito e na minha jornada acadêmica.

A todos só tenho que agradecer!!

Em especial:

*À Profa. Dra. **Ivani Credidio Trombetta**, minha querida orientadora, agradeço pelos seus ensinamentos, dedicação, conversas, apoio e por confiar em minha capacidade. Muito obrigado Iva, por me guiar em todos os momentos da minha vida pessoal, acadêmica e científica, do mestrado ao doutorado. Estamos juntos!!*

*À Profa. Dra. **Maria Janieire N. N. Alves**, paraense como eu, agradeço por toda ajuda durante a concretização deste projeto, todas as assinaturas e por orientar de forma indireta a minha formação acadêmica e científica.*

*Ao amigo e parceiro **Igor Lucas Gomes dos Santos**, que sempre me incentivou e apoiou, seja no Brasil ou nos EUA, afirmo-lhe que foi uma honra tê-lo conhecido.*

*A **Sara Rodrigues, Akothirene Dutra e Jerfferson Carvalho** os integrantes do grupo “SMet”, sempre presentes nos exames, nas conversas e nas trocas de experiências.*

*Aos companheiros do aquário, já doutores ou na trajetória: **Ana Sayegh, Camila P. Jordão, Adriana Sarmento, Thaís S. Nobre, Marcelo Rodrigues, Ligia Correa, Raphaela Groehs, Daniel Martinez, Edgar Dias, Luciene Azevedo, Patrícia Trevizan, Denise Lobo, Kelly Correia, Francis Ribeiro e Renan Guerra**, que sempre me oportunizaram a aprimorar meus conhecimentos, profissional e pessoal.*

*Ao professor **J. Andrew Taylor**, e aos colegas do Spaulding Hospital Cambridge - Harvard Medical School pelo suporte dado durante o meu estágio sanduíche, Cambridge – MA, EUA.*

*Aos meus amigos de Belém **Guilherme Neto, Andrea Pereira, Paulo Feio, Hugo Maués, Heloisa Maués, Lívio Estrela, Paola Oliveira, Renata Coiado, Fernanda Coiado, Roberta Fernandes, Brenda Diniz e Gerald Bauer** que sempre estiveram presentes na minha vida, apoiando e aconselhando. Valeu pessoal!*

*Às secretárias **Mônica Marques, Sandra Sino, Mari Santos e Fabiana Guimarães**, da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, pelo carinho ao longo deste período.*

*Ao **Instituto de Coração (InCor)**, por conceder os exames e a estrutura física para realizar este trabalho.*

Aos funcionários da Pós-Graduação Ciências Médicas pelo auxílio e gentileza.

*À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP#2011/17533-6;
#2015/17533-6 e #2016/16831-7), pelo suporte financeiro durante o doutorado e o estágio
sanduíche nos EUA.*

*Aos **pacientes**, motivo principal deste estudo, que voluntariamente concordaram em
participar deste trabalho.*

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos outros dez”.

(George Bernard Shaw)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptado de *International 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.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

INTRODUÇÃO..... 1

OBJETIVOS..... 10

MÉTODOS..... 11

Análise estatística..... 28

RESULTADOS..... 30

DISCUSSÃO..... 79

CONCLUSÕES..... 89

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 90

ANEXOS..... 104

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Alta frequência cardíaca
ANOVA	Análise de variância
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
AOS	Apneia obstrutiva do sono
ASC	Área sob a curva
ATPIII	<i>Adult treatment panel III</i>
BF	Baixa frequência cardíaca
BF/AF	Balanço simpato-vagal
CAPPesp	Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
C	Grupo controle para intervenção
CS	Controle saudável
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Col.	Colaboradores
CA	Circunferência abdominal

ECG	Eletrocardiograma
ES	Eficiência do sono
FC	Frequência cardíaca
FCrep	Frequência cardíaca de repouso
FCrec	Frequência cardíaca de recuperação
FCpico	Frequência cardíaca no pico do exercício
FR	Frequência respiratória
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
HCFMUSP	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-c	Lipoproteína colesterol de alta densidade
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
IAH	Índice de apneia/hipopneia
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IMD	Índice de micro despertares

InCor	Instituto do Coração
LA	Limiar anaeróbio
LDL-c	Lipoproteína colesterol de baixa densidade
MG	Massa gorda
MM	Massa magra
OGTT	Teste oral de tolerância à glicose
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Ponto de compensação respiratória ou proteína C reativa
PSG	Polissonografia noturna
QUICK	<i>Quantitative insulin sensitivity check index</i>
REM	<i>Rapid eye movement</i> (Movimento rápidos dos olhos)
RER	Razão de troca respiratória

NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NREM 1	Estágio 1 do movimento não rápidos dos olhos do sono
NREM 2	Estágio 2 do movimento não rápidos dos olhos do sono
NREM 3	Estágio 3 do movimento não rápidos dos olhos do sono
NHANES III	<i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i>
SMet	Síndrome Metabólica
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TG	Triglicérides
TTS	Tempo total do sono
TECP	Teste de esforço cardiopulmonar máximo
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral–Alfa
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio no pico do exercício

LISTA DE SÍMBOLOS

Δ	Delta
$\uparrow$	Aumento
$\downarrow$	Diminuição
=	Igual
%	Porcentagem
cm	Centímetros
kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma/metro quadrado
mg/dL	Miligramma/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
$\geq$	Maior ou igual
$\pm$	Mais ou menos
<	Menor que
$\leq$	Menor ou igual
un	Unidade normalizada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma.	13
Figura 2.	Avaliação da composição corporal pela bioimpedância.	15
Figura 3.	Avaliação dos marcadores da SMet e dos marcadores metabólicos e inflamatórios.	17
Figura 4.	Avaliação da apneia obstrutiva do sono pela polissonografia.	18
Figura 5.	Avaliação da atividade nervosa simpática pela microneurografia.	20
Figura 6.	Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca pela análise espectral do intervalo R-R.	21
Figura 7.	Avaliação do consumo de oxigênio, controle autonômico durante o exercício e descrição da faixa de treinamento físico pelo teste de esforço cardiopulmonar.	23
Figura 8.	Treinamento físico aeróbio em ciclo ergômetro.	26
Figura 9.	Fluxograma do estudo.	31
Figura 10.	Comparação da ASC da glicemia durante o teste de tolerância à	42

glicose entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS, e CS.

- Figura 11.** Comparação da ASC da insulina durante o teste de tolerância à insulina entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS, e CS. 43
- Figura 12.** Comparação do peso pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou acompanhados em seguimento clínico (C). 46
- Figura 13.** Comparação do consumo de oxigênio no pico (VO_{2pico}) e da carga máxima atingida no TECP nos momentos pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que tiveram seguimento clínico (C). 47
- Figura 14.** Número de pacientes que não são mais SMet segundo os critérios de diagnóstico do ATP-III entre os grupos SMet+AOS, D+TF e SMet-AOS, D+TF. 50
- Figura 15.** Comparação do índice de apneia/hipopneia no pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva 54

do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou controle para intervenção (C).

- Figura 16.** Comparação da atenuação do ΔFC de recuperação ($FC_{pico}-FC_{rec}$) pré e pós-intervenção no 1ºmin nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que ficaram sedentários (C). 59
- Figura 17.** Comparação do ΔFC de recuperação ($FC_{pico}-FC_{rec}$) pré e pós-intervenção no 2ºmin nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que ficaram sedentários (C). 60
- Figura 18.** Comparação do ΔFC de recuperação ($FC_{pico}-FC_{rec}$) pré e pós-intervenção no 4ºmin nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que ficaram sedentários (C). 61
- Figura 19.** Comparação da FC de reserva ($FC \text{ de reserva}=FC_{pico}-$ 62

FCrepouso) pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que ficaram sedentários (C).

- Figura 20.** Comparação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) no período pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que ficaram sedentários (C). 63
- Figura 21.** Comparação da insulina de jejum no período pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que ficaram sedentários (C). 70
- Figura 22.** Comparação do HOMA-IR no período pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que ficaram sedentários (C). 71
- Figura 23.** Comparação do QUICKI no período pré e pós-intervenção nos 72

pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que ficaram sedentários (Controle).

Figura 24. Correlação do efeito D+TF no Δ ANSM com o Δ insulina de jejum, Δ HOMA-IR e Δ QUICKI no grupo SMet+AOS

73

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1.	Características físicas, valores e prevalências dos critérios diagnósticos da SMet nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).	32
Tabela 2.	Polissonografia noturna no período pré-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).	34
Tabela 3.	Composição corporal pela bioimpedância no período pré-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).	36
Tabela 4.	Controle autonômico cardíaco estimado pela variabilidade da frequência cardíaca (banda de baixa frequência e banda de alta frequência) e pela medida direta na microneurografia (atividade nervosa simpática muscular) no período pré-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do	37

sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

Tabela 5.	Correlação univariada entre a atividade nervosa simpática muscular e índice de apneia/hipopneia, o índice de micro despertares e saturação mínima de oxigênio durante o sono.	39
Tabela 6.	Marcadores inflamatórios e metabólicos no período pré-intervenção entre os grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).	40
Tabela 7.	Correlação univariada entre a ANSM com a PCR, leptina, insulina de jejum, HOMA-IR, QUICK, ASCglicose e ASCinsulina..	44
Tabela 8.	Distribuição de gênero, idade e critérios diagnóstico da SMet pré e pós- D+TF ou C nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) ou síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS).	49
Tabela 9.	Dados PSG noturna: avaliações nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) ou síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram D+TF ou permaneceram sedentários.	53

Tabela 10.	Dados da composição corporal pela bioimpedância nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) ou síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram D+TF ou grupo controle.	55
Tabela 11.	Dados da FC durante o teste de esforço cardiopulmonar: avaliações nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) ou síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram D+TF ou grupo controle.	58
Tabela 12	Correlação univariada do efeito da D+TF no Δ ANSM com o Δ IMC, Δ peso, Δ VO ₂ máx., Δ PAS, Δ CA, Δ IAH, Δ FC de repouso.	64
Tabela 13	Dados da variabilidade da frequência cardíaca: avaliações nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) que realizaram D+TF ou permaneceram sedentários (C) após 4 meses.	66
Tabela 14.	Marcadores inflamatórios e metabólicos: avaliações nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) que	68

realizaram D+TF ou permaneceram sedentários (C) após 4 meses.

Tabela 14.	Sumário dos resultados da comparação entre o grupo SMet+AOS e SMet-AOS vs. CS e SMet+AOS e SMet-AOS no período pré-intervenção.	74
Tabela 15.	Sumário dos resultados da comparação em relação ao período pré-intervenção dentro dos grupos SMet+AOS/D+TF e SMet-AOS/D+TF.	76

RESUMO

Fonseca FXC. *Marcadores metabólicos/inflamatórios e balanço simpato-vagal em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono: efeito da dieta hipocalórica e treinamento físico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Fundamento. A frequente associação da síndrome metabólica (SMet) com a apneia obstrutiva do sono (AOS) prejudica o balanço simpato-vagal, cujos mecanismos não são totalmente conhecidos. Alterações metabólicas e inflamatórias podem explicar, pelo menos em parte, esta disfunção autonômica. Dieta hipocalórica associada ao treinamento físico (D+TF) é a terapia de primeira escolha no tratamento da SMet e pode impactar na melhora desses parâmetros. **Objetivos.** Investigar se a sobreposição da AOS na SMet tem um efeito aditivo nas alterações metabólicas e inflamatórias e se essas alterações estão associadas com o desbalanço simpato-vagal. Adicionalmente, investigar o efeito da D+TF nos fatores de risco da SMet, na severidade da AOS, na recuperação da frequência cardíaca pós-esforço máximo (FCrec), no balanço simpato-vagal e nos marcadores metabólicos e inflamatórios. **Métodos.** Foram estudados 67 pacientes recém-diagnosticados com SMet (ATP-III), não diabéticos e sem uso de medicamentos. Um grupo controle saudável (CS, n=19) também foi recrutado no estudo. A AOS foi definida pelo índice de apneia/hipopneia (IAH) > 15 eventos/hora (polissonografia, PSG). Os grupos SMet com AOS (SMet+AOS, n=36) e SMet sem AOS (SMet-AOS, n=31) foram subdivididos consecutivamente em dois grupos: D+TF (D, decréscimo de 500 kcal/dia; e TF, 50-70% VO₂pico, 3x/sem, 1h) ou seguimento clínico sem intervenção (C), compondo, assim, os seguintes 4 grupos: SMet+AOS/D+TF (n=19), SMet+AOS/C (n=10), SMet-AOS/D+TF (n=14) e SMet-AOS/C (n=13). No período pré e pós 4 meses de D+TF ou período C, foram realizadas as seguintes avaliações: PSG; microneurografia (atividade nervosa simpática muscular, ANSM); teste esforço cardiopulmonar (TECP) para avaliar o consumo de oxigênio (VO₂pico) e o comportamento da FC; glicose e insulina de jejum (índice HOMA-IR e índice QUICKI); teste de tolerância oral à glicose para avaliação da área sobre a curva (ASCglicose e ASCinsulina); leptina; adiponectina; TNF- α ; PCR; IL1 β ; e IL-6. Adicionalmente, foi

realizado o estudo da variabilidade da FC (banda de alta frequência, AF; banda de baixa frequência, BF e o balanço simpato-vagal cardíaco, AF/BF). **Resultados.** No período pré-intervenção, exceto pela glicemia de jejum, ambos os grupos com SMet foram semelhantes entre si e diferentes do grupo CS nas variáveis peso, fatores de risco da SMet e na BF e AF/BF. SMet+AOS e SMet-AOS apresentaram prejuízo na ANSM e AF comparados ao CS, enquanto que SMet+AOS apresentou prejuízo na ANSM e AF comparado ao SMet-AOS. Comparado com o CS, somente SMet+AOS apresentou prejuízo na glicemia de jejum ($P<0,001$), leptina ($P=0,03$), ASC glicose ($P=0,001$), ASCinsulina ($P=0,02$), HOMA-IR ($P<0,001$), QUICKI ($P<0,001$) e TNF- α ($P<0,05$). Adicionalmente, ASCglicose ($P=0,004$) e QUICKI ($P=0,04$) foram piores no SMet+AOS que SMet-AOS. AANSM se correlacionou positivamente com leptina ($R=0,27$; $P=0,03$), ASCglicose ($R=0,38$; $P=0,002$), ASCinsulina ($R=0,26$; $P=0,04$) e QUICK ($R=-0,30$; $P=0,02$). Após a intervenção por D+TF, os grupos SMet+AOS e SMet-AOS apresentaram redução na ANSM e melhora na recuperação da FC após o TECP. Somente o grupo SMet+AOS submetido à D+TF apresentou redução no IAH ($37\pm3,5$ vs. $23\pm3,4$ eventos/h, $P=0,003$), na insulina de jejum ($13\pm1,3$ vs. 9 ± 1 , $\mu\text{UI/mL}$, $P=0,02$) no HOMA-IR ($3,4\pm0,4$ vs. $2,2\pm0,3$ $P=0,03$) e no QUICKI ($0,32\pm0,01$ vs. $0,35\pm0,01$, $P=0,04$). Os grupos C para a intervenção não apresentaram alterações no período pós-seguimento clínico. **Conclusão.** Em pacientes com SMet não diabéticos, a presença da AOS leva a um estado inflamatório e prejudica o controle metabólico e autonômico. A AOS também leva uma exacerbação simpática que pode ser explicada, em parte, pelo prejuízo metabólico da glicemia, insulinemia e leptinemia. Nos pacientes com AOS, a intervenção por D+TF diminuiu a IAH e a resistência à insulina. Independente da AOS, D+TF diminuiu o número de pacientes com SMet e melhorou o controle autonômico.

Descritores: obesidade; distúrbios do sono; neurovascular; resistência à insulina; perda de peso; consumo de oxigênio.

SUMMARY

Fonseca FXC. *Metabolic / inflammatory markers and sympathovagal balance in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea: effect of hypocaloric diet and physical training*[thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2018.

Background. The frequent association between metabolic syndrome (MetS) and obstructive sleep apnea (OSA) impairs the sympathovagal balance, which mechanisms are not fully known. Metabolic and inflammatory alterations could be explain, at least in part, this autonomic dysfunction. Hypocaloric diet and exercise training (D+ET) the first choice therapy in the treatment of SMet and may impact the improvement of these parameters.

Objectives. Verify whether the overlap of OSA and MetS has an additive effect on metabolic and inflammatory markers and if these alterations are associated with sympathovagal unbalance. Additionally, to investigate the effect of D+ET over MetS risk factors, OSA severity, heart rate recovery after maximal exercise, the sympathovagal balance and metabolic and inflammatory markers. **Methods.** We studied 67 patients newly diagnosed with MetS (ATP-III), non-diabetic, without medication. A healthy control group (CS, n=19) was also recruited for the study. OSA was defined by the apnea-hypopnea index (AHI)>15 events/hour (polysomnography, PSG). The groups MetS with OSA (MetS+OSA, n=36) and without OSA (MetS-OSA, n=31) were divided in two groups. The intervention by D+ET (D was decrease of 500 kcal/day, and ET, 50-70% of peakVO₂, 3x/week, 1h) or control group (C, follow up without intervention): MetS+OSA/D+ET (n=19), MetS+OSA/C (n=10), MetS-OSA/D+ET (n=14) and MetS + OSA/C (n=13). The pre and post period of 4 months of D+ET or C, were measured: PSG; microneurography (muscular sympathetic nerve activity, MSNA); cardiopulmonary exercise test (CPET) for evaluated the oxygen uptake (peakVO₂) and heart rate (HR) response; glucose and insulin (HOMA-IR, QUICKI); oral glucose tolerance test for evaluate the area under the curve (AUCglucose and AUCinsulin); leptin; adiponectin; TNF-alpha; PCR; IL1β; IL-6. In addition, HR variability (LF=low frequency, HF=high frequency, LF/HF=sympathovagal balance). **Results.** In pre-intervention, except for fasting glucose, both MetS groups were

similar and different from CS group in the weight, MetS risk factors and LF and HF/LF. MetS+OSA and MetS-OSA showed impairment in ANSM and HF compared to CS. In addition, MetS+OSA impairment in ANSM and HF compared to MetS-OSA. Compared to CS, only the MetS+OSA showed differences in fasting glucose ($P<0.001$), leptin ($P=0.03$), glucose ASC ($P=0.001$), insulin ASC ($P=0.02$), HOMA-IR ($P<0.001$), QUICKI ($P<0.001$), TNF- α ($P<0.05$). In addition, glycemia ASC ($P = 0.004$) and QUICKI ($P = 0.04$) were worse in MetS+OSA than to MetS-OSA. The ANSM correlated with leptin ($R=0.27$, $P=0.03$), ASC ($R=0.38$, $P=0.002$), ASC insulin; ($R=0.26$; $P=0.04$) and QUICK ($R=-0.30$; $P=0.02$). After intervention by D+TF, the MetS+OSA and MetS-OSA groups showed a reduction in the ANSM and improvement in the recovery of the HR after the TECP. Only the MetS+OSA group submitted to D+ET showed a diminished in AHI (37 ± 3.5 vs. 23 ± 3.4 events/h, $P=0.003$), fasting insulin (13 ± 1.3 vs. 9 ± 1 , $P=0.02$), HOMA-IR (3.4 ± 0.4 vs. 2.2 ± 0.3 $\mu\text{UI/mL}$, $P=0.03$) and QUICKI (0.32 ± 0.01 vs. 0.35 ± 0.01 , $P=0.04$). The C groups did not change for intervention. **Conclusion.** In patients with non-diabetic MetS, the OSA leads to an inflammatory state and impairs in metabolic and autonomic control. The OSA also carries a sympathetic exacerbation that can be explained in part by the metabolic glucose, insulin, and leptin impairment. In patients with OSA, D+ET decreased the AHI and insulin resistance. Independently of AOS, D+ET decreased SMet number and improved autonomic control.

Descriptors: obesity; sleep disorders; neurovascular; insulin resistance; weight loss; oxygen consumption.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SMet), caracterizada por uma sobreposição de fatores de risco tais como obesidade abdominal, hiperglicemia, dislipidemia e pressão arterial elevada, tem sido associada a um aumento no risco de eventos cardiovasculares e morte^{1,2}. Uma elegante meta-análise sugeriu que indivíduos com SMet têm o risco cardiovascular aumentado em aproximadamente 78%².

De acordo com o senso 1988-2012 do *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, a prevalência da SMet nos EUA é de aproximadamente 34,17%, sendo particularmente elevada entre os hispânicos e afro-americanos³. Recentemente, foi observado que um em cada três americano apresentam SMet⁴. Semelhante proporção é encontrada no Brasil, sendo a prevalência na população adulta é de aproximadamente 33,5% em homens e 36,6% em mulheres⁵.

Em 1988 a SMet foi descrita⁶, quando foi denominada síndrome X. Depois, essa associação de fatores de risco teve diversas denominações, entre elas: Síndrome Plurimetabólica, Síndrome da Resistência à Insulina, Quarteto Mortal, Síndrome X, Síndrome de Reaven⁷, até ser definida como SMet pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁸. Contudo, a definição da SMet tem sido divergente devido à falta de padronização nas variáveis incluídas e nos pontos de corte adotados.

A *International Diabetes Federation* (IDF) destacou a obesidade central, representada pelo aumento da circunferência abdominal (CA), como a base da SMet. Para América do Sul, o ponto de corte da CA é ≥ 80 cm para as mulheres e ≥ 90 cm para os homens, além de mais dois fatores de diagnóstico da SMet: TG ≥ 150 mg/dL ou tratamento

para dislipidemia; HDL-c < 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres; diagnóstico prévio de DM ou glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL; e PAS ≥ 130 mmHg ou PA diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial⁹.

Para a OMS, emprega-se a resistência insulínica ou alteração do metabolismo da glicose, observada pela tolerância diminuída à glicose após duas horas da sobrecarga oral de glicose ou pela presença de diabetes mellitus (DM), como o principal fator desencadeador da SMet, além de dois outros componentes como hipertensão arterial (PA $\geq 140/85$ mmHg), obesidade (índice de massa corporal, IMC > 30kg/m² e/ou relação cintura/quadril > 0,85 nas mulheres e > 0,90 nos homens), dislipidemia (triglicérides, TG ≥ 150 mg/dl ou lipoproteína colesterol de alta densidade, HDL-c < 35 mg/dl nos homens e < 40 mg/dl nas mulheres) e microalbuminúria taxa de excreção urinária de albumina ≥ 20 μ gm / minuto ou relação albumina / creatina ≥ 30 μ gm / mg⁸.

Em 2009 o Joint Interim Statement (JIS) apresentou um consenso para o diagnóstico de SMet, que não adotaram a obrigatoriedade de um componente, e sim, a presença de pelo menos três componentes alterados em cinco, e a medida da CA de acordo com as diferentes etnias¹⁰.

A I Diretriz Brasileira no Diagnóstico e Tratamento da SMet (I-DBSM) segue o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) como padrão na população brasileira. Adotou-se a combinação de três dos cinco critérios de risco: TG (≥ 150 mg/dL); CA nos homens ≥ 102 cm e nas mulheres ≥ 88 cm; PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg; glicemia de jejum (≥ 100 mg/dL); HDL-c nos homens < 40mg/dL e nas mulheres < 50mg/dL¹¹.

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma comorbidade frequentemente associada à pressão arterial elevada¹², hiperglicemia¹³, obesidade¹³ e inflamação¹⁴ (Passali D, 2015). Por isso, tem sido proposto que AOS deva ser considerada como mais um fator de risco da SMet¹⁵. Além disso, foi observado em meta-análise que a presença da AOS aumenta consideravelmente o risco de doença cardiovascular e morte¹⁶. Dados epidemiológicos apontam que a prevalência da AOS é em torno de 32,7% na população geral americana¹⁷ e em uma revisão sistemática foi observado que a prevalência geral da população variou de 9% a 38%¹⁸. Estudo na população brasileira, especificamente na população paulistana, demonstrou que aproximadamente 32,9% dos adultos apresentam AOS, sendo que destes 26,1% são mulheres e 40,6% são homens¹⁹. Em indivíduos obesos mórbidos, a prevalência da AOS pode chegar a 70%²⁰.

Em estudos anteriores do nosso grupo, encontramos alta frequência da AOS em pacientes com SMet, sendo que aproximadamente 60% dos pacientes com SMet apresentavam AOS moderada ou grave^{21,22}.

De fato, a obesidade causa aumento da CA, que é um dos critérios de diagnóstico da SMet e é também o principal fator de risco para a AOS²³, seja pela obesidade visceral que prejudica a descida do diafragma durante a respiração, seja pela deposição de gordura no pescoço, que ocasiona o estreitamento do lúmen da faringe, que com o relaxamento fisiológico da musculatura durante o sono, leva à obstrução parcial ou total das vias aéreas e consequente apneia e hipopneia²⁴.

O total de apneias e hipopneias é quantificado durante a polissonografia noturna (PSG), exame padrão ouro para o diagnóstico da AOS. O índice de apneia/hipopneia (IAH) analisa o número de eventos respiratórios por hora de sono e define a gravidade da AOS,

sendo considerada AOS leve com IAH ≥ 5 a $< 14,9$ eventos por hora; moderada ≥ 15 a $< 29,9$ eventos por hora; e grave ≥ 30 eventos por hora²⁵. Na literatura já foi destacado que a AOS moderada e grave se associam ao aumento de risco cardiovascular²⁶.

Uma das principais consequências fisiopatológicas das repetidas obstruções inspiratórias totais (apneias) e/ou parciais (hipopneias) é o aumento crônico das descargas simpáticas, tanto durante o sono como durante a vigília²⁷. Durante os episódios de apneia/hipopneia, o aumento do drive simpático se dá via dois mecanismos. Primeiro, pela retirada do freio simpático, que é acionado pelo estiramento de receptores pulmonares durante a inspiração e, segundo, pelos estímulos dos quimiorreceptores centrais e periféricos, responsivos à hipóxia e à hipercapnia, causados pela obstrução das vias aéreas durante o sono²⁴. Indivíduos com SMet e com AOS apresentam aumento da sensibilidade quimiorreflexa, provável causa da hiperatividade nervosa simpática também durante a vigília²⁸. Entretanto, os mecanismos que explicam essa hiperativação simpática compartilhada pela SMet e pela AOS ainda não são completamente conhecidos.

O que se sabe é que, na SMet, há um ciclo vicioso entre o desbalanço simpato-vagal e os fatores de risco que compõem a SMet, talvez tendo como gênese a obesidade visceral. Neste contexto, o sobrepeso e a adiposidade visceral estão fortemente relacionados à hiperatividade simpática²⁹⁻³¹ e diminuição parassimpática³². Um dos mecanismos que altera o balanço simpato-vagal é a hiperinsulinemia, que também pode ser desencadeada pela obesidade visceral.

Em condições fisiológicas, como após as refeições, o aumento da glicemia estimula a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas via sistema nervoso autônomo parassimpático. Contudo, em situações de resistência à insulina há aumento na atividade

nervosa simpática, provavelmente devido à diminuição do efeito inibitório no neuropeptídeo Y³³. Esse aumento na atividade nervosa simpática diminui o fluxo sanguíneo muscular, o que acarreta em diminuição da captação de glicose pelo músculo esquelético pela vasoconstrição periférica, aumentando a resistência à insulina³⁴.

A vasoconstrição periférica, por sua vez, prejudica a captação da glicose pelo músculo esquelético, promovendo, assim, o aumento da resistência à insulina³⁵, condição que por aferência central causa aumento da atividade nervosa simpática. De fato, estudos clássicos observaram durante o clampeamento euglicêmico/hiperinsulinêmico, aumento expressivo no tráfico eferente simpático para o músculo esquelético, elevação na concentração plasmática de catecolaminas³⁶ e aumento no *spillover* de noradrenalina³⁷. Em indivíduos com SMet, nos quais a resistência à insulina é um marcador importante, a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) aumenta exageradamente durante hiperinsulinemia aguda provocada por ingestão de glicose³⁴.

Pelo lado da AOS, já foi demonstrado pelo nosso grupo que a inalação da mistura gasosa que contém baixa concentração de oxigênio (O₂), em indivíduos com SMet e AOS, exacerba o aumento da atividade nervosa simpática²⁸. A literatura já aponta haver associação da hipoxemia intermitente crônica noturna com o desenvolvimento de resistência à insulina e disfunção da célula beta pancreática. De fato, no estudo de Louis M e cols., com indivíduos saudáveis, a inalação de gás hipoxêmico durante 6h causou, agudamente, redução da sensibilidade à insulina e diminuição da liberação desse hormônio pelas células beta dos pâncreas³⁸.

Outro hormônio metabólico que participa da hiperativação simpática é a leptina³⁹⁻⁴¹. Este hormônio, produzido primariamente pelos adipócitos, está associado com a regulação

central da saciedade, do metabolismo de energético, além do aumento ao risco cardiovascular⁴²⁻⁴⁵. A hiperleptinemia, observada tanto em humanos obesos como em modelos experimentais, diminui a ação fisiológica desse hormônio, sendo um dos fatores que contribuem para obesidade. A diminuição da sua ação no aumentado controle da fome/saciedade e gasto energético ocorre, possivelmente, por resistência à sua ação no hipotálamo ou por alterações nos diferentes estágios no transporte circulatório e/ou na cascata de sinalização⁴⁶⁻⁴⁸.

A modulação da leptina na atividade nervosa simpática pode ser evidenciada pela infusão intravenosa ou intracerebroventricular aguda de leptina. Este procedimento aumenta a atividade nervosa simpática para os rins, membros, glândulas adrenais e tecido adiposo marrom em animais de experimentação^{40,41}. Ao contrário, a diminuição da leptina diminui a atividade nervosa simpática para os rins e tecido adiposo marrom³⁹. O efeito da leptina na atividade nervosa simpática é, possivelmente, a principal causa direta da ligação entre a obesidade e a ativação nervosa simpática. Esse hormônio apresenta múltiplas interações com vários neurotransmissores no hipotálamo, podendo ligar, parcialmente, o excesso de peso corporal ao aumento da atividade nervosa simpática como regulador da termogênese^{39,49,50}.

Interessantemente, já é sabido que a hiperinsulinemia, aumento do tecido adiposo, hiperleptinemia, estresse psicológico, estresse oxidativo, inflamação e a própria AOS são fatores que levam à hiperativação simpática que podem culminar em lesões de órgãos-alvo⁵¹. Esses mecanismos contribuem para outros processos fisiopatológicos como insuficiência renal, disfunção diastólica, hipertrofia do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca, aterosclerose, retinopatia, hipertensão e diabetes mellitus II⁵¹. Apesar de tanto a

SMet quanto a AOS levarem ao aumento da atividade simpática e piora da saúde cardiovascular isoladamente, espera-se que haja uma piora do quadro clínico com a associação da AOS com a SMet.

Recentes estudos têm apontado também para a importância dos marcadores inflamatórios na fisiopatologia da SMet. Embora os mecanismos fisiopatológicos relacionados à elevação das citocinas na SMet ainda não sejam totalmente conhecidos, já se sabe que o tecido adiposo visceral é um dos estimuladores das citocinas inflamatórias e da Proteína C Reativa (PCR)^{52,53}. De fato, a PCR já é considerada como um novo marcador da SMet, correlacionando-se positivamente com o índice de massa corporal (IMC) e a CA⁵⁴, além de ser um preditor independente de risco para doenças cardiovasculares e diabetes melitus^{55,56}.

Uma vez que os moduladores pró-inflamatórios se correlacionam à resistência à insulina e à leptinemia, e que estas condições se correlacionam à atividade nervosa simpática em indivíduos obesos⁵⁷, seria interessante verificar a relação desses moduladores com a atividade nervosa simpática em sujeitos com SMet associado com AOS.

Alterações no controle autonômico podem ser consideradas como parte importante dos mecanismos para explicar porque a sobreposição da SMet com a AOS causa um aumento adicional no risco cardiovascular². Em estudos do nosso grupo e de outros foi evidenciado que pacientes com ambas as condições, SMet e AOS, apresentam pressão arterial mais elevada, maior *drive* simpático^{22,58} e menor sensibilidade barorreflexa²² comparados com pacientes com SMet sem AOS. Adicionalmente, recentemente demonstramos que o aumento da sensibilidade quimiorreflexa é um importante mecanismo para explicar a hiperativação simpática nos pacientes com SMet e AOS²².

Também foi evidenciado por nosso grupo o prejuízo no controle autonômico visto pelo balanço simpato-vagal cardíaco na SMet associado com AOS. Este balanço, representado por seus neurotransmissores noradrenalina e acetilcolina, atua respectivamente no ritmo cardíaco, provocando oscilações na frequência cardíaca (FC). De fato, em estudo recente⁵⁹ demonstramos que a sobreposição da AOS na SMet, além de aumentar a FC de repouso, tem repercussões também durante o exercício agudo, diminuindo a reserva cronotrópica e retardando a recuperação da FC após esforço máximo. Uma possível causa é o quadro hiperadrenérgico nesta associação⁵⁹.

Considerando o exposto, seria importante verificar se as alterações autonômicas da sobreposição da AOS à SMet, já demonstrada pelo nosso grupo e por outros, associam-se com marcadores metabólicos e inflamatórios circulantes que talvez possam explicar, pelo menos em parte, a própria hiperatividade simpática.

Terapêutica não farmacológica por dieta hipocalórica e treinamento físico

Tanto a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica⁷ como o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report*¹ preconizam que a terapia de primeira escolha para o tratamento de pacientes com SMet é a mudança no estilo de vida, com redução de peso corporal por dieta (D) associada à prática de treinamento físico (TF) regular. Essas orientações são indicadas pelos benefícios mais expressivos na intervenção associada quando comparado com intervenções realizadas individualmente^{60,61}.

Esta estratégia combinada reduz a ANSM em indivíduos obesos⁶² e melhora a sensibilidade do controle barorreflexo da ANSM em pacientes hipertensos⁶³. Estes tratamentos não farmacológicos também têm se mostrado uma estratégia benéfica no tratamento da AOS. Estudos anteriores demonstraram que a redução de 10% do peso corporal está associada com redução de 30% no índice de apneia/hipopneia^{64,65}, entre outros benefícios.

No estudo de Straznicky e cols., foi observado que o efeito isolado da D, visando o controle da ingestão de sódio por um período de 3 meses, foi capaz de reduzir as concentrações de catecolaminas e os níveis da ANSM³⁵.

Sabendo-se que a capacidade funcional está prejudicada em pacientes que tenham a sobreposição da AOS na SMet⁵⁹ e que o aumento da capacidade física melhora o prognóstico de pacientes com doenças cardiovasculares^{66,67}, o TF é a terapêutica indicada para melhorar o consumo máximo de oxigênio (VO_{2pico}) e, assim, melhorar o prognóstico desses pacientes.

No entanto, apesar dessas evidências, o efeito da D+TF sobre o controle autonômico foi pouco estudado em pacientes com SMet e AOS. Recentemente, dados do nosso grupo mostraram que esta intervenção combinada foi capaz de diminuir a ANSM e o controle quimiorreflexo⁶⁸ nesses pacientes. No entanto, não é conhecido até o presente momento o efeito da D+TF sobre os marcadores metabólicos, inflamatórios e sua associação com o controle autonômico sem pacientes com síndrome metabólica associada a apneia obstrutiva do sono.

OBJETIVOS

Objetivo Primário:

Estudar se a associação da AOS à SMet tem uma piora nos marcadores metabólicos e inflamatórios, e a influência desta alteração no balanço simpato-vagal; e investigar o efeito da dieta hipocalórica associada ao treinamento físico aeróbio (D+TF) nos fatores de risco da SMet, na severidade da AOS, no balanço simpato-vagal e nos marcadores metabólicos e inflamatórios.

Objetivos Secundários:

1) Em pacientes com SMet associada ou não à AOS, avaliar:

- Os marcadores metabólicos: sensibilidade à insulina (teste de tolerância à glicose - OGTT), resistência/sensibilidade insulínica (índice HOMA-IR, índice QUICK), leptina e adiponectina.

- Os marcadores inflamatórios: TNF- α , IL-1 β , IL-6 e o PCR.

2) Em pacientes com SMet associada ou não à AOS, avaliar o efeito D+TF sobre:

- O peso corporal, a capacidade física, os fatores de risco da SMet e o índice da apneia/hipopneia (IAH);

- O balanço simpato-vagal cardíaco e a FC de recuperação após esforço máximo;

- Os marcadores metabólicos: sensibilidade à insulina (teste de tolerância à glicose, OGTT), resistência insulínica (índice HOMA), leptina e adiponectina;

- Os marcadores inflamatórios: TNF- α , IL-1 β , IL-6, PCR.

MÉTODOS

Amostra.

Foram estudados pacientes 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 e indivíduos da comunidade. Inicialmente, os voluntários passaram por triagem para receber informações sobre o projeto e foram convidados a participar do estudo. A seguir, passaram por avaliação clínica e laboratorial para determinação da condição de saúde e para o diagnóstico da SMet.

CrITÉRIOS de Inclusão. Foram selecionados para o estudo indivíduos sedentários (que não realizavam atividade física regular durante os últimos 6 meses), de ambos os gêneros, com idade entre 30 e 65 anos. Compuseram os grupos com SMet os portadores de SMet segundo o ATP III¹. Aqueles que apresentaram apenas um fator risco da SMet compuseram o grupo controle saudável (CS), a fim de estabelecer parâmetros comparativos das medidas estudadas.

CrITÉRIOS de Exclusão. Foram excluídos indivíduos engajados em tratamento dietético ou medicamentoso, tabagistas, com histórico de consumo de álcool e com doença cardiovascular. Foram também excluídos indivíduos diagnosticados com hipertensão, diabetes ou dislipidemia ou em uso de medicamentos.

O presente estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (InCor) e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq nº 1222/05 – **Anexo A**), e todos os

voluntários assinaram o Consentimento Livre e Esclarecido autorizando sua participação no estudo.

Planejamento Experimental. Aqueles indivíduos que aceitaram participar do estudo fizeram todos os exames iniciais. Os pacientes realizaram a PSG noturna, e a presença da AOS foi definida por um índice de apneia/hipopneia (IAH) ≥ 15 eventos/hora, como descrito anteriormente^{22,26,28}.

Baseado na PSG noturna, os pacientes com SMet foram subdivididos em 2 grupos: SMet com AOS (SMet+AOS) e SMet sem AOS (SMet-AOS). Também foram recrutados indivíduos CS para o estudo no período pré-intervenção. Após todas as avaliações iniciais, ambos os grupos com SMet foram divididos de acordo com a intervenção D+TF ou período controle para intervenção (C). Após 4 meses de período D+TF ou C, todos os pacientes repetiram todas as avaliações. Os 2 grupos intervenção foram orientados e acompanhados quinzenalmente por nutricionista na realização de D para redução de aproximadamente 500 kcal/dia, com objetivo de reduzir de 10% o peso corporal inicial. O TF foi realizado sob orientação de professor de Educação Física especializado na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor – HC FMUSP, com objetivo de aumentar a capacidade física, a ser observada pelo VO_{2pico} . O Fluxograma do estudo é apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma. Os pacientes foram divididos com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS). Os grupos com SMet foram alocados para intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou período controle para intervenção (C).

Procedimentos no período pré e pós-intervenção

As avaliações das medidas metabólicas, inflamatórias e autonômicas foram realizadas por avaliadores independentes, às cegas para a presença ou não da AOS e para os dados dos períodos pré e pós-intervenção.

Diagnóstico da SMet. A SMet foi diagnosticada de acordo com o *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP-III)¹, no qual o indivíduo é caracterizado como portador da síndrome se apresentar 3 dos 5 fatores presentes:

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

Avaliação da circunferência abdominal (CA). A CA foi medida ao nível do umbigo, porém, em muitos pacientes obesos, o umbigo pode estar direcionado para baixo devido à excessiva curvatura da parede abdominal. Neste caso, a CA foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Foram realizadas três medidas consecutivas, sempre pelo mesmo observador, e registrado o valor que mais se repetiu.

Avaliação da pressão arterial (PA). A aferição da PA consistiu com o paciente na posição sentada com as pernas descruzadas e pés apoiados no chão por cerca de 5 minutos. Para a medida da PA será mantido o braço na altura do coração, com o braço apoiado na mesa em frente a voluntária, cotovelo levemente fletido e palma da mão voltada para cima. Inicialmente foi verificado a pressão sistólica pelo método palpatório do pulso radial, aguardado 1 minuto, insuflado o manguito novamente 20 a 30 mmHg acima da pressão sistólica obtida e mensurada a pressão arterial pelo método auscultatório. Foi utilizado

aparelho aneróide e considerado o manguito adequado (largura da bolsa de borracha de 40% da circunferência do braço e seu comprimento envolvendo ao menos 80%). A técnica de medição será baseada pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial⁶⁹.

Avaliação da composição corporal. Foram medidos o peso corporal e a estatura e calculado o IMC (peso dividido pela altura ao quadrado). A análise da composição corporal foi realizada pelo método da bioimpedância. Esta análise utiliza as propriedades elétricas do organismo para avaliar a composição corporal. Consiste em administrar uma corrente elétrica entre dois pontos do corpo do indivíduo e medir a oposição à passagem da corrente. Esta oposição depende da composição dos tecidos por onde passa a corrente. O tecido adiposo é mais resistente à passagem da corrente elétrica. A quantificação da bioimpedância permite, através de fórmulas matemáticas pelo software VCorp, versão 1.0f – Compcorp sistemas Ltda, avaliar a massa livre de gordura, massa magra (MM) e de massa gorda (MG) (**Figura 2**).

Figura 2 - Avaliação da composição corporal pela bioimpedância.

Avaliação dos marcadores metabólicos e inflamatórios. No período da manhã os pacientes foram orientados a realizar 12h de jejum e foi cateterizada uma veia antecubital para coleta de sangue venoso para avaliações laboratoriais (**Figura 3**).

Glicemia - foi realizada pelo método enzimático, automatizado (Roche).

Insulina - foi avaliada pelo método enzimático por imuno ensaio quimioluminescente (imunofluorimétrico).

Colesterol, triglicérides e HDL-colesterol - foi avaliado pelo método enzimático colorimétrico, e o cálculo de LDL-colesterol conforme a “*Lipid Research Clinics Program*”. Seguindo a orientação das III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2001)⁷⁰, é 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.

Fator de Necrose Tumoral- Alfa (TNF- α), Interleucina (IL)1 β e IL-6 - A avaliação das citocinas foi realizada no plasma. A determinação quantitativa do TNF- α , da IL-1 β e da IL-6 foi realizada, em fase sólida, com dois sítios, tipo enzimaímunométrico quimiluminescente, em soro ou plasma heparinizado/EDTA pelo método ELISA (Enzyme Linked immunosorbent Assay).

Proteína C reativa(PCR) - Foi avaliada pelo método imunoturbidimétrico com detecção ultra-sensível. O equipamento para mensuração utilizado é o INTEGRA 700.

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

Adiponectina - Foi avaliada pelo método de ensaio imunofluorimétrico (Elisa).

Teste de Tolerância Oral à Glicose (OGTT) - Após coleta basal, o paciente recebeu 75 g de glicose por via oral. Após sobrecarga oral de glicose foram coletadas amostras aos 0, 30,

60, 90 e 120 minutos. A tolerância à glicose/resistência à insulina foi estimada pelo modelo matemático para determinação da área total sobre a curva.

Área Total sob a Curva de Glicose (ASCglicose) e Área Total sob a Curva de Insulina (ASCinsulina)-A ASCglicose e a ASCinsulina foram realizadas com as medidas obtidas durante o teste de tolerância à glicose⁷¹ e da relação entre ASCglicose/ASCinsulina.

Avaliação da resistência à insulina pelo índice HOMA-IR - Resistência à insulina foi estimada pelo *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*, calculado com a fórmula: $\text{HOMA-IR score} = [(\text{glicose plasmática de jejum mg/dL}) \times (\text{insulina sérica de jejum } \mu\text{UI/mL}) \times 0.05551] / 22.5$)⁷².

Avaliação da resistência à insulina pelo índice QUICKI -A avaliação do *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*, foi calculado pela fórmula: $\text{QUICKI} = 1 / (\log \text{fasting insulin } \mu\text{g/mL} + \log \text{fasting glucose mg/dL})$ ⁷³.

Figura 3 - Avaliação dos marcadores metabólicos e inflamatórios.

Avaliação da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). A AOS foi verificada através da PSG noturna (Embla Medicare – Flaga hf. Medical Devices, Reykjavik, Iceland). Durante o

exame foram monitorados: eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, eletrocardiograma (ECG), sensor de ronco e sensor de posição. O fluxo aéreo foi detectado por dois canais, termístor e cânula oro-nasal, além das cintas piezo elétricas que verificam o esforço respiratório do tórax e do abdômen, e a saturação arterial de oxigênio junto com o pulso registrado pelo oxímetro. 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 microdespertares. A hipopneia foi definida por uma significativa redução do fluxo inspiratório ($>50\%$) pela obstrução parcial do fluxo aéreo durante 10 segundos ou mais (**Figura 4**). O IAH foi definido pelo número de apneias e hipopneias totais divididas pelo número de horas de sono (eventos/h). Pacientes com índice de apneia-hipopneia maior que 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. A PSG durante a noite foi realizada utilizando-se técnicas padronizadas e anteriormente descritas⁷⁴, com sistema de estadiamento padrão para os estágios do sono. Os estágios do sono: movimento não rápido dos olhos (NREM) 1-3 e movimento rápido dos olhos (REM) do sono foram verificados visualmente⁷⁵.

Figura 4 – Avaliação da apneia obstrutiva do sono pela polissonografia.

Avaliação do balanço simpato-vagal. Os pacientes foram submetidos ao protocolo experimental, que ocorreu entre 07:00 - 09:00 horas da manhã e foram orientados a dormir pelo menos sete horas, a não praticar exercícios físicos por 24 horas antes do estudo e consumir uma refeição leve e sem cafeína antes de participar do protocolo. Foram colocados eletrodos e manguito para medida automática da PA. Depois que o paciente foi posicionado e os instrumentos colocados, o paciente teve sua perna posicionada para avaliar a atividade nervosa simpática pela técnica de microneurografia, onde um microelétrodo foi colocado no nervo fibular. Após instrumentação, foi registrada durante 10 minutos a atividade nervosa simpática e a variabilidade da FC.

Avaliação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM). A ANSM foi avaliada pela técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular fibular localizado na região inferior da cabeça fibular⁷⁶. Com o indivíduo em decúbito dorsal, foram implantados dois microelétrodos de tungstênio, um no nervo fibular e um subcutâneo referência (terra) aproximadamente a um centímetro de distância. O registro do sinal do nervo foi analisado manualmente, através da contagem do número de descargas ocorridas por minuto por um mesmo observador para todos os participantes⁷⁷ **(Figura 5).**

Figura 5 – Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela microneurografia.

Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A VFC foi obtida através do registro eletrocardiográfico, através da derivação MC5. Após este sinal ser pré-amplificado (General Purpose Amplifier/Stemtech, Inc., GPA-4, modelo 2), ele foi convertido de analógico para digital, e em seguida analisado em um programa de computador AT/CODAS, numa frequência de 1.000 Hz.

A análise da modulação da atividade nervosa foi obtida pelo poder da análise espectral do intervalo R-R do ECG computado pelo algoritmo autorregressivo⁷⁸. A força espectral é expressa em milissegundos ao quadrado. Componentes da banda de frequência de 0,03 a 0,15 Hz foram considerados de baixa frequência (BF), que refletem modulação simpática. Componentes dentro da escala entre 0,15 e 0,5 Hz, sincronizados com a respiração, foram considerados de alta frequência (AF) e foram considerados componentes que refletem modulação parassimpática⁷⁸. A densidade do poder espectral pelo componente foi também calculada em unidade normalizada (un). Além disso, a razão BF e a AF foi calculada (BF/AF) para se estimar o balanço simpato-vagal (**Figura 6**).

Figura 6 – Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca pela análise espectral do intervalo R-R.

Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP). As análises do comportamento da FC durante a avaliação cardiopulmonar foi realizada através de um ECG com doze derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6 - ECG Marquette Medical Systems, Inc. CardioSoft, Wisconsin, EUA) e a avaliação da PA foi realizada pelo método auscultatório. Em seguida, os comportamentos cardiovascular e pulmonar foram avaliados durante o TECP.

O teste foi realizado em cicloergômetro eletromagnético (Cardio Control), seguindo protocolo de rampa com aumento constante de carga e com velocidade de 60 até 70 rotações por minuto até a exaustão, sendo os incrementos de carga calculados pela carga máxima predita (menos 10% e dividida por 10 minutos). Qualquer alteração eletrocardiográfica observada que puder comprometer o protocolo experimental excluirá o indivíduo do estudo. O teste foi considerado máximo quando o paciente atingiu o equivalente respiratório (RQ) $\geq 1,10^{79}$ associado à exaustão referida pelo paciente.

Em repouso, durante e após o TECP, foi registrado o ECG de forma contínua (gravado no computador), juntamente com as mensurações periódicas da PA por um

auxiliar. Periodicamente, foi perguntado ao paciente a respeito de seus sintomas ao esforço, como cansaço, falta de ar, dor no peito, peso nas pernas, tonturas.

Delta da frequência cardíaca de recuperação (FCrec). Foi registrada a FCrec no 1º, 2º e 4º minutos pelo ECG. O 1º e 2º minutos de recuperação ocorreram de forma ativa (60 – 70rpm) e o 4º minuto foi realizado de forma passiva. O 1º minuto de recuperação foi realizado com decréscimo de 50% da carga máxima atingida e o 2º minuto com redução de 75% da carga máxima atingida. A atenuação do FCrec foi definida pela fórmula: FC máxima atingida no exercício (FCpico) menos a FC do 1º, 2º e 4º minutos de recuperação ($\Delta FC_{rec} = FC_{pico} - FC$)⁸⁰.

Frequência cardíaca de reserva. A FC reserva foi definida pela FC máxima atingida no exercício menos a FC no repouso ($FC_{reserva} = FC_{pico} - FC_{repouso}$)⁸¹.

Avaliação da capacidade física. A avaliação da capacidade física foi realizada através da medida direta do consumo de oxigênio no TECP (SensorMedics - model Vmax 229 Pulmonary Function/Cardiopulmonary Exercise Testing Instrument, Yorba Linda, CA, USA). Além da determinação da capacidade funcional máxima do participante, foram determinados o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR), que foram utilizados para a prescrição da intensidade de treinamento físico⁸².

O LA foi determinado na ocorrência de pelo menos duas das seguintes variáveis: 1) perda da linearidade entre a produção de dióxido de carbono e o consumo de oxigênio; 2) menor valor da pressão parcial de oxigênio no final da expiração antes do seu aumento progressivo; e 3) valor mais baixo do equivalente ventilatório de oxigênio antes do seu aumento progressivo. O PCR foi determinado na ocorrência de: 1) maior valor da pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração, precedendo sua queda abrupta; 2)

valores mais baixos do equivalente ventilatório de gás carbônico antes de seu aumento progressivo.

Figura 7 – Avaliação da capacidade funcional máxima do participante (medida do consumo máximo de oxigênio), controle autonômico durante o exercício (comportamento da frequência cardíaca) e determinação da faixa de treinamento físico (limiares ventilatórios) pelo teste de esforço cardiopulmonar.

Protocolo de Dieta Hipocalórica (D). Os pacientes foram submetidos a uma dieta hipocalórica de baixo índice glicêmico decrescido em 500 quilocalorias por 4 meses, com objetivo de perda de peso de no mínimo dois quilogramas por mês. Na consulta com uma Nutricionista, foi realizada a anamnese alimentar, onde foi avaliado o hábito alimentar do indivíduo para se detectar os possíveis erros dietéticos e possibilitar uma correta intervenção. O hábito alimentar foi analisado em relação às quantidades de proteínas totais, carboidratos totais, carboidratos simples, carboidratos complexos, gordura total, gordura poliinsaturada, monoinsaturada e insaturada, fibras dietéticas, colesterol dietético e sal, através do uso de um programa de nutrição informatizado.

A dieta foi dividida em cinco refeições, cuja composição dos alimentos foi dividida em 55 a 75% de carboidratos totais, 10 a 15% de proteínas totais e 15 a 30% de lipídios totais⁸³ além da exclusão de açúcares, doces, balas e alimentos que continham açúcares simples. A adesão foi controlada em consultas quinzenais, pela avaliação do peso corporal e do registro alimentar. O registro alimentar de sete dias documentou a ingestão dietética. Foram considerados aderentes à D os participantes que obtiveram uma perda mínima de 5% no peso corporal.

O valor calórico da dieta foi calculado de acordo com o valor estimado pela equação da Organização Mundial da Saúde, que se baseia no gasto energético de repouso a partir da equação do Índice Metabólico Basal (**Quadro 1**), de acordo com o sexo e a faixa etária⁸⁴. O cálculo fornece o resultado em mJ/dia e, portanto, multiplicado por 240, para convertê-lo em quilocalorias (kcal). Este valor foi, então, multiplicado pelo fator atividade 1,3 para atividade leve e moderada, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, e decrescidos em 500 kcal para cálculo do valor calórico dos alimentos para que a dieta fosse hipocalórica em relação ao gasto energético.

Quadro 1. Índice Metabólico Basal (WHO, 1995). O cálculo fornece o resultado em milijoules (mJ/dia). Multiplicado por 240 o resultado é convertido em quilocalorias (kcal/dia).

Sexo	Idade	Cálculo
Mulheres	18 - 30 anos	$0.0621 \times \text{peso real em kg} + 2.0357$
	31 - 60 anos	$0.0342 \times \text{peso real em kg} + 3.5377$
	> 60 anos	$0.0377 \times \text{peso real em kg} + 2.7545$
Homens	18- 30 anos	$0.063 \times \text{peso real em kg} + 2.8957$
	31 - 60 anos	$0.0484 \times \text{peso real em kg} + 3.6534$
	> 60 anos	$0.0491 \times \text{peso real em kg} + 2.4587$

Protocolo de Treinamento Físico (TF). Os pacientes com SMet foram submetidos também a um programa de treinamento físico aeróbio por 4 meses, realizados 3 vezes por semana em sessões de aproximadamente 60 minutos⁸⁵ (**Figura 8**). Foram considerados aderentes os participantes que obtiveram uma frequência mínima de 75% por mês nas sessões de TF.

A prescrição de treinamento foi individualizada, distribuída da seguinte maneira:

-5 minutos de alongamento;

-40 minutos de exercício aeróbio (bicicleta ergométrica), com intensidade no LA (aproximadamente 50% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$) no início do treinamento, progredindo para intensidades maiores, variando entre o LA e o PCR (aproximadamente 70% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$) e a variação foi aferida pela FC correspondente àquela obtida na avaliação do TECP⁶²;

-10 minutos de exercícios de resistência muscular localizada; e

-5 minutos de relaxamento.

Figura 8 – Treinamento físico aeróbio em ciclo ergômetro.

No quadro 2 é apresentada a sequência de treinamento com número de sessões, a duração e a intensidade programada para cada sessão (**Quadro 2**):

Quadro 2. Esquematização do Programa de Exercícios.

Sessão	Tempo por sessão de treinamento	Intensidade
1 – 2	30 min	Próximo do LA
3 – 8	40 min	Próximo do LA
9 – 10	40 min	Entre LA e PCR
11- 48	40 min	Próximo do PCR

Análise estatística

O cálculo do tamanho da amostra foi determinado de acordo com os dados de um estudo anterior que apresentava população e intervenção semelhantes⁶². Foi levado em consideração um poder de 80%, com erro do tipo I de 0,05 de 2 caudas, para detectar uma diminuição na ANSM após dieta hipocalórica e treinamento físico, como desfecho primário, para um desvio padrão (DP) de 10 disparos/min. Neste caso foram necessários, ao final, 14 pacientes por grupo.

Primeiramente foi utilizado o teste *Qui-quadrado* (X^2) para verificar possíveis diferenças nas proporções de gênero, seguido do teste de *Levene* para analisar a homogeneidade e do teste *Kolmogorov-Smirnov* para analisar a normalidade de todas as variáveis entre os grupos no período pré-intervenção. Para as variáveis que não apresentaram distribuição normal e/ou homogeneidade foi realizado o logaritmo na base de 10 e utilizada a análise de variância de um fator “one-way ANOVA.

As mudanças no período pré vs. pós-intervenção foram apresentadas na forma de média±erro padrão da média. O efeito da intervenção e do período C das variáveis estudadas foi analisado através da variância de dois fatores “two-way ANOVA”. As associações entre o controle autonômico com os marcadores metabólicos e inflamatórios foram realizadas pelo teste de correlação linear de *Pearson* para as variáveis paramétricas, ou *Sperman*, para as variáveis não paramétricas.

Em caso de interação (diferença significativa), a comparação foi realizada pelo *Post-hoc de Scheffè*, sendo considerados significantes os resultados cujos níveis descritos apresentaram valores inferiores a $P < 0,05$.

RESULTADOS

Durante este período foram triados 123 indivíduos. Destes, 91 foram diagnosticados com SMet, dos quais foram excluídos 2 pacientes por tabagismo, 2 pacientes por gravidez, 4 pacientes por necessidade de tratamento medicamentoso e 16 pacientes por desistirem do protocolo. Portanto, finalizamos com um total de 67 pacientes com SMet que realizaram as avaliações **pré-intervenção**. Estes foram divididos em pacientes com AOS (SMet+AOS, n=36), e sem AOS (SMet-AOS, n=31). Dos 32 indivíduos que não apresentaram SMet, 19 voluntários compuseram o grupo CS, pois foram excluídos 6 por apresentarem AOS e 7 não aceitaram participar do estudo.

No período **pós-intervenção**, 9 pacientes com SMet não aderiram aos 4 meses de intervenção e 2 pacientes se recusaram a repetir os exames (total de 11 pacientes). Finalizamos com 56 pacientes avaliados sendo: SMet+AOS, 19 pacientes realizaram D+TF e 10 pacientes realizaram o período controle; grupo SMet-AOS, 14 pacientes realizaram D+TF e 13 pacientes realizaram o período controle (**Figura 9**). O grupo C não realizou a intervenção.

Figura 9. Fluxograma do estudo. Síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS); síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS); controle saudável (CS); dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF); grupo controle para intervenção (C).

Período Pré-Intervenção

Características físicas, critérios diagnósticos e prevalência da SMet

Características físicas, critérios de diagnóstico de SMet e prevalência dos critérios da SMet são apresentados na **Tabela 1**. Em relação às características físicas, os grupos foram similares em relação à distribuição de gênero e idade. Os grupos com SMet foram similares e apresentaram maior peso e índice de massa corporal em relação ao grupo CS. Da mesma forma, exceto para a glicemia de jejum, SMet+AOS e SMet-AOS foram similares e diferentes de CS em relação aos níveis absolutos e relativos dos fatores de risco da SMet (CA, TG, HDL-c, PAS e PAD). Interessantemente, o grupo SMet+AOS apresentou maiores níveis de glicemia de jejum que os grupos SMet-AOS e CS (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Características físicas, valores e prevalências dos critérios diagnósticos da SMet nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

	SMet+AOS	SMet-AOS	CS
	(n=36)	(n=31)	(n=19)
Gênero (m/f)	22/14	11/20	6/12
Idade (anos)	50±1	47±2	48±1
IMC (kg/m²)	32±1*	32±1*	25±1

Critérios de diagnósticos e prevalência dos fatores de risco da SMet

CA (cm)	107±2*	104±2*	90±2
(%)	92*	90*	26
Glicose (mg/dL)	105±2*†	99±2*	91±2
(%)	64*	42*	16
TG (mg/dL)	185±16*	189±19*	105±14
(%)	56*	55*	11
HDL-c (mg/dL)	43±2*	40±1*	52±4
(%)	64*	84*	32
PAS (mmHg)	132±3*	134±3*	111±2
(%)	67*	72*	0
PAD (mmHg)	88±2*	89±2*	70±2
(%)	77*	71*	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; TG, triglicérides; HDL-c colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. * P < 0,05 vs. CS; † P < 0.05 vs. SMet-AOS.

Polissonografia noturna

Os dados da PSG noturna são apresentando na **Tabela 2**. Os grupos não apresentaram diferenças em relação ao tempo total de sono, eficiência do sono e nas porcentagens nos estágios NREM 1, 2, 3 e REM do sono. O grupo SMet+AOS apresentou prejuízo em relação aos grupos SMet-AOS e CS no índice de microdespertares, no índice de apneia e hipopneia e na saturação mínima de oxigênio (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Polissonografia noturna no período pré-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

	SMet+AOS (n=36)	SMet-AOS (n=31)	CS (n=19)
<i>Polissonografia Noturna</i>			
TST (min)	396±8	402±9	404±21
Eficiência do sono (%)	84±4	85±2	88±2
NREM 1 (%)	9±1	5±1	7±2
NREM 2 (%)	57±1	57±2	55±4
NREM 3 (%)	13±1	16±1	18±3
REM (%)	20±1	20±1	21±2

IAH (eventos/h)	42±4*†	8±1	2±1
IMD (eventos/h)	31±4*†	12±1	9±2
SpO₂mín (%)	79±1*†	87±1	91±1

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; CS, controle saudável; TST, tempo total de sono; NREM 1, NREM 2 e NREM 3, estágios 1, 2 e 3 do sono não REM; REM, estágio dos movimentos rápidos dos olhos; IAH, índice de apneia e hipopneia; IMD índice de micro despertares; SpO₂mín, saturação periférica mínima de oxigênio durante o sono. * P< 0,05 vs. CS; † P< 0.05 vs. SMet-AOS.

Composição corporal pela Bioimpedância

Os dados da composição corporal são apresentados na **Tabela 3**. O grupo SMet+AOS apresentou maior valor de massa magra (kg) em comparação com o grupo CS. Ambos os grupos com SMet apresentaram maior massa gorda (%) comparados ao grupo CS.

Tabela 3 – Dados do exame da composição corporal pela bioimpedância no período pré-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

	SMet+AOS	SMet-AOS	CS
	(n=36)	(n=31)	(n=19)
MM (kg)	62,7±2,2*	56,6±2,3	51,9±3,0
MM (%)	68,9±1	66±1	71,4±1
MG (kg)	28,4±2,2*	28±2,6*	20,3±1,2
MG (%)	31,1±1	33,6±1	28,6±1

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; CS, controle saudável; MM, massa magra; MG, massa gorda. * P < 0,05 vs. CS; † P < 0.05 vs. SMet-AOS.

Controle autonômico

Os dados do controle autonômico são apresentados na **Tabela 4**. Ambos os grupos com SMet apresentaram prejuízo quando comparados ao CS, em relação à atividade simpática cardíaca estimada pela banda de baixa frequência, atividade parassimpática cardíaca estimada pela banda de alta frequência, e o balanço simpato-vagal estimado pela relação baixa frequência/alta frequência. Adicionalmente, o grupo SMet+AOS apresentou prejuízo em relação à atividade parassimpática cardíaca estimada pela banda de alta frequência e à atividade nervosa simpática muscular comparado ao grupo SMet-AOS.

Tabela 4 – Controle autonômico cardíaco estimado pela variabilidade da frequência cardíaca (banda de baixa frequência e banda de alta frequência) e pela medida direta na microneurografia (atividade nervosa simpática muscular) no período pré-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

	SMet+AOS	SMet-AOS	CS
	(n=36)	(n=31)	(n=19)
<i>Variabilidade da FC</i>			
BF (un)	75±3*	61±3*	47±5
AF (un)	25±3*†	39±3*	52±5
BF/AF	4,3±1*	1,8±0,3*	1,1±0.9

Microneurografia

ANSM (impulsos/min)	32±0,9†*	27±1*	19±1
----------------------------	----------	-------	------

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; CS, controle saudável; BF, banda de baixa frequência; AF, banda de alta frequência; ANSM, atividade nervosa simpática muscular. * P < 0,05 vs. CS;† P < 0.05 vs. SMet-AOS.

Correlação da ANSM com IAH, IMD e SpO₂ mínima durante o sono

Houve correlação positiva e significativa entre a atividade nervosa simpática muscular e o índice de apneia/hipopneia e o índice de micro despertares; e correlação negativa e significativa entre atividade nervosa simpática muscular e a saturação periférica mínima de oxigênio durante o sono (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Correlação univariada entre a atividade nervosa simpática muscular e índice de apneia/hipopneia, o índice de micro despertares e saturação mínima de oxigênio durante o sono.

	Regressão linear univariada	
	ANSM	
	R	P
IAH (eventos/h)	0,46	<0,001
IMD (eventos/h)	0,29	0,02
SpO₂mín (%)	0,46	<0,001

IAH, índice de apneia/hipopneia; IMD índice de micro despertares; SpO₂ mín, saturação periférica mínima de oxigênio durante o sono.

Marcadores inflamatórios e metabólicos

Os dados dos marcadores metabólicos e inflamatórios são apresentados na **Tabela 6**. Não houve diferenças entre os grupos em relação a IL-1 β e IL-6. O grupo SMet+AOS apresentou maiores níveis de TNF- α , leptina, insulina de jejum, HOMA-IR e o QUICKI comparado ao CS. Além disso, o grupo SMet+AOS teve maior índice QUICKI comparado ao grupo SMet-AOS. Ambos os grupos com SMet apresentaram maior PCR comparados ao CS (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Marcadores inflamatórios e metabólicos no período pré-intervenção entre os grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle saudável (CS).

	SMet+AOS (n=33)	SMet-AOS (n=27)	CS (n=13)
<i>Marcadores inflamatórios</i>			
IL-1β (ng/mL)	5,2 $\pm$ 0,2	5,0 $\pm$ 0,3	5,0 $\pm$ 0,1
IL-6 (ng/mL)	2,7 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 0,5
TNF-α (mg/dL)	6,3 $\pm$ 0,3*	6,1 $\pm$ 0,4	4,5 $\pm$ 0,4
PCR (mg/dL)	0,42 $\pm$ 0,6*	0,44 $\pm$ 0,6*	0,18 $\pm$ 0,11
<i>Marcadores metabólicos</i>			

Leptina (ng/mL)	23,4±4,3*	13,7±2,1	7,9±1,3
Adiponectina (ng/mL)	0,77±0,1	0,81±0,1	0,73±0,1
Insulina (μUI/mL)	16,4±1,3*	13,7±1,7	9,4±0,7
HOMA-IR	4,3±0,3*	3,4±0,5	2,2±0,2
QUICKI	0,31±0,003*†	0,33±0,005	0,34±0,005

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; CS, controle saudável; IL-1β, interleucina 1B; IL-6, interleucina 6; TNF-α, fator de necrose tumoral; PCR, proteína C reativa; HOMA-IR, índice de resistência insulínica pelo *Homeostatic Model Assessment Index of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*. * P <0,05 vs. C;† P <0.05 vs. SMet-AOS.

Teste Tolerância Oral à Glicose

A avaliação da resistência/sensibilidade à insulina no teste tolerância oral à glicose foi avaliada pela Área Total sob a Curva (ASC) de glicose (**Figura 10**) e ASC da insulina (**Figura 11**). O grupo SMet+AOS apresentou níveis significativamente maiores de ASC da glicose comparado aos grupos SMet-AOS e CS (**Figura 10**). Além disso, SMet+AOS teve a ASC da insulina maior que CS (**Figura 11**). Para ambas as ASC, SMet-AOS não foi diferente de CS (**Figuras 10 e 11**).

Figura 10- Comparação da Área Total sob a Curva (ASC) da glicose durante o teste de tolerância à glicose entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS, e CS.

Figura 11- Comparação da Área Total sob a Curva (ASC) da insulina durante o teste de tolerância à insulina entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS, e CS.

Correlação da ANSM com os marcadores metabólicos leptina, insulina, HOMA-IR, QUICK, ASC da insulina e glicemia.

Na análise de correlação univariada, a ANSM mostrou correlação positiva e significativa com a leptina, ASCglicemia e ASCinsulina, e negativa e significativa com o índice QUICK (**Tabela 7**).

Tabela 7. Correlação univariada entre a ANSM com a PCR, leptina, insulina de jejum, HOMA-IR, QUICK, ASCglicose e ASCinsulina.

	Regressão linear univariada	
	ANSM	
	R	P
PCR (mg/dL)	0,01	0,93
Leptina (ng/ml)	0,27	0,03
Insulina (ng/ml)	0,16	0,20
HOMA-IR	0,18	0,16
QUICK	-0,30	0,02
ASCglicose	0,38	0,002
ASCinsulina	0,26	0,047

PCR, proteína C reativa; HOMA-IR, índice de resistência insulínica pelo *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICK, *Quantitative insulin sensitivity check index*; ASC, Área Total sob a Curva.

Período pós-intervenção: Efeito da D+TF

Dentre os 67 pacientes com SMet, 11 não realizaram a fase pós-intervenção, pois desistiram durante o estudo por motivos pessoais. Após 4 meses de intervenção por D+TF ou C, finalizamos com 19 pacientes no grupo SMet+AOS/D+TF; 10 pacientes do grupo SMet+AOS/C; 14 pacientes do grupo SMet-AOS/D+TF e 13 pacientes do grupo SMet-AOS/C (**Figura 9**).

Efeito da D+TF no peso corporal, IMC, consumo de oxigênio no pico e na carga máxima atingida no TECP

O efeito da intervenção por D+TF ou período C no peso corporal e IMC é apresentado na **Figura 12**. O consumo de oxigênio no pico do esforço e na carga máxima, atingidos no TECP é apresentado na **Figuras 13**.

Independente da presença da AOS, ambos os grupos com SMet que realizaram a intervenção por D+TF tiveram redução similar e significativa no peso e no IMC em relação ao período pré-intervenção (**Figura 12**). Em ambos os grupos SMet/C, isto é, em seguimento clínico, não apresentaram redução de peso corporal e no IMC (**Figura 12**).

Figura 12- Comparação do peso e IMC pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou acompanhados em seguimento clínico (C).

Independente da presença da AOS, ambos os grupos com SMet que realizaram a intervenção por D+TF aumentaram o consumo de oxigênio no pico do esforço e na carga máxima atingida no TECP em relação ao período pré-intervenção (**Figura 13**). Em ambos os grupos SMet/C, isto é, em seguimento clínico, não houve aumento no consumo de oxigênio no pico do esforço e na carga máxima atingida (**Figura 13**).

Figura 13- Comparação do consumo de oxigênio no pico (VO_{2pico}) e da carga máxima atingida no TECP nos momentos pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que tiveram seguimento clínico (C).

Efeito da D+TF nos critérios diagnósticos da SMet

A idade, a distribuição de gêneros e os critérios de diagnósticos da SMet nos períodos pré e pós-intervenção por D+TF e período C são apresentados na **tabela 8**. Não houve diferença no sexo entre os grupos. O grupo SMet+AOS/D+TF apresentou idade superior em relação aos grupos SMet+AOS/C, SMet-AOS/D+TF e SMet-AOS/C.

Nos fatores de diagnóstico da SMet, após a intervenção o grupo SMet+AOS/D+TF apresentou diminuição significativa na CA, nos TG e na PAS. Apesar de ter tido redução no peso corporal e aumentado o VO_2 pico, no grupo SMet-AOS/D+TF, semelhantemente aos grupos acompanhados clinicamente SMet+AOS/C e SMet-AOS/C, não houve alterações nos fatores de risco da SMet.

Tabela 8 – Distribuição de gênero, idade e critérios diagnóstico da SMet pré e pós- D+TF ou C nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) ou síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

	SMet+AOS (n=29)				SMet-AOS (n=27)			
	D+TF (n=19)		C (n=10)		D+TF (n=14)		C (n=13)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Gênero (m/f)	11/8		7/3		8/6		5/8	
Idade (anos)	54±2		46±2††		47±2††		42±2††	

Critérios de diagnósticos e prevalência dos fatores de risco da SMet

CA (cm)	106±2	99±1*	106±2	105±2	107±2	103±2	104±2	102±2
(%)	89%	58%	90%	80%	93%	71%	93%	93%
TG (mg/dL)	199±17	149±15*	185±32	189±31	148±19	147±19	142±27	158±31
(%)	82%	63%	50%	70%	43%	43%	39%	54%
HDL-c(mg/dL)	41±2	45±2	43±3	43±4	38±2	43±3	41±2	43±4
(%)	63%	53%	50%	60%	79%	57%	85%	85%
PAS (mmHg)	138±5	128±4*	126±4	131±4	133±3	127±3	127±3	128±3
(%)	74%	37%	50%	70%	43%	36%	54%	54%
PAD (mmHg)	90±4	81±3	87±3	90±3	92±3	85±3	87±2	87±3
(%)	74%	42%	70%	80%	71%	50%	62%	46%
Glicose(mg/dL)	106±3	103±2	101±4	102±5	101±2	99±2	98±3	95±3
(%)	74%	68%	60%	50%	57%	36%	31%	31%

Dados expressos em Média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; D, dieta hipocalórica; TF, treinamento físico; C, controle para a intervenção; CA, circunferência abdominal; TG, triglicérides; HDL-c, colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica, PAD, pressão arterial diastólica. * P < 0,05 vs. Pré, †† P < 0.05 vs. SMet+AOS/D+TF.

Interessantemente, após 4 meses de intervenção por D+TF, 37% dos pacientes do grupo SMet+AOS e 71% dos pacientes do grupo SMet-AOS reverteram a SMet segundo os critérios de diagnóstico do ATP-III (**Figura 14**).

Figura 14– Número de pacientes com SMet segundo os critérios de diagnóstico do ATP-III nos grupos SMet+AOS e SMet-AOS pré e pós dieta e treinamento físico (D+TF).

Efeito da D+TF na PSG

Os dados da PSG noturna nos pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS após a intervenção por D+TF e período C são apresentados na **Tabela 9**. Independente da intervenção por D+TF ou período C, não foram encontradas diferenças estatísticas do período pré para o pós nos grupos SMet+AOS e SMet-AOS nas variáveis tempo total de sono, estágios do sono NREM 1, NREM 2 e NREM 3 e REM do sono, índice de micro despertares e saturação periférica mínima de oxigênio durante o sono.

Tabela 9- Dados da polissonografia noturna: avaliações nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos com SMet+AOS e SMet-AOS que realizaram D+TF e C.

	SMet+AOS (n=29)				SMet-AOS (n=27)			
	D+TF		C		D+TF		C	
	(n=19)		(n=10)		(n=14)		(n=13)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
TST (min)	395±17	407±15	377±20	386±45	384±13	381±16	427±14	396±29
ES (%)	86±2	87±2	85±3	88±3	85±3	87±3	90±3	87±5
NREM 1 (%)	7±2	8±2	11±2	12±4	5±1	10±5	3±1	6±2
NREM 2 (%)	59±2	53±4	55±5	56±6	57±5	60±6	57±2	59±4
NREM 3 (%)	12±2	18±3	16±3	10±4	14±1	8±3	17±2	14±3
REM (%)	20±2	20±2	18±2	20±2	24±3	21±1	21±3	18±3
IMD (eventos/h)	23±3	19±3	16±5	32±8	13±2	14±3	10±3	11±2
SpO₂mín (%)	78±2	83±1	78±2	79±3	87±1	88±1	88±2	87±2

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; D, dieta hipocalórica; TF, treinamento físico; C, controle para a intervenção; TST, tempo total de sono; ES, eficiência do sono; NREM1, estágio 1 do sono não REM; NREM2, estágio 2 do sono não REM; NREM3, estágio 3 do sono não REM; REM, estágio dos movimentos rápidos dos olhos; IMD índice de micro despertares; SpO₂mín., saturação periférica mínima de oxigênio durante o sono.

Efeito da D+TF no IAH

D+TF reduziram 62% do IAH em relação ao período pré-intervenção no SMet+AOS (**Figura 15**). O grupo SMet+AOS/C, assim como os grupos SMet-AOS/D+TF e SMet-AOS/C não apresentaram diferenças no IAH após 4 meses (**Figura 15**).

Figura 15- Comparação do índice de apneia/hipopneia no pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou controle para intervenção (C).

Efeito da D+TF na composição corporal

Os dados da composição corporal nos pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS após a intervenção por D+TF e período C são apresentados na **Tabela 10**. Ambos os grupos com SMet que realizaram a intervenção por D+TF diminuíram a MG (kg) em relação ao período pré-intervenção. Não houve diferença na MM no grupo SMet-AOS/D+TF, assim como em ambos os grupos C.

Tabela 10- Dados da composição corporal: avaliações nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) ou síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram D+TF ou C.

	SMet+AOS (n=29)				SMet-AOS (n=27)			
	D+TF		C		D+TF		C	
	(n=19)		(n=10)		(n=14)		(n=13)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
MM (kg)	59,3±2	57,3±2	61,8±4	63±3	65,3±5	64,9±5	59,9±3	60,9±3
MM (%)	68,6±1	71,4±1	70,2±2	72,6±2	69,2±3	71,8±3	67,6±2	68,2±1
MG (kg)	27,2±2	22,9±2*	25,9±2	23,9±2	28,9±3	25,3±3*	28,4±2	27,8±2
MG (%)	31,4±1	29,2±2	29,8±2	27,4±1	30,8±3	28,2±3	32,4±2	31,8±2

Dados expressos em média $\pm$ EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; D, dieta hipocalórica; TF, treinamento físico; C, controle para a intervenção; MM, massa magra; MG, massa gorda. * $P < 0,05$ vs. Pré.

Efeito da D+TF na FC durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo

Os dados da FC durante o TECP nos pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS após a intervenção por D+TF e período C são apresentados na **tabela 11**. Ambos os grupos com SMet que realizaram a intervenção por D+TF diminuíram a FC de repouso em relação ao período pré-intervenção. Além disso, o grupo SMet+AOS, D+TF apresentou diferença em relação ao grupo SMet+AOS, C. A D+TF ou C não alteraram a FC aos 50% VO₂pico, no Pico do exercício, e nos 1º, 2º e 4º min rec. Não houve diferenças na FC durante o TECP após o período C.

Tabela 11- Dados da FC durante o teste de esforço cardiopulmonar nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram D+TF ou C.

			Repouso		50% VO ₂ pico		Pico do exercício		1ºmin rec		2ºmin rec		4ºmin rec	
			Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
FC	SMet+AOS	D+TF	85±3	80±2*†	115±2	108±3	155±3	158±4	140±3	140±3	128±3	125±3	114±3	108±2
		C	90±3	89±3	121±4	121±4	164±5	167±5	146±6	153±5	134±5	138±4	114±6	120±3
	SMet-AOS	D+TF	84±4	75±3*	119±4	117±4	167±2	170±2	151±3	147±4	138±3	130±4	117±3	107±4
		C	80±4	84±4	115±4	112±4	164±4	160±5	147±3	142±5	132±4	128±6	115±4	113±5

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; D+TF, dieta hipocalórica e treinamento físico; C, controle; FC, frequência cardíaca; rec, recuperação.* P < 0,05 vs. Pré; † P < 0.05 vs. Pós C.

Efeito da D+TF no ΔFC no primeiro minuto de recuperação

Na **Figura 16** são apresentadas os dados do ΔFC no primeiro minuto de recuperação durante o TECP nos períodos pré e pós D+TF e C em pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos nem entre os períodos.

Figura 16 - Comparação do ΔFC de recuperação ($FC_{pico} - FC_{rec}$) pré e pós-intervenção no 1ºmin nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou período controle (C).

Efeito da D+TF no ΔFC no segundo minuto de recuperação

Na **Figura 17** são apresentados os dados do ΔFC no segundo minuto de recuperação durante o TECP pré e pós D+TF e C em pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS. Ambos os grupos com SMet que realizaram a intervenção por D+TF aumentaram o ΔFC no segundo minuto de recuperação em relação ao período pré-intervenção (**Figura 17**). Não houve diferença nos grupos C.

Figura 17 - Comparação do ΔFC de recuperação ($FC_{pico} - FC_{rec}$) pré e pós-intervenção no 2º min nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou período controle(C).

Efeito da D+TF no ΔFC no quarto minuto de recuperação

Na **Figura 18** são apresentados os dados do ΔFC no quarto minuto de recuperação durante o TECP pré e pós D+TF e C em pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS. Ambos os grupos com SMet que realizaram a intervenção por D+TF aumentaram o ΔFC no quarto minuto de recuperação em relação ao período pré-intervenção (**Figura 18**). Não houve diferença nos grupos C.

Figura 18 - Comparação do ΔFC de recuperação ($FC_{pico} - FC_{rec}$) pré e pós-intervenção no 4º min nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou que ficaram sedentários (C).

Efeito da D+TF na FC de reserva

Na **Figura 19** são apresentados os dados da FC de reserva durante o TECPré e pós-intervenção em pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS. Ambos os grupos com SMet que realizaram a intervenção por D+TF aumentaram a FC de reserva em relação ao período pré-intervenção (**Figura 19**). Não houve diferença nos grupos C.

Figura 19 - Comparação da FC de reserva ($FC \text{ de reserva} = FC_{\text{pico}} - FC_{\text{repouso}}$) pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou período controle(C).

Efeito da D+TF na atividade nervosa simpática muscular

Na **Figura 20** são apresentados os dados da ANSM no repouso pré e pós-intervenção em pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS. Ambos os grupos com SMet que realizaram a intervenção por D+TF apresentaram diminuição da ANSM em relação ao período pré-intervenção (**Figura 20**). Não houve diferença nos grupos C.

Figura 20 - Comparação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) no período pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou período controle(C).

Correlação do efeito da D+TF no Δ ANSM com o Δ IMC, Δ peso, Δ VO₂máx., Δ PAS, Δ CA, Δ IAH, Δ FC de repous no grupo SMet+AOS

Na análise de correlação univariada foi observada correlação significativa do efeito da D+TF no Δ ANSM com o Δ IMC, Δ VO₂máx., Δ PAS, Δ IAH, Δ FC de repouso (TABELA 12).

Tabela 12. Correlação univariada do efeito da D+TF no Δ ANSM com o Δ IMC, Δ peso, Δ VO₂máx., Δ PAS, Δ CA, Δ IAH, Δ FC de repouso.

	Regressão linear univariada	
	Δ ANSM	
	R	P
Δ IMC (kg/m ²)	0,45	0,05
Δ Peso (kg)	0,43	0,07
Δ VO ₂ máx (ml/kg/min)	0,61	0,01
Δ PAS (mmHg)	0,52	0,02
Δ CA (cm)	0,36	0,15
Δ IAH (eventos/h)	0,54	0,02
Δ FC repouso (bpm)	0,32	0,03

Δ , delta; ANSM, atividade nervosa simpática muscular; VO_2 máx, consumo de oxigênio; PAS, pressão artéria sistêmica; CA, circunferência abdominal; IAH, índice de apneia/hipopneia; FC, frequência cardíaca.

Efeito da D+TF na variabilidade da frequência cardíaca

Os dados da variabilidade da frequência cardíaca nos pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS após a intervenção por D+TF e período C são apresentados na **Tabela 13**. Ambos os grupos com SMet que realizaram a intervenção por D+TF aumentaram a faixa de alta frequência (AF, parassimpático cardíaco) e diminuíram a faixa de baixa frequência (BF, simpático cardíaco) e a relação baixa frequência pela alta frequência (BF/AF, balanço simpato-vagal) em relação ao período pré-intervenção. Além disso, no grupo SMet+AOS/D+TF a AF e a relação frequência BF/AF foram diferentes em relação ao SMet+AOS, C pós. Não houve diferença nos grupos C.

Tabela 13 - Dados da variabilidade da frequência cardíaca: avaliações nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) que realizaram D+TF ou C.

	SMet+AOS (n=29)				SMet-AOS (n=27)			
	D+TF		C		D+TF		C	
	(n=19)		(n=10)		(n=14)		(n=13)	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
BF (un)	69±4	64±3*	63±9	72±7	65±4	57±6*	54±7	58±6
AF (un)	31±4	37±3*†	37±3	28±7	35±4	43±6*	46±7	42±6

BF/AF	3,4±0,6	2,2±0,3*†	2,9±0,8	4,1±0,9	2,4±0,5	2,1±0,6*	1,7±0,5	2,0±0,5
--------------	---------	-----------	---------	---------	---------	----------	---------	---------

Dados expressos em média $\pm$ EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; D+TF, dieta hipocalórica e treinamento físico; C, controle; BF, banda de baixa frequência; AF, banda de alta frequência. * $P < 0,05$ vs. Pré, † $P < 0,05$ vs. SMet+AOS, C pós.

Efeito da D+TF nos marcadores inflamatórios e metabólicos

Como não encontramos diferença no período pré-intervenção entre os grupos SMet-AOS e controle saudável (CS) nos marcadores inflamatórios e metabólicos, analisamos estas variáveis somente nos grupos SMet+AOS/D+TF e SMet+AOS/C (**Tabela 14**). Em ambos, SMet+AOS/D+TF e SMet+AOS/C, não houve alteração nos marcadores inflamatórios e metabólicos.

Tabela 14 - Marcadores inflamatórios e metabólicos: avaliações nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) que realizaram dieta e treinamento físico (D+TF) ou C.

SMet+AOS (n=22)				
D+TF		C		
(n=12)		(n=10)		
Pré	Pós	Pré	Pós	
<i>Marcadores inflamatórios</i>				
IL1 β (ng/mL)	5,0 $\pm$ 0,1	5,0 $\pm$ 0,1	5,0 $\pm$ 0,1	5,0 $\pm$ 0,1
IL6 (ng/mL)	2,06 $\pm$ 0,05	2,02 $\pm$ 0,02	2,2 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,01
TNF- α (mg/dL)	5,5 $\pm$ 0,3	5,2 $\pm$ 0,4	5,4 $\pm$ 0,3	5,5 $\pm$ 0,3

PCR (mg/dL)	0,39±0,12	0,25±0,06	0,41±0,13	0,38±0,11
--------------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Marcadores metabólicos

Leptina(ng/mL)	22,5±6,8	11,1±2,8	15,9±3,8	10,8±1,2
-----------------------	----------	----------	----------	----------

Adiponectina (ng/mL)	0,85±0,1	0,71±0,1	0,76±0,1	0,69±0,1
-----------------------------	----------	----------	----------	----------

ASCglicemia (log10)	3,7±0,04	3,6±0,04	3,6±0,02	3,7±0,03
----------------------------	----------	----------	----------	----------

ASCinsulina (log10)	3,4±0,1	3,2±0,1	3,5±0,1	3,5±0,1
----------------------------	---------	---------	---------	---------

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; C, controle; IL1 β , interleucina 1 β ; IL6, interleucina; TNF- α , fator de necrose tumoral; PCR, proteína c reativa; ASC, área sob curva.

Efeito da D+TF ou controle na insulina de jejum no grupo SMet+AOS

Na **Figura 21** são apresentados os dados da insulina de jejum pré e pós-intervenção em pacientes com SMet+AOS/D+TF e SMet+AOS/C. O grupo SMet+AOS/D+TF apresentou diminuição da insulina de jejum em relação ao período pré-intervenção (**Figura 21**). Não houve diferença no grupo C.

Figura 21 - Comparação da insulina de jejum no período pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou controle (C).

Efeito da D+TF ou controle no HOMA-IR no grupo SMet+AOS

Na **Figura 22** são apresentados os dados do HOMA-IR pré e pós-intervenção em pacientes com SMet+AOS/D+TF e SMet+AOS/C. O grupo SMet+AOS/D+TF apresentou diminuição do HOMA-IR em relação ao período pré-intervenção (**Figura 22**). Não houve diferença no grupo C.

Figura 22 - Comparação do HOMA-IR no período pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou controle (C).

Efeito da D+TF ou controle no QUICKI no grupo SMet+AOS

Na **Figura 23** são apresentados os dados do QUICKI pré e pós-intervenção em pacientes com SMet+AOS/D+TF e SMet+AOS/C. O grupo SMet+AOS/D+TF aumentou o QUICKI em relação ao período pré-intervenção (**Figura 23**). Não houve diferença no grupo C.

Figura 23 - Comparação do QUICKI no período pré e pós-intervenção nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), que realizaram dieta hipocalórica e treinamento físico (D+TF) ou controle (C).

Correlação do efeito D+TF no Δ ANSM com o Δ insulina de jejum, Δ HOMA-IR e Δ QUICKI no grupo SMet+AOS

Na análise de correlação univariada foi observada correlação significativa do efeito da D+TF no Δ ANSM com o Δ insulina de jejum, Δ HOMA-IR e Δ QUICKI no grupo SMet+AOS. (Figura 24).

FIGURA 24 – Correlação da mudança pelo efeito da D+TF no Δ ANSM com o Δ da insulina de jejum, Δ HOMA-IR, Δ QUICKI.

Sumário dos resultados

Desta forma, para melhor compreensão dos resultados obtidos no presente estudo, os principais achados foram sumarizados nos quadros baixo (**Tabelas 14 e 15**).

Na **Tabela 14**, apresentamos os valores maiores (↑), menores (↓) e iguais (=) na comparação dos grupos SMet+AOS e SMet-AOS vs. CS e SMet+AOS vs. SMet-AOS no período pré-intervenção.

Tabela 14 – Sumário dos resultados da comparação entre os grupos SMet+AOS e SMet-AOS vs. CS e SMet+AOS vs. SMet-AOS no período pré-intervenção.

	SMet+AOS vs. CS	SMet-AOS vs. CS	SMet+AOS vs. SMet-AOS
CA (cm)	↑	↑	=
Glicose (mg/dL)	↑	↑	↑
TG (mg/dL)	↑	↑	=
HDL-c (mg/dL)	↑	↑	=
PAS (mmHg)	↑	↑	=
PAD (mmHg)	↑	↑	=
IAH (eventos/h)	↑	=	↑
IMD (eventos/h)	↑	=	↑
SpO ₂ mín (%)	↑	=	↑

MM (kg)	↑	=	=
MM (%)	=	=	=
MG (kg)	↑	↑	=
MG (%)	=	=	=
BF (un)	↑	↑	=
AF (un)	↑	↑	↑
BF/AF	↑	↑	=
ANSM (impulsos/min)	↑	↑	↑
IL-1β (ng/mL)	=	=	=
IL-6 (ng/mL)	=	=	=
PCR (mg/dL)	↑	↑	=
TNF-α (mg/dL)	↑	=	=
Leptina (ng/mL)	↑	=	=
Adiponectina (ng/mL)	=	=	=
Insulina (μUI/mL)	↑	=	=
HOMA-IR	↑	=	=
QUICKI	↓	=	↓
ASCglicose (log10)	↑	=	↑
ASCinsulina (log10)	↑	=	=

SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; CS, controle saudável; CA, circunferência abdominal; TG, triglicérides; HDL-c colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; IAH, índice de apneia/hipopneia; IMD índice de micro despertares; SpO₂mín, saturação periférica mínima de oxigênio durante o sono; MM, massa magra; MG, massa gorda; BF, baixa frequência cardíaca; AF, alta frequência; ANSM, atividade nervosa simpática muscular; IL, interleucina; PCR, proteína C reativa; TNF- α , fator de necrose tumoral; HOMA-IR, índice

de resistência insulínica pelo *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; ASC, total área sob a curva.

Na **Tabela 15** apresentamos aumento (↑), diminuição (↓) e nenhum efeito (=) da intervenção D+TF dentro dos grupos SMet+AOS/D+TF e SMet-AOS/D+TF.

Tabela 15 – Sumário dos resultados da comparação em relação ao período pré-intervenção dentro dos grupos SMet+AOS/D+TF e SMet-AOS/D+TF .

	SMet+AOS/D+TF	SMet-AOS/D+TF
Peso (kg)	↓	↓
IMC (kg/m²)	↓	↓
VO₂pico (ml/kg/min)	↑	↑
Carga (W)	↑	↑
CA (cm)	↓	=
Glicose (mg/dL)	=	=
TG (mg/dL)	↓	=
HDL-c (mg/dL)	=	=
PAS (mmHg)	↓	=
PAD (mmHg)	=	
IAH (eventos/h)	↓	=
IMD (eventos/h)	=	=
SpO₂mín (%)	=	=
MM (kg)	=	=

MM (%)	=	=
MG (kg)	↓	=
MG (%)	=	=
BF (un)	↓	↓
AF (un)	↑	↑
ANSM (impulsos/min)	↓	↓
ΔFCrec 1ºmin	=	=
ΔFCrec 2ºmin	↑	↑
ΔFCrec 4ºmin	↑	↑
FC de reserva (bpm)	↑	↑
IL-1β (ng/mL)	=	=
IL-6 (ng/mL)	=	=
PCR (mg/dL)	=	=
TNF-α (mg/dL)	=	=
Leptina (ng/mL)	=	=
Adiponectina (ng/ml)	=	=
ASC glicemia (log10)	=	=
ASC insulina (log10)	=	=
Insulina (μUI/mL)	↓	=
HOMA-IR	↓	=
QUICKI	↑	=

SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; D+TF; dieta hipocalórica e treinamento físico; VO₂pico, consumo máximo de oxigênio; CA, circunferência abdominal;

TG, triglicérides; HDL-c colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica;IAH, índice de apneia/hipopneia; IMD índice de micro despertares; SpO₂mín, saturação periférica mínima de oxigênio durante o sono; MM, massa magra; MG, massa gorda; BF, baixa frequência cardíaca; AF, alta frequência; ANSM, atividade nervosa simpática muscular; Δ FCrec, atenuação da frequência cardíaca de recuperação; IL, interleucina; TNF- α , fator de necrose tumoral; PCR, proteína C reativa; ASC, total área sob a curva; HOMA-IR, índice de resistência insulínica pelo *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; QUICKI, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*.

DISCUSSÃO

Verificamos diversos novos achados no presente estudo: (1) a presença da AOS nos pacientes com SMet prejudicou a glicose de jejum, insulina, QUICKI e o controle simpático muscular e cardíaco comparados com a SMet sem AOS e o C; (2) o grupo SMet+AOS apresentou níveis aumentados de TNF- α , leptina e HOMA-IR em relação ao C; (3) marcadores inflamatórios (PCR) e marcadores metabólicos (TG / HDL-c e LDL / HDL-c) estão comprometidos na SMet em comparação com C; (4) adicionalmente, houve associação entre marcadores metabólicos (leptina, glicose e insulina) com a hiperatividade simpática nos sujeitos da amostra.

A intervenção não farmacológica por dieta hipocalórica associada ao treinamento físico (D+TF) mostrou-se eficaz na redução do peso corporal, no IMC, na diminuição da massa gorda, na frequência cardíaca de repouso e de recuperação e no aumento do consumo de oxigênio e a carga pico durante o TECP. Nos pacientes com a sobreposição da AOS sobre a SMet, D+TF reduziu significativamente a circunferência abdominal, os triglicérides e a PAS. Embora os 4 meses de D+TF não tenha tido um efeito expressivo em melhorar individualmente os fatores de risco da SMet, especialmente nos pacientes sem AOS, resultou em uma importante diminuição do número de pacientes com SMet em ambos os grupos, com e sem a sobreposição da AOS; e nos com a sobreposição da AOS, reduziu expressivamente a gravidade da AOS, trazendo muitos da condição de AOS grave para moderada. Além disso, os benefícios da D+TF reduziram a insulina de jejum, HOMA-IR e o QUICKI nos pacientes com SMet+AOS.

Nas últimas décadas, estudos vêm demonstrando alta prevalência de AOS em pacientes com SMet^{22,28}. No entanto, o diagnóstico da AOS ainda é negligenciada na prática clínica. Ambas as condições, independentes ou não, levam a doenças cardiovasculares e morte^{2,24}. Em relação ao presente estudo, a AOS foi, de fato, a única característica diferente entre ambos os grupos com SMet no período pré-intervenção, verificado pela PSG noturna, padrão ouro de diagnóstico de doenças do sono. Foi adotado o corte de severidade da AOS pelo IAH ≥ 15 eventos/h, que abrange a AOS moderada e grave, pois em estudos anteriores foi descrito expressivo aumento do risco cardiovascular em pacientes com IAH ≥ 15 eventos/h^{21,26}. Além disso, os nossos dados mostram que o índice de micro-despertares e a hipoxemia durante o sono foram diferentes entre os grupos com SMet, parâmetros envolvidos na clínica da AOS.

Recentemente, estudo do nosso grupo tem demonstrado que pacientes com SMet e AOS têm maiores níveis de carga adrenérgica, seja em repouso, seja durante o exercício máximo⁵⁹. Além disso, também observamos que a presença da AOS aumenta a sensibilidade quimiorreflexa²⁸. Nesse estudo, mimetizando o efeito da obstrução da AOS, observamos que durante a estimulação dos quimiorreceptores com a inalação de alta concentração de gás carbônico (hipercapnia) ou baixa concentração de oxigênio (hipóxia), há uma potencialização da ANSM nesses pacientes. Esses achados podem explicar, pelo menos em parte, a causa da hiperatividade simpática mais exacerbada na SMet em associação com a AOS. Adicionalmente, já se sabe que a hiperatividade simpática resulta em uma vasoconstrição periférica, levando ao aumento da PA. Esta constatação foi observada no presente estudo e em outros estudos^{22,27,58}. Além disso, além da hipóxia e hipercapnia outras características da AOS, como excitação do sono e fragmentação do

sono, também podem estar envolvidas na patogênese da hiperatividade simpática^{28,86}. Devido a estas condições, a AOS está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁸⁷.

Múltiplos mecanismos têm sido discutidos para explicar como a AOS pode aumentar o risco CV e esta tese traz uma melhor compreensão da relação entre os níveis mais elevados de glicose, insulina, leptina e hiperatividade simpática na AOS. Do ponto de vista metabólico, em condições fisiológicas, o aumento da glicemia após refeição, por exemplo, estimula a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, via sistema nervoso autônomo parassimpático⁸⁸. Contudo, em situações de resistência à insulina e hiperinsulinemia há aumento na ANSM, provavelmente devido à diminuição do efeito inibitório no neuropeptídeo Y⁸⁸. No estudo de Straznicky e cols.; ficou demonstrado, que em indivíduos com SMet houve aumento da ANSM durante hiperinsulinemia aguda provocada por ingestão de glicose. Esse aumento na atividade simpática, por sua vez, diminui o fluxo sanguíneo muscular, diminuindo a captação de glicose pelo músculo esquelético, aumentando a resistência à insulina³⁴.

Sabe-se que a AOS aumenta dinamicamente os níveis de substrato circulante da glicose e a secreção de insulina é prejudicada⁸⁹. Além disso, os efeitos crônicos da hipóxia em humanos saudáveis estão relacionados com o comprometimento da sensibilidade à insulina³⁸. De fato, esse nível mais elevado de glicose tem sido associado a níveis aumentados de insulina e hiperatividade simpática³⁴ e também é um indicativo de disfunção neurovascular na SMet⁹⁰. Interessantemente, foi observado no presente estudo que o grupo SMet+AOS prejudicou a glicose e a insulina de jejum e percebemos a participação ativa da hiperatividade simpática, como possível mecanismo desencadeador dessas alterações

(**tabela 7**). Mas não podemos esquecer que a hipoxemia intermitente noturna induzida pela AOS também participa no desequilíbrio glicêmico/hiperinsulinêmico³⁸. Outro achado interessante nesta tese são os níveis mais altos de leptina no grupo AOS. Curiosamente, o estudo de Haynes e cols., demonstrou em animais experimentais que a infusão intravenosa ou intracerebroventricular aguda de leptina aumentou a atividade simpática para os rins, membros, glândulas supra-renais e tecidos adiposos⁴⁰.

Vários estudos mostraram que a PCR e o TNF- α são marcadores importantes nas doenças cardiovasculares, como aterosclerose, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. Recentemente, estudos mostraram resultados inconsistentes em relação a AOS desencadeando o aumento da PCR^{91, 92}. No presente estudo, a PCR foi maior em ambos os grupos com SMet e não observamos associação entre PCR e a ANSM. Em relação ao TNF- α , demonstramos que o grupo com a sobreposição da AOS apresentou níveis mais elevados em comparação com o grupo com SMet isolada e com o grupo controle. Reforçando o nosso achado, no estudo de Vgontzas e cols., foi verificado que o grupo com AOS apresentou níveis elevados de TNF- α durante o período noturno em relação com os indivíduos obesos e controle saudável⁹³. Uma possível explicação seria a hipoxemia intermitente que ativa via mediada pelo fator nuclear do fator de transcrição kappa B (NF- κ B) aumentam a transcrição de genes que codificam TNF- α ⁹⁴.

A obesidade é outra condição muito comum em indivíduos com AOS e a deposição de gordura no pescoço pode ser o fator relacionado à obesidade responsável pela obstrução das vias aéreas na AOS⁹⁵, o que predispõe ao desenvolvimento de maiores níveis de glicose, insulina e resistência à leptina e contribui para a hiperatividade simpática⁹⁵. Além

disso, vários estudos mostraram uma associação entre hipóxia durante o sono como um possível mecanismo responsável no prejudicando o metabolismo basal^{38,96}. Desta forma, é difícil dizer quais são os principais gatilhos da hiperativação simpática em SMet+AOS e para se estabelecer a ordem de ocorrência das alterações fisiopatológicas, que desencadeiam as alterações clínicas, são necessários mais estudos. Além disso, a terapia não farmacológica por pressão positiva contínua nas vias aéreas, dieta e exercícios físicos devem ser propostos para a prevenção da AOS em indivíduos com SMet.

Benefício da intervenção não farmacológica por dieta hipocalórica e treinamento físico

Hoje em dia, preconiza-se a mudança no estilo de vida por D+TF como primeira opção de escolha no tratamento não farmacológico para a SMet⁷, sendo condição mandatória mesmo quando coadjuvante a terapias medicamentosas para essa população⁷. O tratamento não farmacologia por D+TF, apresentou vários efeitos benéficos em ambos os grupos com SMet associado ou não com AOS, incluindo não apenas a perda de peso e melhora do consumo de oxigênio, como também a redução do número de sujeitos com SMet. No entanto, não foi observada diferença nos valores individuais dos fatores de risco de SMet no grupo SMet-AOS/D+TF. Uma possível explicação se deve ao fato de esses pacientes serem recém diagnosticados, não diabéticos e não hipertensos, que estão naquela condição *borderline* de início das alterações clínicas, comum em adultos de meia idade que aumentam de peso ou o tempo de intervenção tenham sido insuficientes para alcançarem significância estatística.

Em relação aos fatores de risco da SMet no grupo SMet+AOS/D+TF, foram observadas diferenças estatísticas na circunferência abdominal, no TG e na PA sistólica. Podemos especular as possíveis razões para a melhora visível: O grupo SMet+AOS/D+TF diminuiu a gravidade da AOS, saindo da categoria de risco de AOS grave para moderado, apesar de não termos observado melhora na eficiência do sono e nem na saturação mínima de oxigênio. Podemos sugerir que houve melhora da tonicidade do músculo do pescoço ou diminuição do acúmulo de líquido e/ou gordura no pescoço. O resultado dessas alterações é a melhora do fluxo respiratório da via aérea superior devido ao aumento do lúmen e/ou diminuição de sua colapsibilidade ou resistência⁹⁷.

Na verdade, nós temos publicado que esse tratamento por D+TF melhora o IAH em pacientes com SMet⁶⁸. Outra questão interessante a ser esclarecida são os fatores que levam à diminuição da ANSM no contexto da intervenção D+TF em diferentes populações. Já foi descrito que a ANSM tem implicações clínicas importantes, uma vez que seu aumento está diretamente associado ao pior prognóstico em pacientes com doença cardiovascular⁹⁸. Em relação à AOS já foi demonstrado que diminuição nos episódios de apneia/hipopneia reduz a estimulação nos quimiorreceptores periféricos no arco carotídeo. A consequência dessas alterações é a redução da sensibilidade quimiorreflexa periférica simpática, o que causa diminuição da ANSM⁶⁸. Também podemos sugerir que a intervenção por D+TF melhora o controle barorreflexo arterial, que exerce controle tônico sobre atividade simpática e atividade parassimpática⁹⁹. Este sistema representa um importante controle da magnitude das flutuações espontâneas da PA e foi observada diminuição dos níveis de PAS no grupo SMet+AOS após a intervenção.

Outra ferramenta utilizada na clínica médica e que tem valor prognóstico para eventos cardiovasculares é o TECP. No presente estudo nós verificamos que a intervenção por D+TF melhorou a FC de repouso, a FC de reserva, o consumo de oxigênio e a FC de recuperação após o TECP. Em relação à FC de repouso no estudo, Jouven e cols., que seguiram homens assintomáticos por um período de duas décadas, e foi observado que indivíduos com a $FC_{rep} > 75$ bpm apresentaram risco de infarto do miocárdio⁸¹. Apesar dos valores da FC de repouso nos grupos com SMet após a D+TF não terem alcançados esses valores de corte para menor risco, podemos verificar o efeito positivo da intervenção na diminuição deste parâmetro. Outro resultado importante obtido com a D+TF foi o aumento da FC de reserva, representada pela FC de pico menos a FC de repouso. Valores de reserva cronotrópica < 89 bpm também estão associados com o aumento do risco de infarto do miocárdio⁸¹. Em nosso estudo, a intervenção melhorou a FC de reserva em ambos os grupos com SMet e chamo a atenção ao grupo SMet-AOS/D+TF, que apresentou valor médio de 95 bpm de reserva cronotrópica, saindo do valor de risco proposto pela literatura. Continuando a descrição dos marcadores do TECP, o VO_2 pico, muito utilizado na prática clínica, também melhorou após a intervenção. Valores baixos estão relacionados com o excesso de peso e mortalidade¹⁰⁰. Por fim, prejuízo na atenuação da FC de recuperação no TECP está relacionado com o desenvolvimento de DCV e mortalidade. Vários estudos demonstraram que quanto maior o ΔFC_{rec} no 1º min maior é a predominância da reentrada parassimpática e que maiores ΔFC_{rec} do 2º min até a recuperação completa da FC representa a retirada da predominância simpática, vigente durante o esforço máximo⁸⁰. No presente estudo, encontramos que a intervenção melhorou o ΔFC_{rec} no 2º e 4º min, reflexo provável da efetiva diminuição da atividade nervosa simpática. De fato, nosso estudo traz à

luz a importância da intervenção sobre a da hiperatividade simpática em pacientes com SMet, com ou sem AOS.

Já é bem descrito que a ingestão alimentar aumenta a atividade simpática via aumento da insulina^{51,101} e o TF leva à melhora na sensibilidade à sua sinalização. De fato, alguns estudos demonstraram que o TF, além de favorecerem a entrada da glicose na célula insulino-independente, leva a melhora na sensibilidade à insulina repercutindo em sua sinalização, fosforilação do IRS-2 com consequente aumento da atividade da PI3 quinase¹⁰². Além disso, há também uma maior fosforilação na serinade Akt, que é uma proteína essencial, que inicia a translocação de GLUT4 para a membrana plasmática, permitindo assim maior entrada de glicose para os músculos¹⁰². Neste contexto, podemos sugerir que houve melhora na função glicêmica e insulinêmica após a intervenção por D+TF no grupo SMet+AOS, melhorando a captação de glicose, reduzindo a insulina circulante e contribuindo para a redução da ANSM. Portanto, a melhora no controle autonômico, assim como a melhora na circunferência abdominal obtidas pela intervenção, podem também estar envolvidas, na melhora encontrada no distúrbio do metabolismo. Neste sentido, os dados deste estudo sugerem que a diminuição da modulação simpática pela redução do peso ou do IAH, observados após o treinamento físico e a dieta podem diminuir as concentrações plasmáticas de insulina e a leptina. Em relação aos marcadores inflamatórios, não foram observadas alterações pela intervenção. Isso pode ter ocorrido pelo fato de seus valores se encontrarem dentro da normalidade, porém chama a atenção que houve redução no PCR apesar de não ser estatisticamente significativa.

Limitações

Nosso estudo também tem várias limitações. Primeiro, o fato de não termos grupos com intervenção isolada por D ou TF. Porém, além da recomendação ser que se faça a associação das duas terapêuticas, não foi objetivo do presente estudo avaliar o efeito da dieta ou exercício físico isolados em relação à gravidade da AOS e aos fatores da SMet. Mesmo porque já está descrito na literatura que a dieta isoladamente reduz a gravidade da AOS e os fatores de risco da SMet, assim como o treinamento físico^{103,104}. Segundo, nós não incluímos um grupo apenas com AOS, condição também já bastante estudada. De fato, o avanço do presente estudo foi a associação extremamente comum das duas condições, o que provavelmente ocorra não por acaso. No presente estudo, demonstramos o impacto da AOS em indivíduos com SMet não diabéticos e não hipertensos, com alterações que ainda não exigem o uso de drogas, e que podem se beneficiar com a mudança de estilo de vida, baseada na reeducação alimentar, perda de peso e prática regular do exercício físico. Terceiro, não usamos o método padrão ouro para medir a resistência à insulina, que é o clamp-euglicêmico hiperinsulinêmico. No entanto, o HOMA-IR e o OGTT têm se mostrado de baixo custo, menos invasivos e apresentam fortes resultados comparados ao método padrão ouro. Quarto, não foi avaliada a ANSM no mesmo dia dos outros procedimentos. Porém, em estudos anteriores a ANSM não diferiu entre o período da manhã e da tarde^{105,106}. Quinto, a intervenção por D+TF foi de 4 meses, e não podemos saber se os efeitos se potencializariam em um longo período de intervenção. Por fim, o grupo SMet+AOS não estava em tratamento com CPAP. O CPAP é o tratamento com padrão ouro para pacientes com AOS, pois elimina os episódios de hipóxia noturna intermitente e diminui a ANSM. No entanto, é um tratamento caro e nem sempre disponível no serviço público de saúde. Além disso, diversos pacientes não se adaptam ao CPAP.

Adicionalmente, é possível que a associação de D+TF com CPAP possam potencializar os efeitos benéficos obtidos pela D+TF no presente estudo.

Sugestões para trabalhos futuros

Como sugestões para trabalhos futuros, pretendemos investigar se a sobreposição da AOS na SMet prejudica o comportamento da PA no TECP e sua correlação com a ANSM e a sensibilidade barorreflexa. Adicionalmente, investigar o efeito da D+TF no comportamento da PA no TECP e sua correlação com a ANSM e a SBR.

CONCLUSÕES

O principal achado do presente estudo foi que, em pacientes com SMet, a presença da AOS exacerba o estado inflamatório, metabólico e o controle autonômico. A AOS é subdiagnosticada e é a provável causa do agravamento das alterações metabólicas, inflamatórias e autonômicas na SMet. Além disso, foi verificado que a AOS acentua a hiperleptinemia, potencializa a resistência/sensibilidade à insulina e aumenta as citocinas inflamatórias em pacientes com SMet.

A intervenção por D+TF é uma importante estratégia terapêutica não farmacológica, que contribui com a diminuição dos fatores de risco da SMet, com a redução da hiperatividade nervosa simpática e melhora do controle autonômico em repouso e durante o exercício, que são importantes marcadores de saúde cardiovascular. Nos pacientes com AOS, a intervenção por D+TF diminuiu os fatores de risco da SMet e a gravidade da AOS. Independente da AOS, a intervenção D+TF favorece a diminuição da SMet.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. Definition of Metabolic Syndrome: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004;109:433-438.
2. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies *JACC*. 2007;49:403-414.
3. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis*. 2017;14:E24.
4. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA*. 2015;313(19):1973-4.
5. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51(7):1143-52
6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
7. I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84 Suppl 1:1-28.
8. 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.

9. International Diabetes Federation. *The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME*. Available at: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>.
Acessado no dia 14 de November de 2018.
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiologic and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120 (16):1640-5.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
12. Genta-Pereira DC, Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Sleep disturbances and resistant hypertension: association or causality? *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16(8):459.
13. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(7):569-76.
14. Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, Longini M, Proietti F, Passali GC, Bellussi L. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015; 35(6):420-5.

15. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998; 53 Suppl 3:S25-8.
16. 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. *Int J Cardiol*. 2013; 169(3):207-14.
17. 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):1006-14.
18. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017; 34:70-81.
19. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010; 11(5):441-6.
20. Lorenzi-Filho G. Como deve ser tratado um paciente com obesidade mórbida e apnéia do sono? *Rer. Ass. Med. Brasil*. 2001; 47:169-177.
21. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr*. 2009; 4(2):89-95.
22. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Rondon MU, Bechara MG, Lorenzi-Filho G, Negrão CE. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome--implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2010; 33(9):1193-9.

23. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev.* 2018; 42:211-219.
24. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003; 107(12):1671-8.
25. AASM Task Force. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, Vol. 22, No. 5, 1999
26. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004; 25(9):735-41.
27. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995; 96(4):1897-904
28. Trombetta IC, Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Alves MJ, Rondon MU, Cepeda FX, Drager LF, Braga AM, Lorenzi-Filho G, Negrao CE. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep.* 2013; 36(1):41-9.
29. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation.* 2002; 106(20):2533-6.
30. Alvarez GE, Ballard TP, Beske SD, Davy KP. Subcutaneous obesity is not associated with sympathetic neural activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287(1):H414-8.
31. Tonacio AC, Trombetta IC, Rondon MU, Batalha LT, Kuniyoshi FH, Laterza MC, Suzuki PH, Gowdak MM, Barretto AC, Halpern A, Villares SM, Negrão CE. Effects of

- diet and exercise training on neurovascular control during mental stress in obese women. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39(1):53-62.
32. Toschi-Dias E, Trombetta IC, da Silva VJ, Maki-Nunes C, Alves MJ, Angelo LF, Cepeda FX, Martinez DG, Negrão CE, Rondon MU. Symptoms of anxiety and mood disturbance alter cardiac and peripheral autonomic control in patients with metabolic syndrome. *Eur J Appl Physiol.* 2013; 113(3):671-9.
 33. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2015; 2015:341583.
 34. Straznicky NE, Lambert GW, Masuo K, Dawood T, Eikelis N, Nestel PJ, McGrane MT, Mariani JA, Socratous F, Chopra R, Esler MD, Schlaich MP, Lambert EA. Blunted sympathetic neural response to oral glucose in obese subjects with the insulin-resistant metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(1):27-36.
 35. Straznicky NE, Lambert EA, Lambert GW, Masuo K, Esler MD, Nestel PJ. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11):5998-6005.
 36. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jéquier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest.* 1994; 93(6):2365-71.
 37. Lembo G, Napoli R, Capaldo B, Rendina V, Iaccarino G, Volpe M, Trimarco B, Saccà L. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest.* 1992; 90(1):24-9.
 38. Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol.* 2009; 106(5):1538-44.

39. Harlan SM, Morgan DA, Agassandian K, Guo DF, Cassell MD, Sigmund CD, Mark AL, Rahmouni K. Ablation of the leptin receptor in the hypothalamic arcuate nucleus abrogates leptin-induced sympathetic activation. *Circ Res.* 2011; 108(7):808-12.
40. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension.* 1997; 30:619-23.
41. Haynes WG¹, Morgan DA, Walsh SA, Sivitz WI, Mark AL. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998; 25(1):65-9.
42. 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.
43. Winnicki M¹, Phillips BG, Accurso V, van De Borne P, Shamsuzzaman A, Patil K, Narkiewicz K, Somers VK. Independent association between plasma leptin levels and heart rate in heart transplant recipients. *Circulation.* 2001; 104(4):384-6.
44. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, Muellner C, Speiser W, Wagner O. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res.* 2002; 90(6):711-8.
45. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, d'Amati G, Trimarco B. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes.* 2000; 49(2):293-7.
46. Bates SH, Myers MG Jr. The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14(10):447-52.

47. Cohen P, Zhao C, Cai X, Montez JM, Rohani SC, Feinstein P, Mombaerts P, Friedman JM. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest.* 2001; 108(8):1113-21.
48. Bates SH, Myers MG. The role of leptin-->STAT3 signaling in neuroendocrine function: an integrative perspective. *J Mol Med (Berl)*2004; 82(1):12-20.
49. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, Tsuji T, Hayase M, Ebihara K, Masuzaki H, Hosoda K, Yoshimasa Y, Nakao K. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. *Diabetes.* 1999; 48(9):1787-93.
50. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2001; 14:103S-115S.
51. Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2010; 126(2):159-72.
52. Chandalia M, Abate N. Metabolic complications of obesity: inflated or inflamed? *J Diabetes Complications.*2007; 21(2):128-36.
53. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116(7):1793-801.
54. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2000; 102(1):42-7.
55. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, Folsom AR, Heiss G; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Low-grade

- systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2003; 52(7):1799-805.
56. Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. *Eur Heart J*. 1999; 20(13):954-9.
 57. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003; 42(6):1067-74.
 58. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Mineo C, Lonati L, Facchetti R, Mancia G. Reinforcement of the adrenergic overdrive in the metabolic syndrome complicated by obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2010; 28(6):1313-20.
 59. Cepeda FX, Toschi-Dias E, Maki-Nunes C, Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Martinez DG, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Negrao CE, Trombetta IC. Obstructive Sleep Apnea Impairs Postexercise Sympathovagal Balance in Patients with Metabolic Syndrome. *Sleep*. 2015; 38(7):1059-66.
 60. Curioni CC, Lourenço PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29(10):1168-74.
 61. Abbenhardt C, McTiernan A, Alfano CM, Wener MH, Campbell KL, Duggan C, Foster-Schubert KE, Kong A, Toriola AT, Potter JD, Mason C, Xiao L, Blackburn GL, Bain C, Ulrich CM. Effects of individual and combined dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal women on adiponectin and leptin levels. *J Intern Med*. 2013; 274(2):163-75.
 62. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Kuniyoshi FH, Gowdak MM, Barretto AC, Halpern A, Villares SM, Negão CE. Weight loss improves neurovascular

- and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285(3):H974-82.
63. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrão CE, Rondon MU. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007; 49(6):1298-306.
 64. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165(20):2408-13.
 65. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000; 284(23):3015-21.
 66. O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS. Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving beta-blockers. *Circulation*. 2005; 111(18):2313-8.
 67. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991; 83(3):778-86.
 68. Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, Rondon MU, Alves MJ, Fraga RF, Braga AM, Aguilar AM, Amaro AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Negrão CE, Trombetta IC. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity*. 2015; 23(8):1582-90.
 69. Malachias MVB, Póvoa RMS, Nogueira AR, Souza D, Costa LS, Magalhães ME. 7^a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 3 - Avaliação Clínica e Complementar. *Arq. Bras. Cardiol*. 2016, 107(3 Supl 3):14-17.

70. Santos RD, Pereira A, Duncan BB, Polanczyk CA, Moriguchi EH, Rosito GBA, Bodanese LC, Clausell NO. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2001; Vol. 77, supl. 3.
71. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care*. 1994; 17(2):152-4.
72. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412-9.
73. Hrebíček J, Janout V, Malincikova J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(1):144-7.
74. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Douglas Bradley T. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:1490-8.
75. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages in human subjects. National Institute of Health U.S. Government Printing Office, Washington, DC. Publication N°. 204, 1996.
76. Wallin BG. Assessment of sympathetic mechanisms from recordings of postganglionic efferent nerve traffic. In: Hainsworth E, Mark AL. Cardiovascular reflex control in health and disease. *Saunders*, p.137-64, 1993.
77. Negrão CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, Forjaz CL, Barretto AC, Halpern A, Villares SM. Muscle metaboreflex control is diminished

- in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 281(2):H469-75.
78. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986; 59(2):178-93.
79. Misquita NA, Davis DC, Dobrovolny CL, Ryan AS, Dennis KE, Nicklas BJ. Applicability of maximal oxygen consumption criteria in obese, postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(9):879-85.
80. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999; 341(18):1351-7.
81. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005; 352(19):1951-8.
82. Skinner JS, McLellan TM. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport*. 1980; 51(1):234-48.
83. DeHoog S. Avaliação do estado nutricional. In: Mahan, L.K; Escott-Stump, S. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 9 ed: São Paulo: Roca, Cap 17, p. 371-395,1998.
84. WHO Expert Committee on Physical Status. (Technical Report Series, n 854). The use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. Geneva: WHO, 1995.

85. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 368pp, 2000.
86. Taylor KS, Murai H, Millar PJ, Haruki N, Kimmerly DS, Morris BL, Tomlinson G, Bradley TD, Floras JS. Arousal From Sleep and Sympathetic Excitation During Wakefulness. *Hypertension*. 2016; 68(6):1467-1474
87. Zhao Y, Yu BY, Liu Y, Liu Y. Meta-Analysis of the Effect of Obstructive Sleep Apnea on Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2017; 120(6):1026-1030.
88. Cassaglia PA, Shi Z, Brooks VL. Insulin increases sympathetic nerve activity in part by suppression of tonic inhibitory neuropeptide Y inputs into the paraventricular nucleus in female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016; 311(1):R97-R103.
89. Mesarwi O, Polak J, Jun J, Polotsky VY. Sleep disorders and the development of insulin resistance and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013; 42(3):617-34.
90. Rodrigues S, Cepeda FX, Toschi-Dias E, Dutra-Marques ACB, Carvalho JC, Costa-Hong V, Alves MJNN, Rondon MUPB, Bortolotto LA, Trombetta IC. The role of increased glucose on neurovascular dysfunction in patients with the metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; 19(9):840-847.
91. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004; 27(8):1507-11.
92. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçüker F, Ayyıldız SN, Çankaya S. Evaluation of the association of sleep apnea-related systemic inflammation with CRP, ESR, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Med Sci Monit*. 2015; 21:477-81.

93. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(3):1151-8.
94. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev.* 2018; 42:211-219.
95. Straznicky NE, Grima MT, Sari CI, Eikelis N, Nestel PJ, Dixon JB, Lambert GW, Schlaich MP, Phillips SE, Lambert EA. Neck Circumference Is Associated with Muscle Sympathetic Nerve Activity in Overweight and Obese Men but Not Women. *Front Physiol.* 2017; 8:203.
96. Braun B. Effects of high altitude on substrate use and metabolic economy: cause and effect? *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40(8):1495-500.
97. Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB, et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:1673–1689.
98. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009; 135:302–7
99. Toschi-Dias E, Trombetta IC, Silva VJD, Maki-Nunes C, Cepeda FX, Alves MJNN, Carvalho GL, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Negrão CE, Rondon MUPB. Diet associated with exercise improves baroreflex control of sympathetic nerve activity in metabolic syndrome and sleep apnea patients. *Sleep Breath.* 2018 Jun 11.

100. 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; 14;346(11):793-801.
101. Van Baak MA. Meal-induced activation of the sympathetic nervous system and its cardiovascular and thermogenic effects in man. *Physiol Behav* 2008; 94:178 –186.
102. Shimobayashi M, Peterli R, Hall MN. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2018; 128(4):1538-1550.
103. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009; 5:263–276.
104. Straznicky NE, Lambert EA, Nestel PJ, McGrane MT, Dawood T, Schlaich MP, Masuo K, Eikelis N, de Courten B, Mariani JA, Esler MD, Socratous F, Chopra R, Sari CI, Paul E, Lambert GW. Sympathetic neural adaptation to hypocaloric diet with or without exercise training in obese metabolic syndrome subjects. *Diabetes.* 2010; 59 (1):71-9.
105. Middlekauff HR, Sontz EM. Morning sympathetic nerve activity is not increased in humans. Implications for mechanisms underlying the circadian pattern of cardiac risk. *Circulation.* 1995; 91(10):2549-55.
106. Hissen SL, Macefield VG, Brown R, Witter T, Taylor CE. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity at rest does not differ between morning and afternoon. *Front Neurosci.* 2015, 2;9:312.

ANEXO A

Parecer da comissão científica.

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

2728/05/148

À

Comissão Científica do InCor

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU** na sessão de 05.11.14 a execução do subprojeto intitulado "**Marcadores metabólicos/inflamatórios e balanço simpato-vagal em pacientes com síndrome metabólica e apnéia obstrutiva do sono: efeito da dieta hipocalórica e treinamento físico**", como tese de doutorado de Felipe Xerez C. Fonseca, tendo como orientadora a Profa. Dra. Ivani Credidio Trombetta.

O referido projeto faz parte do **Protocolo de Pesquisa n° 1222/05**, intitulado "**Dieta hipocalórica e treinamento físico em pacientes com síndrome metabólica e apnéia do sono**", aprovado por esta CAPPesq em 26.01.06.

Pesquisador responsável: Ivani Credidio Trombetta

CAPPesq, 05 de Novembro de 2014

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

10/11/14
fabiane

alfredomansur

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO B

1- Artigo submetido com os dados da tese.

Obstructive sleep apnea as a trigger of glucose metabolism disorders in recent diagnosed metabolic syndrome patients

Journal:	<i>Sleep</i>
Manuscript ID	SLEEP-2018-0721
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	02-Nov-2018
Complete List of Authors:	<p>Cepeda, Felipe; Heart Institute (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo , Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology Unit.</p> <p>Rodrigues, Sara; Heart Institute (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology Unit.</p> <p>Toschi-Dias, Edgar; Heart Institute (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology Unit.</p> <p>Dutra-Marques, Akothirene; Heart Institute (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology Unit.</p> <p>Rondon, Maria Urbana; School of Physical Education and Sport, University of São Paulo</p> <p>Alves, Maria Janieire; Heart Institute (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo , Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology Unit.</p> <p>Trombetta, Ivani; Universidade Nove de Julho, Graduate Program in Medicine</p>
Section:	Sleep Disordered Breathing
Keywords Pick List:	Autonomic Nervous System, Biomarkers, Cardiovascular Medicine, Obesity, OSA
Other Keywords:	insulin resistance

2- Artigo submetido com os dados da tese.

PLOS ONE

Berlin Questionnaire as a useful tool to identify the risk of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome patients: a cross sectional study

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PONE-D-18-31436
Article Type:	Research Article
Full Title:	Berlin Questionnaire as a useful tool to identify the risk of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome patients: a cross sectional study
Short Title:	Berlin Questionnaire to identify OSA and MetS
Corresponding Author:	Ivani Trombetta BRAZIL
Keywords:	obesity; sleep disordered breathing; polysomnography; OSA; screening test
Abstract:	<p>Background. Obstructive sleep apnea (OSA) is a risk factor frequently present in patients with metabolic syndrome (MetS). Besides the MetS, moderate and severe OSA has been often associated with cardiovascular diseases, increasing the risk of cardiovascular events by 80%. The gold standard diagnostic method for OSA is overnight polysomnography (PSG), which in general is not affordable for the overall population. The aim of the present study was to evaluate whether the Berlin Questionnaire (BQ) is an effective tool for assessing the risk of OSA in patients with MetS. Methods. 97 patients, previously untreated and newly diagnosed with MetS (ATP-III) underwent a PSG. OSA was characterized by the apnea-hypopnea index (AHI). BQ was administered before PSG and we evaluated sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy. Results. Of the 97 patients with MetS, 81 patients had OSA, with 47 (48.5%) presenting moderate and severe OSA. For all MetS with OSA (AHI$\geq$5 events/hour), the BQ showed good sensitivity (0.65) and fair specificity (0.38) with a positive predictive value of 0.84, a negative predictive value of 0.18 and an 84% accuracy. Similarly, for moderate-to-severe OSA (AHI$\geq$15 events/hour) we found good sensitivity (0.73) and fair specificity (0.40). Interestingly, for severe OSA (AHI$\geq$30 events/hour), there was a very good sensitivity (0.91) and moderate specificity (0.42). Conclusion. The BQ is a reliable tool for screening the risk of OSA in MS patients in general, and it is particularly effective in predicting severe OSA.</p>
Order of Authors:	Felipe X Cepeda, MSc Leslie Virmondes Sara Rodrigues Akothirene CB Dutra-Marques Edgar Toschi-Dias Fernanda C Ferreira-Camargo Maria Fernanda Hussid Maria Urbana PB Rondon Maria Janieire NN Alves Ivani C Trombetta

ANEXO C

1. Artigo submetido durante o período de doutoramento.

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 213 (2018) 1–7

Contents lists available at ScienceDirect

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autneu Inconsistent relation of nonlinear heart rate variability indices to increasing vagal tone in healthy humans[☆] Felipe X. Cepeda^{a,b}, Matthew Lapointe^b, Can Ozan Tan^{b,c}, J. Andrew Taylor^{b,c,*}^a Heart Institute (InCor-HCFMUSP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil^b Cardiovascular Research Laboratory, Spaulding Rehabilitation Hospital, Cambridge, MA, United States^c Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

ARTICLE INFO

Keywords:

Autonomic control
Heart rate variability
Atropine
Vagal outflow
RR interval

ABSTRACT

Background: Prior work has found that linear heart rate variability (HRV) indices do not accurately reflect cardiac vagal control, and nonlinear indices of HRV have been proposed as alternative tools that may better capture cardiac vagal effects. We used progressive low dose atropine to induce changes in cardiac vagal tone to test the hypotheses that nonlinear HRV indices accurately reflect cardiac vagal control, and that their changes in response to low dose atropine correlate with those in RR interval.

Methods: Changes in RR interval and HRV indices during intravenous injections of saline (control) and 6 cumulative doses of atropine (from 1.4 to 7.2 µg/kg) during controlled breathing at 15 breaths per minute were assessed in 14 young healthy individuals.

Results: As expected, low dose atropine increased average RR interval (vagotonic effect). There was no strong association between vagotonic changes in RR interval and the majority of nonlinear HRV indices, either within or among subjects.

Conclusions: These data suggest an inconsistent relationship between responses of nonlinear HRV indices and RR interval to changes in cardiac vagal tone. Therefore, nonlinear HRV indices may not be reliable indices of cardiac vagal control in healthy humans.

1. Introduction

It is generally accepted that cardiac vagal modulation is among the primary mediators of fluctuations across heart beats (Task Force, 1996). Thus, heart rate variability (HRV) has been proposed to assess the autonomic influence on cardiac sinus rhythm (Task Force, 1996), and has been explored as a predictor of outcomes in cardiovascular diseases (Kleiger et al., 1987). However, in the last two decades, it has become evident that the magnitude of variability, assessed via traditional methods, may not directly relate to cardiac vagal modulation. For example, while respiratory sinus arrhythmia (RSA) seems to represent cardiac vagal control to some degree, sympathetic outflow may also affect the magnitude of RSA (Taylor et al., 2001). Similarly, time domain estimates of global variability do not always track vagal tone (Picard et al., 2009). As a result, there have been attempts to employ

alternative analyses to extract information from HRV that may more explicitly assess cardiac vagal modulation.

Among these alternative analyses are nonlinear approaches to describe patterns in HRV. For example, the Poincaré plot, a geometric plot of the current versus successive RR intervals (RRi), has been suggested to encompass a short-term correlation that reflects vagal modulation (Kamen et al., 1996). This has been extended to symbolic analysis of heart rate, which transforms a time series of R-R intervals (RRi) into discrete 3-beat patterns based on current and preceding beats (Guzzetti et al., 2005; Porto et al., 2016). It has been posited that sets of three beats demonstrating a pattern of two unequal changes represents vagal modulation. Somewhat similarly, deceleration capacity derives from a single increase in RRi from one beat to the next in a phase rectified, signal averaged time-series. This rapid 'deceleration' has been suggested to reflect vagal modulation (Bauer et al., 2006). An alternative

Abbreviations: HRV, Heart rate variability; RSA, respiratory sinus arrhythmia; HR, Heart rate; RRi, RR intervals; SDNN, the standard deviation of all RRi; RMSSD, square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal-to-normal intervals; SD1, the perpendicular dispersion to the line of identity; SD2, the length of the plot along the line of identity; 0V%, patterns with no variation; 1V%, patterns with one variation; 2LV%, patterns with two like variations; 2UV%, pattern with two unlike variations; DC, Deceleration capacity; AC, Acceleration capacity; PIP, The percentage of inflection points; IALS, The inverse of the average length; PSS, The percentage of short segments; PAS, The percentage of RRI in alternation segments

[☆] Institution where the work was performed: This work was performed in Cardiovascular Research Laboratory at Spaulding Rehabilitation Hospital.

* Corresponding author at: Spaulding Rehabilitation Hospital, Cardiovascular Research Laboratory, 1575 Cambridge St, Cambridge, MA 02138, United States.

E-mail address: jandrew.taylor@hms.harvard.edu (J. Andrew Taylor).

<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.04.007>

Received 4 January 2018; Received in revised form 5 April 2018; Accepted 30 April 2018
1566-0702/ © 2018 Published by Elsevier B.V.

2 Artigo submetido durante o período de doutoramento.

Sleep and Breathing
<https://doi.org/10.1007/s11325-018-1675-x>

SLEEP BREATHING PHYSIOLOGY AND DISORDERS • ORIGINAL ARTICLE

Diet associated with exercise improves baroreflex control of sympathetic nerve activity in metabolic syndrome and sleep apnea patients

Edgar Toschi-Dias¹ • Ivani C. Trombetta² • Valdo J. D. Silva³ • Cristiane Maki-Nunes¹ • Felipe X. Cepeda¹ • Maria Janieire N. N. Alves¹ • Glaucel L. Carvalho¹ • Luciano F. Drager¹ • Geraldo Lorenzi-Filho¹ • Carlos E. Negrão^{1,4} • Maria Urbana P. B. Rondon⁴

Received: 22 December 2017 / Revised: 23 May 2018 / Accepted: 29 May 2018
 © Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose We tested the hypothesis that (i) diet associated with exercise would improve arterial baroreflex (ABR) control in metabolic syndrome (MetS) patients with and without obstructive sleep apnea (OSA) and (ii) the effects of this intervention would be more pronounced in patients with OSA.

Methods Forty-six MetS patients without (noOSA) and with OSA (apnea-hypopnea index, AHI > 15 events/h) were allocated to no treatment (control, C) or hypocaloric diet (~ 500 kcal/day) associated with exercise (40 min, bicycle exercise, 3 times/week) for 4 months (treatment, T), resulting in four groups: noOSA-C ($n = 10$), OSA-C ($n = 12$), noOSA-T ($n = 13$), and OSA-T ($n = 11$). Muscle sympathetic nerve activity (MSNA), beat-to-beat BP, and spontaneous arterial baroreflex function of MSNA (ABR_{MSNA}, gain and time delay) were assessed at study entry and end.

Results No significant changes occurred in C groups. In contrast, treatment in both patients with and without OSA led to a significant decrease in weight ($P < 0.05$) and the number of MetS factors ($P = 0.03$). AHI declined only in the OSA-T group (31 ± 5 to 17 ± 4 events/h, $P < 0.05$). Systolic BP decreased in both treatment groups, and diastolic BP decreased significantly only in the noOSA-T group. Treatment decreased MSNA in both groups. Compared with baseline, ABR_{MSNA} gain increased in both OSA-T (13 ± 1 vs. 24 ± 2 a.u./mmHg, $P = 0.01$) and noOSA-T (27 ± 3 vs. 37 ± 3 a.u./mmHg, $P = 0.03$) groups. The time delay of ABR_{MSNA} was reduced only in the OSA-T group (4.1 ± 0.2 s vs. 2.8 ± 0.3 s, $P = 0.04$).

Conclusions Diet associated with exercise improves baroreflex control of sympathetic nerve activity and MetS components in patients with MetS regardless of OSA.

Keywords Metabolic syndrome · Obstructive sleep apnea · Sympathetic nervous system · Baroreflex control · Exercise · Diet

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is characterized by a cluster of cardiovascular risk factors, including central obesity, glucose intolerance, dyslipidemia, and elevated blood pressure (BP) levels [1]. Several lines of evidence support the concept that MetS is associated with sympathetic hyperactivation [2–4]. In addition, recent findings suggest that the sympatho-excitation in MetS is related to alterations in arterial baroreflex (ABR) control [3, 5].

Because obesity is a risk factor for obstructive sleep apnea (OSA), MetS and OSA frequently coexist in clinical practice [6]. In fact, observational studies show that approximately 60% of patients with MetS suffer from OSA [6], which is

✉ Edgar Toschi-Dias
 edgardias@usp.br

¹ Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, Brazil

² Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brazil

³ Biological Sciences Institute, Triângulo Mineiro Federal University, Uberaba, MG, Brazil

⁴ School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

3- Artigo submetido durante o período de doutoramento.

Lopes-Vicente et al. *Diabetol Metab Syndr* (2017) 9:87
DOI 10.1186/s13098-017-0286-1

Diabetology &
Metabolic Syndrome

RESEARCH

Open Access

Arterial stiffness and its association with clustering of metabolic syndrome risk factors

Wanda R. P. Lopes-Vicente¹, Sara Rodrigues², Felipe X. Cepeda², Camila Paixão Jordão², Valéria Costa-Hong², Akothirene C. B. Dutra-Marques², Jefferson C. Carvalho², Maria Janieire N. N. Alves², Luiz A. Bortolotto² and Ivani C. Trombetta^{1*}

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MetS) is associated with structural and functional vascular abnormalities, which may lead to increased arterial stiffness, more frequent cardiovascular events and higher mortality. However, the role played by clustering of risk factors and the combining pattern of MetS risk factors and their association with the arterial stiffness have yet to be fully understood. Age, hypertension and diabetes mellitus seem to be strongly associated with increased pulse wave velocity (PWV). This study aimed at determining the clustering and combining pattern of MetS risk factors and their association with the arterial stiffness in non-diabetic and non-hypertensive patients.

Methods: Recently diagnosed and untreated patients with MetS ($n = 64$, 49 ± 8 year, 32 ± 4 kg/m²) were selected, according to ATP III criteria and compared to a control group (Control, $n = 17$, 49 ± 6 year, 27 ± 2 kg/m²). Arterial stiffness was evaluated by PWV in the carotid-femoral segment. Patients were categorized and analyzed according MetS risk factors clustering (3, 4 and 5 factors) and its combinations.

Results: Patients with MetS had increased PWV when compared to Control (7.8 ± 1.1 vs. 7.0 ± 0.5 m/s, $p < 0.001$). In multivariate analysis, the variables that remained as predictors of PWV were age ($\beta = 0.450$, $p < 0.001$), systolic blood pressure ($\beta = 0.211$, $p = 0.023$) and triglycerides ($\beta = 0.212$, $p = 0.037$). The increased number of risk factors reflected in a progressive increase in PWV. When adjusted to systolic blood pressure, PWV was greater in the group with 5 risk factors when compared to the group with 3 risk factors and Control (8.5 ± 0.4 vs. 7.5 ± 0.2 , $p = 0.011$ and 7.2 ± 0.3 m/s, $p = 0.012$). Similarly, the 4 risk factors group had higher PWV than the Control (7.9 ± 0.2 vs. 7.2 ± 0.3 , $p = 0.047$).

Conclusions: The number of risk factors seems to increase arterial stiffness. Notably, besides age and increased systolic blood pressure, alterations in the triglycerides worsened the stiffness of large vessels, emphasizing the importance in addressing this risk factor in MetS patients.

Keywords: Metabolic syndrome, Clustering, Pulse wave velocity, Arterial stiffness

Background

Metabolic syndrome (MetS) is characterized by a clustering of abnormalities such as central obesity, insulin resistance, dyslipidemia and arterial hypertension [1, 2].

Since it has been strongly associated with increased risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and increased mortality, MetS is now recognized as a major public health issue [3–5].

Although each risk factor alone carries its own impact on health, risk factors are often found clustered in individuals [6, 7]. MetS can be defined by the presence of three to five metabolic components, allowing various possibilities of combinations that share some basic

*Correspondence: ivani.trombetta@gmail.com

¹ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Programa de Pós Graduação em Medicina, Rua Vergueiro 235/249, São Paulo CEP 01504-001, Brazil
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2017. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

4- Artigo submetido durante o período de doutoramento.

Perez et al. *Diabetol Metab Syndr* (2017) 9:72
DOI 10.1186/s13098-017-0269-2

Diabetology &
Metabolic Syndrome

RESEARCH

Open Access

Prevalence and severity of syndrome Z in women with metabolic syndrome on waiting list for bariatric surgery: a cross-sectional study

Eduardo Araujo Perez^{1,2}, Luis Vicente Franco Oliveira^{3,4*}, Wilson Rodrigues Freitas Jr.¹, Carlos Alberto Malheiros¹, Elias Jirjoss Ilias¹, Anderson Soares Silva², Jessica Julioti Urbano², Patricia Clemente Oliveira², Felipe X. Cepeda⁵, Luciana M. M. Sampaio², Ivani C. Trombetta⁶, Humberto Delle⁶, Daniel Gianella Neto^{6A}, Sergio Roberto Nacif⁷ and Roberto Stirbulov¹

Abstract

Background: In recent years, obesity has become one of the most important public health problems in the world, with a growing prevalence in both developed and developing countries. Recent studies show that sleep disturbances, especially obstructive sleep apnoea (OSA) may be a manifestation of metabolic syndrome (MetS). Although the association of OSA with the MetS is largely attributed to obesity, the exact pathophysiological mechanisms and their individual characteristics still need to be identified. This study investigated the prevalence and severity of syndrome Z in obese women with MetS on waiting list for bariatric surgery.

Methods: In this double-center cross-sectional study, female patients aged ≥ 18 years, stage III severe obesity with MetS, on waiting list for bariatric surgery were recruited. The diagnosis for MetS was made according to the criteria of the national cholesterol education program, adult treatment panel III. Clinical, anthropometric, demographic, biochemistry, and sleep measurements were collected. Correlations between continuous variables with sleep parameters were performed using the Pearson correlation test or Spearman correlation test.

Results: The mean age of 83 patients was 44.8 ± 11.2 years and mean BMI was 42.6 ± 8.1 kg/m². There was a significant correlation between OSA and metabolic score ($r = 0.336$; $P = 0.002$), neck circumference ($r = 0.218$; $P = 0.048$), basal systolic blood pressure ($r = 0.280$; $P = 0.01$), total cholesterol ($r = 0.277$; $P = 0.011$) and abdomen circumference ($r = 0.284$; $P = 0.009$). The mean values of excessive daytime sleepiness were 10.5 ± 7 demonstrating a value considered normal for its presence. However, a high risk for OSA was observed in practically the entire population. It was observed that the prevalence of Syndrome Z (75.9%) increased significantly according to apnoea hypopnoea index (AHI) (P for trend < 0.0000). A prevalence of 27.71% for mild OSA, 20.48% for moderate OSA, and 27.71% for severe OSA was observed. An association of AHI severity with all components of MetS was also observed.

Conclusions: We can conclude that syndrome Z presents a high prevalence in a female population with MetS and a considerable severity according to the presence of OSA. Therefore, patients with MetS should be investigated for the presence of sleep disorders.

Trial registration The study has been registered on ClinicalTrials.gov NCT02409160 and followed the standards of The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies

*Correspondence: oliveira.lvf@pq.cnpq.br

^ADeceased

⁴Rua Itapicuru 380, Apto 111, Perdizes, Sao Paulo, SP CEP 05006-000, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2017. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

5- Artigo submetido durante o período de doutoramento.

Received: 14 March 2017 | Revised: 13 May 2017 | Accepted: 21 May 2017
DOI: 10.1111/jch.13060

ORIGINAL PAPER

WILEY

The role of increased glucose on neurovascular dysfunction in patients with the metabolic syndrome

Sara Rodrigues MSc¹ | Felipe X. Cepeda MSc¹ | Edgar Toschi-Dias PhD¹ |
Akothirene C. B. Dutra-Marques MSc¹ | Jefferson C. Carvalho MSc¹ | Valéria Costa-Hong
PhD¹ | Maria Janieire N. N. Alves MD, PhD¹ | Maria Urbana P. B. Rondon PhD² |
Luiz A. Bortolotto MD, PhD¹ | Ivani C. Trombetta PhD³

¹Heart Institute (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

²School of Physical Education and Sports, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

³Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brazil

Correspondence

Ivani C. Trombetta, PhD, Graduate Program in Medicine, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brazil.
Email: ivani.trombetta@gmail.com

Funding information

This research has been funded with grants from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP# 2011/17533-6), S.R., F.X.C., and E.T.-D. were supported by FAPESP (#2013/15323-0, #2015/03274-0, and #2013/07651-7, respectively). A.C.B.D.-M. and J.C.C. were supported by Coordenação de Aconselhamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). M.U.P.B.R. was supported by CNPq (#309821/2014-2)

Metabolic syndrome (MetS) causes autonomic alteration and vascular dysfunction. The authors investigated whether impaired fasting glucose (IFG) is the main cause of vascular dysfunction via elevated sympathetic tone in nondiabetic patients with MetS. Pulse wave velocity, muscle sympathetic nerve activity (MSNA), and forearm vascular resistance was measured in patients with MetS divided according to fasting glucose levels: (1) MetS+IFG (blood glucose ≥ 100 mg/dL) and (2) MetS-IFG (<100 mg/dL) compared with healthy controls. Patients with MetS+IFG had higher pulse wave velocity than patients with MetS-IFG and controls (median 8.0 [interquartile range, 7.2–8.6], 7.3 [interquartile range, 6.9–7.9], and 6.9 [interquartile range, 6.6–7.2] m/s, $P=.001$). Patients with MetS+IFG had higher MSNA than patients with MetS-IFG and controls, and patients with MetS-IFG had higher MSNA than controls (31 ± 1 , 26 ± 1 , and 19 ± 1 bursts per minute; $P<.001$). Patients with MetS+IFG were similar to patients with MetS-IFG but had higher forearm vascular resistance than controls ($P=.008$). IFG was the only predictor variable of MSNA. MSNA was associated with pulse wave velocity ($R=.39$, $P=.002$) and forearm vascular resistance ($R=.30$, $P=.034$). In patients with MetS, increased plasma glucose levels leads to an adrenergic burden that can explain vascular dysfunction.

1 | INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of cardiovascular risk factors¹ and is associated with autonomic and vascular changes that lead to cardiovascular events and death.² However, among the risk factors included, a broad range of the severity in its risk factors, including from a small alteration to a chronic stage in a diagnosed disease (ie, diabetes mellitus and hypertension), can amplify the pathophysiological injury of this syndrome. Moreover, the association of several risk factors creates a cycle where MetS is both a cause and consequence of autonomic and vascular injury.

The physiologic balance between sympathetic vasoconstrictor and endothelium-derived vasodilator tone³ is altered in patients with MetS. This imbalance toward the vasoconstrictor stimulus results in

worsening glucose uptake and increased cardiac overload, particularly aggravating diabetes mellitus and hypertension.

In addition to the included risk factors that characterize MetS, patients often present with obstructive sleep apnea (OSA).^{4,5} Recently, we found that patients with MetS and OSA have increased sympathetic peripheral and central chemoreflex responses.^{4,5} Thus, OSA is a potential disease that is involved in vascular alterations in patients with MetS.

Regardless of OSA, the overlapping of risk factors in MetS is associated with peripheral vascular resistance⁶ and increased arterial stiffness, measured by pulse wave velocity (PWV).⁷ Even in patients without MetS, the overlap of hypertension and type 2 diabetes mellitus elevates PWV.^{8,9}

6- Artigo submetido durante o período de doutoramento.

The Role of Acute Intermittent Hypoxia in Neutrophil-Generated Superoxide, Sympathovagal Balance, and Vascular Function in Healthy Subjects

Germana P. L. Almeida^{1,2}, Ivani C. Trombetta³, Felipe X. Cepeda¹, Elaine Hatanaka⁴, Rui Curi⁵, Cristiano Mostarda⁶, Maria C. Irigoyen¹, José A. S. Barreto-Filho⁷, Eduardo M. Krieger¹ and Fernanda M. Consolim-Colombo^{1,3*}

¹ Heart Institute do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ² Departamento de Medicina Clínica, Federal University of Ceará, Ceará, Brazil, ³ Graduate Program in Medicine, Uninove, Universidade Nove de Julho, São Paulo, Brazil, ⁴ Instituto de Ciências da Atividade Física e Esportes, Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, Brazil, ⁵ Department of Physiology and Biophysics, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil, ⁶ Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança, Federal University of Maranhão, Maranhão, Brazil, ⁷ Division of Cardiology, Federal University of Sergipe, Sergipe, Brazil

OPEN ACCESS

Edited by:

Tadej Debevec,
Jožef Stefan Institute, Slovenia

Reviewed by:

Mark Christopher Fogarty,
University of Hull, UK
Nikos Vassileios Margaritis,
Aristotle University of Thessaloniki,
Greece

*Correspondence:

Fernanda M. Consolim-Colombo
hipfermenda@incor.usp.br

Specialty section:

This article was submitted to
Exercise Physiology,
a section of the journal
Frontiers in Physiology

Received: 11 November 2016

Accepted: 04 January 2017

Published: 23 January 2017

Citation:

Almeida GPL, Trombetta IC, Cepeda FX, Hatanaka E, Curi R, Mostarda C, Irigoyen MC, Barreto-Filho JAS, Krieger EM and Consolim-Colombo FM (2017) The Role of Acute Intermittent Hypoxia in Neutrophil-Generated Superoxide, Sympathovagal Balance, and Vascular Function in Healthy Subjects. *Front. Physiol.* 8:4. doi: 10.3389/fphys.2017.00004

Introduction: Recurrent hypoxia (HPX), a hallmark of the obstructive sleep apnea (OSA), impairs autonomic balance, and increases arterial blood pressure (BP). Oxidative stress is one of the mechanisms involved in these alterations. The cumulative effect of acute intermittent HPX and the chronicity may determine whether the response crosses the threshold from having protective value to pathology. However, the impact of acute intermittent HPX–re-oxygenation on markers of oxidative stress in healthy individuals remains to be fully understood.

Objective: To analyze the effects of the acute intermittent HPX on the generation of neutrophil-derived superoxide, sympathovagal balance, and vascular function in healthy subjects.

Methods: We applied six cycles of intermittent HPX (10% O₂ and 90% N₂) for 5 min followed by 2 min of room-air in 15 healthy volunteers (34 ± 2 years; 22.3 ± 0.46 kg/m²), without OSA (polysomnography), during wakefulness. During the experimental protocol, we recorded O₂ saturation, end-tidal CO₂, heart rate (HR), systolic and diastolic BP, cardiac output (CO) and peripheral resistance (PR). Cardiac sympathovagal balance was determined by HR variability analysis (low frequency and high frequency bands, LF/HF). Superoxide generation in polymorphonuclear neutrophil cells were established using relative luminescence units (PMNs RLU) at baseline (pre-HPX) and immediately after hypoxia induction (post-HPX6).

Results: The studied subjects had normal levels of BP, plasma glucose, lipid profile, and inflammatory marker (C-reactive protein). Acute intermittent HPX increased HR, systolic BP, CO, and decreased PR. Additionally, acute intermittent HPX increased PMNs RLU, measured post-HPX6 (470 ± 50 vs. 741 ± 135, *P* < 0.05). We found a similar increase in LF/HF post-HPX6 (0.91 ± 0.11 vs. 2.85 ± 0.40, *P* < 0.05). PR was diminished from

7- Artigo submetido durante o período de doutoramento.

Original Article
OBESITY BIOLOGY AND INTEGRATED PHYSIOLOGY

Obesity

Diet and Exercise Improve Chemoreflex Sensitivity in Patients with Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea

Cristiane Maki-Nunes¹, Edgar Toschi-Dias¹, Felipe X. Cepeda¹, Maria Urbana P.B. Rondon^{1,2}, Maria-Janieire N. N. Alves¹, Raffael F. Fraga¹, Ana Maria F. W. Braga¹, Adriana M. Aguiar¹, Aline C. Amaro³, Luciano F. Drager⁴, Geraldo Lorenzi-Filho⁵, Carlos E. Negrão^{1,2}, and Ivani C. Trombetta^{1,5}

Objective: Chemoreflex hypersensitivity was caused by obstructive sleep apnea (OSA) in patients with metabolic syndrome (MetS). This study tested the hypothesis that hypocaloric diet and exercise training (D+ET) would improve peripheral and central chemoreflex sensitivity in patients with MetS and OSA.

Methods: Patients were assigned to: (1) D+ET ($n = 16$) and (2) no intervention control (C, $n = 8$). Minute ventilation (VE, pre-calibrated pneumotachograph) and muscle sympathetic nerve activity (MSNA, micro-neurography) were evaluated during peripheral chemoreflex sensitivity by inhalation of 10% O₂ and 90% N₂ with CO₂ titrated and central chemoreflex by 7% CO₂ and 93% O₂ for 3 min at study entry and after 4 months.

Results: Peak VO₂ was increased by D+ET; body weight, waist circumference, glucose levels, systolic/diastolic blood pressure, and apnea-hypopnea index (AHI) (34 ± 5.1 vs. 18 ± 3.2 events/h, $P = 0.04$) were reduced by D+ET. MSNA was reduced by D+ET at rest and in response to hypoxia (8.6 ± 1.2 vs. 5.4 ± 0.6 bursts/min, $P = 0.02$), and VE in response to hypercapnia (14.8 ± 3.9 vs. 9.1 ± 1.2 l/min, $P = 0.02$). No changes were found in the C group. A positive correlation was found between AHI and MSNA absolute changes ($R = 0.51$, $P = 0.01$) and body weight and AHI absolute changes ($R = 0.69$, $P < 0.001$).

Conclusions: Sympathetic peripheral and ventilatory central chemoreflex sensitivity was improved by D+ET in MetS+OSA patients, which may be associated with improvement in sleep pattern.

Obesity (2015) 23, 1582–1590. doi:10.1002/oby.21126

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common condition characterized by recurrent episodes of partial (hypopnea) or complete (apnea) obstruction of the upper airway, intermittent hypoxia, and frequent arousal from sleep (1,2). Consistent evidence pointed to a positive correlation between OSA and cardiovascular events (3–5).

Metabolic syndrome (MetS) is associated with increased cardiovascular risk (6). Growing evidence suggests that OSA is common and more than an epiphenomenon in patients with MetS (7–13). As both conditions are tightly linked to obesity, it is possible that MetS and OSA share the same pathophysiological mechanisms involved in cardiovascular diseases.

In a recent study, we found that OSA causes chemoreflex hypersensitivity in patients with MetS (14). During hypoxia, patients with

MetS and OSA have increased sympathetic nerve activity response compared with patients with MetS without OSA. Similarly, patients with MetS and OSA have increased sympathetic nerve activity and ventilation in response to hypercapnia, compared with healthy control subjects. These alterations in peripheral and central chemoreflex sensitivity seem to contribute to the sympathetic hyperactivation in patients with MetS and OSA.

The previous studies have consistently shown that changes in life-style by means of a hypocaloric diet (D) and exercise training (ET) reduce obesity, high blood pressure (BP), and diabetes (15–18). This nonpharmacological treatment also improves OSA severity (19). Interventional studies demonstrated that a 10% reduction in body weight is associated with a 30% reduction in apnea-hypopnea index (AHI) (20,21). However, the mechanisms explaining the effects of D+ET in patients with MetS and comorbid OSA are unknown.

¹ Cardiovascular Rehabilitation and Exercise Physiology Unit, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

² Biodinâmica, School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, São Paulo, Brazil ³ Sleep Laboratory, Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil ⁴ Hypertension Unit, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil ⁵ Programa da Pós-Graduação em Medicina, Universidade Nove De Julho (UNINOVE), São Paulo, Brazil. Correspondence: Ivani Credidio Trombetta (ivani.trombetta@incor.usp.br)

Funding agencies This study was supported by Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) #476385/2006-7, CNPq #140643/2009-5, CNPq #308068/2011-4, CNPq #301867/2010-0, Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) #2011/17533-6, FAPESP #2013/07651-7, FAPESP #2012/02953-2, FAPESP #2008/03714-6, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), and in part by Fundação Zerbini.

Disclosure: The authors declared no conflicts of interest.

Received: 28 January 2015; **Accepted:** 6 April 2015; **Published online** 6 July 2015. doi:10.1002/oby.21126

8- Artigo submetido durante o período de doutoramento.

pii: sp-00376-14

<http://dx.doi.org/10.5665/sleep.4812>

OSA IMPAIRS SYMPATHOVAGAL BALANCE IN METABOLIC SYNDROME

Obstructive Sleep Apnea Impairs Postexercise Sympathovagal Balance in Patients with Metabolic Syndrome

Felipe X. Cepeda, MSc¹; Edgar Toschi-Dias, PhD¹; Cristiane Maki-Nunes, PhD¹; Maria Urbana P.B. Rondon, PhD^{1,2}; Maria Janieire N.N. Alves, MD, PhD¹; Ana Maria F.W. Braga, MD, PhD¹; Daniel G. Martinez, PhD¹; Luciano F. Drager, MD, PhD¹; Geraldo Lorenzi-Filho, MD, PhD¹; Carlos E. Negrao, PhD^{1,2}; Ivani C. Trombetta, PhD^{1,3}

¹Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; ²School of Physical Education and Sports, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ³Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brazil

Study Objectives: The attenuation of heart rate recovery after maximal exercise (Δ HRR) is independently impaired by obstructive sleep apnea (OSA) and metabolic syndrome (MetS). Therefore, we tested the hypotheses: (1) MetS + OSA restrains Δ HRR; and (2) Sympathetic hyperactivation is involved in this impairment.

Design: Cross-sectional study.

Participants: We studied 60 outpatients in whom MetS had been newly diagnosed (ATP III), divided according to apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 events/h in MetS + OSA ($n = 30$, 49 ± 1.7 y) and AHI < 15 events/h in MetS - OSA ($n = 30$, 46 ± 1.4 y). Normal age-matched healthy control subjects (C) without MetS and OSA were also enrolled ($n = 16$, 46 ± 1.7 y).

Interventions: Polysomnography, microneurography, cardiopulmonary exercise test.

Measurements and Results: We evaluated OSA (AHI - polysomnography), muscle sympathetic nerve activity (MSNA - microneurography) and cardiac autonomic activity (LF = low frequency, HF = high frequency, LF/HF = sympathovagal balance) based on spectral analysis of heart rate (HR) variability. Δ HRR was calculated (peak HR minus HR at first, second, and fourth minute of recovery) after cardiopulmonary exercise test. MetS + OSA had higher MSNA and LF, and lower HF than MetS - OSA and C. Similar impairment occurred in MetS - OSA versus C (interaction, $P < 0.01$). MetS + OSA had attenuated Δ HRR at first, second, and at fourth minute than did C, and attenuated Δ HRR at fourth minute than did MetS - OSA (interaction, $P < 0.001$). Compared with C, MetS - OSA had attenuated Δ HRR at second and fourth min (interaction, $P < 0.001$). Further analysis showed association of the Δ HRR (first, second, and fourth minute) and AHI, MSNA, LF and HF components ($P < 0.05$ for all associations).

Conclusions: The attenuation of heart rate recovery after maximal exercise is impaired to a greater degree where metabolic syndrome (MetS) is associated with moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA) than by MetS with no or mild or no OSA. This is at least partly explained by sympathetic hyperactivity.

Keywords: heart rate recovery, heart rate variability, muscle sympathetic nerve activity

Citation: Cepeda FX, Toschi-Dias E, Maki-Nunes C, Rondon MU, Alves MJ, Braga AM, Martinez DG, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Negrao CE, Trombetta IC. Obstructive sleep apnea impairs postexercise sympathovagal balance in patients with metabolic syndrome. *SLEEP* 2015;38(7):1059-1066.

INTRODUCTION

Patients with metabolic syndrome (MetS) often have obstructive sleep apnea (OSA).¹⁻⁴ The reverse is also true, the probability being very high (9.1 times greater) that patients with OSA have MetS.⁵ The overlap of OSA and MetS leads to additional cardiovascular risk in these patients. Strong evidence shows that the substrates to developing cardiovascular disease are linked to autonomic dysfunction.^{6,7} The reasons for the increased cardiovascular risk in MetS are not completely understood, and in addition to metabolic disturbances, sympathetic hyperactivation and depressed baroreflex are involved in the pathophysiological basis.⁶ However, OSA in patients with MetS causes further sympathetic hyperactivation⁸ and decreased baroreflex sensitivity.⁴ Moreover and interestingly,

augmented chemoreflex sensitivity occurs only when both conditions are present.⁹

Evaluation of hemodynamic changes during cardiopulmonary exercise testing and during the recovery period has been considered a simple and useful marker for identification of autonomic dysfunction.¹⁰ The inability to increase the heart rate (HR reserve) or to facilitate heart rate recovery after maximal exercise (Δ HRR) has been consistently associated with long-term increases in mortality in different subsets of patients and even in a population of adults without evidence of cardiovascular disease.¹⁰⁻¹³ Although the reduction in heart rate during the postexercise period has been mostly attributed to parasympathetic recovery,¹⁴ the restoration of the heart rate after exercise termination to the baseline levels takes a few minutes and depends on the interaction of parasympathetic reactivation and sympathetic withdrawal.¹⁵ However, because the heart rate response is subject to parasympathetic and sympathetic control, it is legitimate to question whether the attenuation of heart rate recovery is a consequence of an imbalance between these two cardiac controls.

Several studies have demonstrated attenuated Δ HRR in patients with either OSA^{16,17} or MetS.^{18,19} However, whether the overlap of both conditions further impairs Δ HRR and the mechanisms underlying this imbalance are still not clear.

Submitted for publication June, 2014

Submitted in final revised form December, 2014

Accepted for publication December, 2014

Address correspondence to: Ivani Credidio Trombetta, PhD, Instituto do Coração - (InCor), Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César - São Paulo - SP, CEP 05403-000-BRAZIL; Tel: (5511) 2661-5099; Fax: (5511) 2661-5043; Email: ivani.trombetta@incor.usp.br

SLEEP, Vol. 38, No. 7, 2015

1059

OSA and Sympathovagal Balance in MetS Patients—Cepeda et al.