



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
MESTRADO EM NEUROLOGIA

FELIPE DE OLIVEIRA FIGUEIREDO

**SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E NÍVEIS DE HEMOGLOBINA
GLICADA - HbA1c: EXISTE CORRELAÇÃO?**

RIO DE JANEIRO
2014

FELIPE DE OLIVEIRA FIGUEIREDO

**SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E NÍVEIS DE HEMOGLOBINA
GLICADA - HbA1c: EXISTE CORRELAÇÃO?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Helena de Araújo Melo

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Denise Duprat Neves

RIO DE JANEIRO
2014

F475 Figueiredo, Felipe de Oliveira.
Síndrome da apneia obstrutiva do sono e níveis de hemoglobina glicada -
HbA1c: existe correlação? / Felipe de Oliveira Figueiredo, 2014.
42 f. ; 30 cm

Orientadora: Maria Helena de Araújo Melo.

Coorientadora: Denise Duprat Neves.

Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

1. Síndromes da apnéia do sono. 2. Hemoglobina A Glicolisada. 3. Sono.
4. Transtornos do metabolismo de glucose. I. Melo, Maria Helena de
Araújo. II. Neves, Denise Duprat. III. Universidade Federal do Estado do
Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Curso de
Mestrado em Neurologia. IV. Título.

CDD - 616.209

FELIPE DE OLIVEIRA FIGUEIREDO

**SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E NÍVEIS DE HEMOGLOBINA
GLICADA - HbA1c: EXISTE CORRELAÇÃO?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: ___/___/___.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Helena de Araújo Melo
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Denise Duprat Neves
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Maria Lucia Elias Pires
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Lucas Neves de Andrade Lemes
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

RESUMO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), condição mais comum dentre os distúrbios relacionados ao sono, ocorre devido à obstrução repetida, intermitente, das vias aéreas superiores durante o sono com completa (apneia) ou parcial (hipopneia) interrupção do fluxo aéreo. Estes episódios causam hipóxia e estão associados a alterações glicolípídicas, formação de radicais livres e estresse oxidativo, sendo fator de risco para desenvolvimento de resistência insulínica, intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica. O presente estudo avaliou se existe associação entre a gravidade do índice de apneia e hipopneia (IAH) e os níveis séricos da hemoglobina glicada - HbA1c. Foi realizado um estudo transversal, de casos consecutivos. Participaram da pesquisa 22 homens, com suspeita de SAOS, no período de um ano. Todos realizaram polissonografia para cálculo do IAH e dosagem da HbA1c, estas realizadas em um mesmo laboratório com método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), e não tinham diagnóstico prévio autorreferido de diabetes mellitus. Os resultados do estudo evidenciaram uma correlação positiva entre as variáveis analisadas demonstrada por meio do coeficiente de Spearman ($r = 0,663$ com $p = 0,001$) e Odds Ratio = 21,00, com intervalo de confiança de 95% variando de 1,00 a 438,25 ($p = 0,0495$). Estudos adicionais com maior casuística são necessários para se obter um melhor entendimento sobre a associação entre a gravidade da SAOS e o nível de HbA1c e para se avaliar se HbA1c é, efetivamente, um marcador de evolução da SAOS.

Palavras chave: Sono. Transtornos do Metabolismo de Glucose. Hemoglobina A Glicosilada.

ABSTRACT

The Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), is the most common condition among sleep-related disorders and occurs due to repeated, intermittent obstruction of the upper airway during sleep, with complete (apnea) or partial (hypopnea) airflow interruption. These episodes cause hypoxia and are associated with glycolipidic changes, formation of free radicals and oxidative stress, being a risk factor for development of insulin resistance, glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. This study have evaluated whether exists an association between the severity of apnea and hypopnea index (AHI) and serum levels of glycated hemoglobin - HbA1c. Cross-sectional study of consecutive cases have been conducted. Twenty-two men with suspected OSA have taken part in this study, within one year. All of them had no self-reported prior diagnosis of diabetes mellitus and they have undergone polysomnography so as it was possible to calculate the AHI. Blood sampling was performed for analysis of HbA1c levels. This test was realized in just one laboratory whose method was certified by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). The results of the study showed a positive correlation between the variables analyzed and it was demonstrated by the Spearman correlation coefficient ($\rho = 0.663$, $p = 0.001$) and odds ratio = 21.00, with a 95% confidence interval ranging from 1.00 to 438.25 ($p = 0.0495$). Additional studies with larger samples are needed to obtain a better understanding of the association between OSAS severity and HbA1c levels and to assess whether HbA1c is, effectively, a marker of evolution of OSAS.

Keywords: Sleep. Glucose Metabolism Disorders. Hemoglobin A Glycosylated.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Correspondência entre os níveis de HbA1c e os níveis médios de glicose plasmática de jejum	13
Figura 2	Impacto das glicemias mais recentes versus as “mais antigas” sobre os níveis de HbA1c	14
Figura 3	Correlação entre “HbA1c” e “IAH”: linha de tendência	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais variáveis estudadas nos indivíduos selecionados	22
Tabela 2	Valores centrais e de dispersão das variáveis estudadas	23
Tabela 3	Correlação entre “HbA1c” e “IAH”: coeficiente ($r\hat{o}$) de Spearman e nível de significância estatística	24
Tabela 4	Tabela de contingência 2x2 para cálculo de <i>Odds-Ratio</i>	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1c	Hemoglobina Glicada A1c
ADAG	<i>Derived Average Glucose Study</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
dL	Decilitro
DM	Diabetes mellitus
DRS	Distúrbios Respiratórios do Sono
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiografia
EOG	Eletrooculograma
GJA	Glicemia de Jejum Alterada
HbA1c	Hemoglobina Glicada A1c
HLPC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
IMC	Índice de Massa Corporal
IC	Intervalo de Confiança
IL-6	Interleucina-6
IVGTT	<i>Intravenous Glucose Tolerance Test</i>
Kg	Quilograma
m	Metro
m ²	Metro quadrado
mg	Miligrama
n	Número de componentes de dado grupo
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
PSG	Polissonografia
OR	<i>Odds Ratio</i>
RNA-m	Ácido Ribonucléico - mensageiro

Rô Spearman	Letra grega “ ρ ” - Teste do Coeficiente de Correlação Ordinal de Spearman
SAOS	Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono
SM	Síndrome Metabólica
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> . Software proprietário (IBM)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDG	Tolerância Diminuída à Glicose
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral - alfa
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVO GERAL	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3	METODOLOGIA	17
3.1	TIPO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	17
3.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA	17
3.3	INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	18
3.3.1	Da Polissonografia	19
3.3.2	Da Hemoglobina Glicada - A1c	19
3.4	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	20
4	RESULTADOS	22
5	DISCUSSÃO	26
6	CONCLUSÕES	32
	REFERÊNCIAS	33
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	41

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) manifesta-se como uma redução (hipopneia) ou cessação (apneia) do fluxo aéreo, apesar do esforço inspiratório, com duração de pelo menos 10 segundos (IP et al., 2002). A hipopneia pode ser definida como redução maior que 50% na amplitude respiratória ou menor que 50%, desde que seja associada à dessaturação de oxigênio maior que 3% e/ou a um despertar noturno. Pode ser ainda definida como redução superior a 30% do fluxo aéreo nasal associada à dessaturação maior que 4% (IBER et al., 2007; RUEHLAND et al., 2009; ZANCANELLA et al., 2014).

O colapso da via aérea superior durante o sono é resultante de um desbalanço entre a atividade dos músculos dilatadores da faringe e a pressão intraluminal negativa durante a inspiração. Fatores que tendem a estreitar a luz da faringe incluem as forças adesivas da mucosa, o tônus vasomotor, a flexão do pescoço, a abertura e o deslocamento inferior da mandíbula, a força da gravidade, a resistência nasal aumentada e o efeito de Bernoulli (princípio físico que explica a tendência de colapsabilidade faríngea) (ZANCANELLA et al., 2014).

A SAOS apresenta alta prevalência populacional. Na análise epidemiológica efetuada em 1993 por Young e colaboradores, foi observada a presença de DRS clinicamente importante ocorrendo em 2% das mulheres e 4% dos homens entre 30 e 60 anos de idade, porém, recente estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo demonstrou que a prevalência da SAOS é de 32,8% da população adulta da cidade (TUFIK et al., 2010, ZANCANELLA et al., 2014).

A polissonografia (PSG) é o exame de eleição para o diagnóstico e também tem como objetivo classificar a SAOS. Torna-se, portanto, um procedimento essencial na escolha da conduta a ser tomada em cada caso, mediante o cálculo do número de vezes que ocorre o evento respiratório, denominado índice de apneia e hipopneia (IAH) (NETO et al., 2005).

O IAH é dito normal quando inferior a 5, aumento leve quando entre 5 e 15 (SAOS leve), moderado quando superior a 15 e até 30 (SAOS moderada) e grave quando maior do que 30 (SAOS grave) (ALOE; DA SILVA, 2000).

Existe um crescente número de estudos que sugerem que esta síndrome está envolvida na patogênese da alteração do metabolismo glicídico (BOTROS et al., 2009; FENDRI et al., 2011). Observou-se que os indivíduos com SAOS exibiam

níveis de glicemia mais elevados e um aumento da resistência à insulina, independentemente de serem obesos e do índice de massa corpórea (IMC) (PUNJABI et al., 2002).

Adicionalmente, postula-se que, quanto maior a gravidade da SAOS e, conseqüentemente, mais longos os períodos de hipóxia, haverá um incremento da intolerância à glicose e da resistência insulínica (IP et al., 2002).

Relativamente aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os investigadores sugerem que os recorrentes momentos de hipóxia, presentes em indivíduos com SAOS, vão provocar um aumento da atividade simpática e que esta, por sua vez, vai alterar a homeostasia da glicose, desencadeando a gliconeogênese (PUNJABI; POLOTSKY, 2005; TKACOVA et al., 2008).

Indivíduos acometidos pela SAOS frequentemente apresentam distúrbios do metabolismo da glicose, dos lipídios, hipertensão arterial sistêmica e obesidade central, uma associação hoje denominada Síndrome Metabólica (SM). Os mecanismos da SAOS que têm maior potencial de favorecer a esta interrelação são uma hipóxia intermitente crônica e frequentes despertares, fragmentando a continuidade normal do sono (LEMES, 2007). É considerada, ainda, um fator de risco independente para doença cardiovascular (BRADLEY; FLORAS, 2009), mais especificamente acidente vascular encefálico (REDLINE et al., 2010), doença coronariana e parada cardiopulmonar (GOTTLIEB et al., 2010). Há evidências de que os eventos respiratórios hipóxicos da apneia do sono provocam um estresse oxidativo, com produção de radicais livre, e podem contribuir para a aterogênese e a doença cardiovascular (LEMES, 2007).

O diabetes mellitus (DM) é uma situação clínica muito frequente que envolve cerca de 8,3% da população mundial (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2014) e 5% da população brasileira (FREITAS et al, 2012). Por essa razão muitos esforços têm sido empregados na implementação de métodos de monitoramento e no desenvolvimento de terapias efetivas para o seu controle (BEM; KUNDE, 2006).

Indivíduos com maior risco de desenvolvimento de DM incluem aqueles com alterações glicídicas, tais como glicemia de jejum alterada (GJA) e tolerância diminuída à glicose (TDG) e especialmente aqueles nos quais coexistem as duas condições. Esses indivíduos fazem parte de um grupo hoje conhecido como pré-diabetes ou com alto risco para o seu desenvolvimento. A hiperglicemia, na ausência

de DM, também foi associada ao aumento no risco de doença cardiovascular (SOUZA et al., 2012).

Uma das formas de avaliar tal distúrbio metabólico glicídico é por meio da mensuração sérica da hemoglobina glicada A1c (HbA1c). Embora seja utilizada desde 1958 como uma ferramenta na avaliação do controle glicêmico em indivíduos diabéticos, sua dosagem passou a ser cada vez mais empregada e aceita pela comunidade científica após 1993, depois de ter sido validada através de dois estudos clínicos importantes que analisaram o impacto do controle glicêmico sobre as complicações crônicas do diabetes: os estudos DCCT RESEARCH GROUP - *Diabetes Control and Complications Trial* (1993) e o UKPDS - *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (1998).

O termo hemoglobina glicada é utilizado para designar a hemoglobina conjugada à glicose, processo que ocorre de forma lenta, não enzimática e é diretamente proporcional à quantidade de glicose existente no sangue e o tempo de exposição no ambiente. A medida da HbA1c avalia o grau de exposição à glicemia durante o tempo e os valores se mantêm estáveis após a coleta.

A hemoglobina glicada é expressa como porcentagem e reflete o controle metabólico crônico, enquanto a glicemia capilar, usada no auto-acompanhamento diário, é dada em mg/dL. Pode ser considerada em níveis normais se inferior a 5,7%, risco aumentado para DM de 5,7% a 6,4% ou DM se igual ou superior a 6,5%. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES, 2011)

Os valores de HbA1c refletem 3 meses da exposição endógena média de glicose, incluindo níveis séricos pós-prandiais de glicose, apresentando baixa variabilidade intraindividual, particularmente em pessoas sem diabetes. A HbA1c é superior à glicemia de jejum para a avaliação do risco a longo prazo de doença cardiovascular subsequente em diabéticos adultos de meia idade, especialmente se em valores acima de 6,0% (SELVIN et al., 2010).

Com o intuito de refletir o metabolismo crônico de uma forma mais simples, na mesma unidade das medidas de glicemia diárias, o grupo de estudo denominado *A1c-Derived Average Glucose* (ADAG) buscou determinar uma relação matemática entre hemoglobina glicada e a glicemia média correspondente (Figura 1).

Em agosto de 2008, foi publicado um trabalho de revisão da correspondência entre HbA1c e respectivos níveis de glicemia, pelo grupo de estudo

ADAG, o qual determinou uma fórmula para o cálculo da glicemia média estimada: glicose média estimada (mg/dL) = 28,7 x A1c - 46,7 e a figura 1 mostra a correspondência destes valores.

Nível de A1C (%)	Estudo ADAG
4	70
5	98
6	126
6,5	140
7	154
8	182
9	211
10	239
11	267
12	295

Fonte: Nathan e colaboradores, 2008

Figura 1: Correspondência entre os níveis de HbA1c e os níveis médios de glicose plasmática de jejum

A dosagem da glicose no sangue não constitui parâmetro eficiente para avaliação do controle da glicemia durante um intervalo de tempo prolongado (DCCT RESEARCH GROUP, 1993). Nesse sentido, a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) tem papel fundamental na monitorização do controle glicêmico em pacientes diabéticos, pois fornece informações acerca do controle retrospectivo da glicose plasmática (BRY; CHEN; SACKS, 2001; DCCT RESEARCH GROUP, 1993; PETERSON et al., 1998; SACKS et al., 2002; UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP, 1998).

A dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) é o teste mais indicado na quantificação do risco de complicações crônicas em indivíduos diabéticos (BEM; KUNDE, 2006), por isto escolhido para ser avaliado neste estudo. A grande vantagem da HbA1c está no fato de não sofrer grandes flutuações, como na dosagem da glicose plasmática, bem como estar diretamente relacionada ao risco de complicações em indivíduos com DM tipos 1 e 2 (BEM; KUNDE, 2006).

A determinação dos produtos de glicação (produtos de Amadori) é rotineiramente analisada através da dosagem da HbA1c, a qual é utilizada para avaliação do controle metabólico nos indivíduos diabéticos.

A HbA1c origina-se por meio de uma reação irreversível entre a glicose sanguínea e o aminoácido valina N-terminal da cadeia beta da hemoglobina A. Representa aproximadamente 80% da fração das hemoglobinas A1, também chamadas de rápidas, sendo esta denominação resultado do processo de separação eletroforética (SACKS, 1999).

Em um indivíduo não-diabético, cerca de 4% a 6% do total de HbA1c apresenta-se glicada, enquanto que no diabético com descontrole acentuado esta porcentagem pode atingir níveis duas a três vezes acima do normal (BEM; KUNDE, 2006).

O nível de hemoglobina glicada é resultado de todas as hemácias circulantes no organismo, desde a mais velha (120 dias) à mais jovem. Porém a glicose dos últimos 30 dias antes da dosagem da hemoglobina glicada contribui com praticamente 50% da HbA1c, enquanto os níveis glicêmicos dos últimos dois a quatro meses contribuem com aproximadamente 25%, conforme mostrado na figura 2. Conclui-se, desta forma, que a hemoglobina glicada reflete, na realidade, a média ponderada do níveis glicêmicos de 60 a 90 dias antes do exame (BRY; CHEN; SACKS, 2001; SACKS, 1999; SACKS et al., 2002) (Figura 2).



Figura 2: Impacto das glicemias mais recentes *versus* as “mais antigas” sobre os níveis de HbA1c

Enquanto a magnitude da epidemia de diabetes *mellitus* tipo 2 é bem reconhecida, distúrbios de respiração durante o sono não são, apesar da significativa importância como comorbidade e do ônus financeiro imposto sobre os diversos países (SHAW et al., 2008). Portanto, existe a necessidade de uma

resposta global e multidisciplinar de forma a aumentar o diagnóstico, melhorar a prática clínica e coordenar os esforços de pesquisa para melhor entendimento das ligações entre os Distúrbios Respiratórios do Sono (DRS) e os distúrbios glicídicos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se existe associação entre a gravidade da SAOS, mensurada pelo IAH, e o índice sérico da hemoglobina glicada - A1c.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a prevalência de alterações glicêmicas, por meio da dosagem dos níveis de HbA1c, na população deste estudo.
- Calcular a correlação e o grau de associação entre a gravidade da SAOS, medida pelo IAH, e o índice sérico da hemoglobina glicada - A1c.
- Comparar se a associação observada na população estudada é compatível com a descrita na literatura.

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO, LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Estudo transversal e observacional realizado em indivíduos do sexo masculino, sem o diagnóstico conhecido de diabetes *mellitus*, com queixas compatíveis com SAOS e indicação de polissonografia, que contemplaram os critérios de elegibilidade, a serem descritos na página a seguir. Dentro de um protocolo de pesquisa mais abrangente, foram selecionados 30 indivíduos consecutivos atendidos no Ambulatório de Sono do Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico Facial do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), entre novembro/2012 e setembro/2013, para realização de exame polissonográfico e quantificação dos níveis séricos de hemoglobina glicada - A1c.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG sob o nº. 516.529.

3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Após lerem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo I) e concordarem por escrito em participar do estudo, os indivíduos foram agendados para uma consulta na qual foram questionados quanto: (1) à idade; (2) ao diagnóstico preexistente de diabetes mellitus; (3) aos sinais e sintomas que mais frequentemente ocorrem na SAOS, tais como sono não reparador, roncos noturnos, fragmentação do sono e sonolência diurna; e logo após agendados para a realização de uma polissonografia.

Adicionalmente, tiveram seu peso e altura mensurados em balanças com calibragem aferida e foram calculados seus IMC.

Com base nos dados obtidos na primeira consulta, e nos resultados da polissonografia, os indivíduos foram selecionados obedecendo-se aos critérios de elegibilidade deste estudo, relacionados a seguir.

Critérios de inclusão:

- a) Idade entre 19 e 65 anos;
- b) Sexo masculino;
- c) Queixas compatíveis com SAOS;
- d) Compreensão e assinatura do TCLE.

Critérios de exclusão:

- a) Obesidade Mórbida ($IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$);
- b) Achados sugestivos de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC);
- c) Diabetes autorreferido ou uso de hipoglicemiantes orais;
- d) Apresentar diagnóstico, a qualquer momento do estudo, de apneia/hipopneia de origem central;
- e) Concordância entre os examinadores inferior a 80%, quanto ao IAH, após cálculo da média do IAH obtido por cada um;
- f) Uso de medicamentos neurolépticos, beta-bloqueadores, benzodiazepínicos, antidepressivos, melatonina, corticosteroides, salicilatos ou vitaminas C e/ou E nos três meses anteriores à avaliação;
- g) Qualquer outra condição clínica prévia ou concomitante que, a critério do avaliador, possa expor o participante a um risco adicional e/ou interferir com os resultados do estudo (toxicodependência ou alcoolismo, por exemplo);
- h) Tabagismo em qualquer período da vida;
- i) Histórico familiar de DM.

3.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Os indivíduos selecionados foram encaminhados para realização do exame de polissonografia noturna para identificar e classificá-los quanto à gravidade do seu DRS. No dia seguinte ao exame de polissonografia, ao despertar, o indivíduo era submetido à coleta de sangue venoso para análise da hemoglobina glicada A1c. A data de seu retorno era agendada para conhecimento dos resultados dos exames e planejamento de eventual conduta médica, a qual não é parte integrante deste estudo. A hemoglobina glicada não precisa ser colhida em jejum, podendo ser após a alimentação.

3.3.1 Da Polissonografia

O exame foi realizado durante a noite, em uma cama confortável, localizada em ambiente climatizado, silencioso e com a luminosidade adequada para o sono tranquilo. Os indivíduos receberam prévia orientação quanto ao exame pelo médico e pela técnica especializada que os acompanhou durante a PSG.

O preparo dos indivíduos começou com a colocação dos eletrodos e dos demais instrumentos de medição aproximadamente 30 minutos antes do seu horário habitual de início do sono. Logo após, as luzes do quarto foram apagadas, iniciou-se a aquisição dos dados e houve registro durante o tempo habitual de sono do indivíduo.

Foi utilizado o aparelho *BrainNet* BNT36, registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o número 10324599002. Cada aquisição incluiu eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiografia (EMG) da região submentoniana e eletrocardiograma (ECG), sendo complementado pelo registro de variáveis respiratórias (cintas piezoelétricas torácica e abdominal). Estes sensores aferem a movimentação toracoabdominal visando determinar se os eventos respiratórios são obstrutivos ou centrais.

Os parâmetros polissonográficos avaliados foram o IAH, índices de dessaturação de oxihemoglobina e padrão da macroestrutura do sono.

Para cada indivíduo um exame de polissonografia referente a uma noite integral de sono foi registrado e gravado permitindo sua posterior revisão. Os exames foram analisados, época à época, por dois médicos, de forma isolada e independente e obtida a média entre os valores de IAH definidos por cada médico, desde que não houvesse divergência superior a 20%.

3.3.2 Da Hemoglobina Glicada - A1c

A dosagem da HbA1C foi realizada por meio de *high performance liquid chromatography* (HPLC) em laboratório participante do Programa Nacional de Controle de Qualidade.

Uma vez que o conhecimento das variáveis pré-analíticas e analíticas é fundamental na interpretação dos resultados de exames laboratoriais, e de modo a

otimizar o controle das pré-analíticas, não incluímos no estudo indivíduos que fizeram uso recente dos medicamentos listados nos critérios de exclusão. Além destes, todos os participantes desconheciam qualquer tipo de alteração nos níveis séricos de ureia ou disfunção no metabolismo do ferro.

Quanto às variáveis analíticas: todas as dosagens de HbA1c foram realizadas por uma única técnica automatizada, em um mesmo laboratório com método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).

3.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados coletados foram imputados em planilhas do *Microsoft Excel® 2013* e, posteriormente, analisados utilizando o *Software IBM® SPSS® Statistics Version 22*.

Considerando-se as variáveis “IAH” e “HbA1c” foi utilizada o Teste do Coeficiente (*rô*) de correlação ordinal de *Spearman* com o objetivo de verificar a existência, ou não, de correlação entre elas.

A correlação de *Spearman* é uma medida de dependência estatística não-paramétrica que nos permite avaliar uma função monótona arbitrária que pode ser a descrição da relação entre duas variáveis, sejam elas contínuas, discretas ou ordinárias.

Os resultados são classificados, pela variação do “*rô*” [entre 0 até 1] nas seguintes categorias: fraca ($\leq 0,3$), moderada ($> 0,4$ a $< 0,6$) e forte magnitude ($\geq 0,6$) (DANCEY; REIDY, 2006).

Adicionalmente, foi calculado o *Odds Ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para tal, os dados individuais obtidos foram segmentados em uma tabela de contigência 2x2 conforme a gravidade da SAOS (IAH < 15 e IAH ≥ 15) e quanto ao HbA1c (HbA1c $< 5,7\%$ e HbA1c $\geq 5,7\%$).

OR ou razão de chances é definida como a razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo. Chance ou possibilidade é a probabilidade de ocorrência deste evento dividida pela probabilidade da não ocorrência do mesmo evento.

Uma razão de chances de 1 indica que a condição ou evento sob estudo é igualmente provável de ocorrer nos dois grupos. Uma razão de chances maior do

que 1 indica que a condição ou evento tem maior probabilidade de ocorrer no primeiro grupo. Finalmente, uma razão de chances menor do que 1 indica que a probabilidade é menor no primeiro grupo do que no segundo.

Foi considerada estatisticamente significativa a análise bicaudal que demonstrou $p\text{-valor} < 0,05$.

4 RESULTADOS

No período do estudo, 30 indivíduos do sexo masculino foram selecionados. Desses, oito (26,7%) foram excluídos por apresentarem diagnóstico de distúrbio de origem central ou por haver divergência superior a 20% na interpretação da PSG, ou seja, no IAH calculado entre os dois examinadores. Dessa forma, a série foi constituída por 22 homens e os valores das variáveis estudadas estão apresentadas individualmente na tabela 1 e de forma sumarizada, por meio da estatística descritiva, na tabela 2.

Tabela 1: Principais variáveis estudadas nos indivíduos selecionados

Indivíduo	IAH	HbA1c (%)	Idade (anos)	IMC (Kg/m²)
1	11,79	5,60	27	22,70
2	0,60	5,20	24	23,60
3	2,17	4,90	20	21,20
4	27,74	5,70	57	23,60
5	35,00	5,80	49	30,10
6	57,00	6,30	30	29,07
7	11,00	5,20	46	24,02
8	7,00	4,90	46	25,80
9	35,00	10,40	61	32,00
10	28,00	4,90	27	25,36
11	18,60	5,60	63	26,40
12	57,00	5,70	39	30,75
13	8,83	5,40	44	37,03
14	22,31	4,50	33	35,60
15	3,54	5,20	50	26,70
16	5,00	5,30	62	22,70
17	23,00	5,00	50	30,50
18	0,36	4,40	50	19,40
19	22,26	5,20	49	26,17
20	27,60	5,30	26	30,90
21	4,94	4,90	58	31,70
22	34,00	5,90	54	38,86

IAH – Índice de Apneia e Hipopneia / HbA1c – Hemoglobina Glicada A1c /
IMC – Índice de Massa Corporea / m² – Metro quadrado / Kg – Quilograma.

Tabela 2: Valores centrais e de dispersão das variáveis estudadas

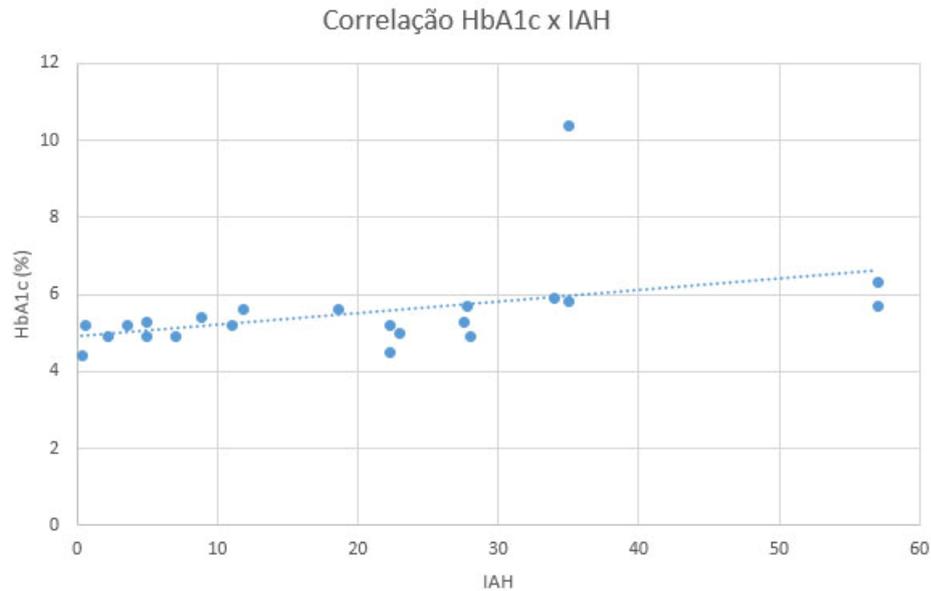
	IAH	HbA1c	Idade (anos)	IMC (Kg/m ²)
Valor mínimo	0,36	4,40%	20	19,40
Valor máximo	57	10,40%	63	38,86
Mediana	20,43	5,25%	47,50	26,55
Média	20,12	5,51%	43,86	27,91
Desvio Padrão	16,66	1,18	13,49	5,19

IAH – Índice de Apneia e Hipopneia / HbA1c – Hemoglobina Glicada A1c /
 IMC – Índice de Massa Corporea / m² – Metro quadrado / Kg – Quilograma.

Ao se analisar a população do estudo (n=22) quanto à apneia, observa-se que cinco indivíduos (n=5 / 23%), apesar de apresentarem queixas compatíveis, não tinham apneia do sono. No entanto, a maioria dos homens estudados apresentou a síndrome (n=17 / 77%). Ao se classificar a apneia em grave (n=5 / 23%), moderada (n=7 / 32%) e leve (n=5 / 23%), é notória a predominância de casos moderados e graves.

Quanto às alterações glicídicas evidenciadas pela medida do índice de HbA1c, nota-se que níveis compatíveis com alto risco para diabetes ou pré-diabetes (HbA1c \geq 5,7 e $<$ 6,5%) foi observado em cinco indivíduos (n=5 / 23%), enquanto em um só caso o nível da HbA1c foi compatível com a presença de diabetes mellitus (n=1 / 4,5%).

Ao se estudar a correlação entre as variáveis IAH e HbA1c, apesar de haver um valor mais afastado da linha de tendência, uma estreita associação entre as variáveis IAH e HbA1c é sugerida pela trajetória ascendente da linha, fato que pode ser observada no gráfico de dispersão (Figura 3). Assim, na análise estatística, foi demonstrada uma correlação positiva entre as variáveis analisadas (“IAH” e “HbA1c”) expressa através do Rô de Spearman de 0,663, apresentando expressiva significância estatística em teste bi-caudal (p = 0,001). (Tabela 3)



IAH – Índice de Apneia e Hipopneia / HbA1c% – Percentual de Hemoglobina Glicada A1c

Figura 3: Correlação entre “HbA1c” e “IAH”: linha de tendência

Tabela 3: Correlação entre “HbA1c” e “IAH”: coeficiente (ρ) de *Spearman* e nível de significância estatística

Correlações			IAH	HbA1c
rô de Spearman	IAH	Coefficiente de Correlação	1,000	,663**
		Sig. (2 extremidades)	.	,001
		N	22	22
	HbA1c	Coefficiente de Correlação	,663**	1,000
		Sig. (2 extremidades)	,001	.
		N	22	22

** . A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

IAH – Índice de Apneia e Hipopneia / HbA1c – Hemoglobina Glicada A1c / n – Número de componentes de dado grupo / rô - Letra grega “ ρ ” – Teste do Coeficiente de Correlação Ordinal de Spearman

Para verificar se existe associação entre a gravidade da SAOS e níveis de HbA1c realizou-se teste estatístico para cálculo de *Odds Ratio*. Observou-se que níveis mais elevados de IAH (IAH>15) e, portanto, indivíduos com apneia do sono mais grave têm um risco 21 vezes maior (OR= 21,00 IC95%: 1,00 a 438,25; p =

0,0495) de apresentarem níveis de A1c alterados ($\geq 5,7\%$) e, portanto, maior chance de apresentarem alterações glicêmicas (Tabela 4).

Tabela 4: Tabela de contingência 2x2 para cálculo de *Odds-Ratio*

SAOS	HbA1c		
	HbA1c < 5,7%	HbA1c $\geq 5,7\%$	
IAH < 15	10	0	10
IAH ≥ 15	6	6	12
	16	6	22

SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono /
 HbA1c% – Percentual de Hemoglobina Glicada A1c /
 IAH – Índice de Apneia e Hipopneia

5 DISCUSSÃO

Este estudo descreve as características de uma população atendida em um hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro, com queixas compatíveis com SAOS, que desconhece ser diabética ou apresentar qualquer alteração de sua glicemia, e analisa se existe correlação do IAH com níveis de HbA1c, sabendo-se que este identifica a presença de distúrbio glicídico.

A relevância desse estudo reside na necessidade de se coordenar esforços para melhor entendimento das ligações entre os DRS e os distúrbios glicídicos, disseminando o conhecimento desta provável associação, possibilitando que a SAOS seja mais diagnosticada em portadores de distúrbios glicêmicos e vice-versa, melhorando a prática clínica em nosso meio.

Como principal limitação deste estudo está o reduzido número amostral, em parte devido à rigidez dos critérios de elegibilidade e o fato de não ter sido objeto do mesmo a investigação quando à dieta e sedentarismo. Deve-se ter cuidado ainda nas interpretação e aplicação dos resultados, pois a pesquisa foi realizada somente com homens, o que também contribui para que estas conclusões não possam ser extrapoladas para a população.

Estes resultados ainda têm algumas restrições, principalmente porque não foi possível excluir sobrepeso e obesidade, apenas a obesidade mórbida, o que pode contribuir para a presença dos dois distúrbios estudados. Além disso, a pesquisa é observacional e, portanto, não pode provar uma relação de causa e efeito. Os resultados mostram apenas que existe uma relação entre os dois problemas.

Quanto às mulheres, estas não foram selecionadas devido à influência dos hormônios femininos sobre o metabolismo e à SAOS, o que dificultaria a análise.

Indivíduos acima de 65 anos de idade não foram incluídos dada à diminuição da sintomatologia em idosos, mesmo com a presença de eventos respiratórios durante o sono, além da maior frequência de comorbidades diversas.

Foram excluídos do estudo indivíduos em uso de neurolépticos, beta-bloqueadores, benzodiazepínicos, antidepressivos, melatonina, corticosteroides, salicilatos, vitaminas C e/ou E de modo a não haver interferência medicamentosa sobre o sono e/ou sobre a HbA1c.

Como pontos favoráveis e fortalecedores desta pesquisa está o fato dos indivíduos terem sido selecionados em um centro especializado, permitindo a escolha de indivíduos com queixas que contemplassem adequadamente os critérios de inclusão e os exames terem sido feitos pelos mesmos examinadores, nas mesmas condições e com uso do mesmo equipamento.

Os dados aqui apresentados apoiam a hipótese de que os índices de hipoxemia durante o sono, secundários à apneias e hipopneias, se correlacionam com a disfunção metabólica, aferida pela elevação da hemoglobina glicada, mesmo com um número amostral relativamente pequeno. Adicionalmente, a inexistência, neste estudo, de indivíduos com IMC > 40 Kg/m² e de indivíduos que apresentassem alteração dos níveis de HbA1c com IAH < 15 corroboram tal hipótese.

As duas principais características da SAOS, a hipóxia intermitente e a fragmentação do sono, podem levar a distúrbios no metabolismo da glicose por vários mecanismos, incluindo ativação do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise, além de mudanças nas vias inflamatórias (JUN; POLOTSKY, 2009). Outros possíveis mecanismos incluem hipóxia pancreática e possíveis alterações centrais (hipotalâmicas, por exemplo) que participam do controle glicêmico (PAMIDI; TASALI, 2012).

Os modelos animais que simulam SAOS têm sido usados para elucidar os potenciais mecanismos que podem ser responsáveis pela desregulação metabólica nesta síndrome. Estímulos hipoxêmicos intermitentes, com frequência e severidade variáveis, foram utilizados em roedores adormecidos. Em um estudo, traçados eletroencefalográficos foram gravados e mostraram que tais momentos de hipóxia foram acompanhados por despertares, sugerindo que a fragmentação do sono também é uma característica intrínseca destes modelos de hipóxia (POLOTSKY et al., 2006). O distúrbio gerado pela queda da pressão parcial de oxigênio gera ativação simpática e hipertensão (FLETCHER, 2003), assim como resistência insulínica em cobaias (IIYORI et al., 2007; POLOTSKY et al., 2003), disfunção da homeostase glicêmica (YOKO et al., 2008) e proliferação de células beta pancreáticas (XU et al., 2009; YOKO et al., 2008).

Polotsky e colaboradores (2003) usando modelos animais de hipóxia intermitente e crônica no desenvolvimento de resistência insulínica observaram aumento dos níveis de leptina em animais magros e aumento da secreção de insulina em animais com deficiência na produção de leptina, efeito este abolido pela

infusão exógena de leptina. A resistência insulínica destes animais foi tempo dependente sem utilização de leptina suplementar. Estes autores concluem que a resistência insulínica da hipóxia intermitente crônica se deve a uma alteração da ação fisiológica da leptina.

Em outro estudo, camundongos que foram expostos a 6 horas de sono fragmentado apresentaram elevação da resistência insulínica e intolerância glicídica, assim como disfunção do perfil de transcrição de RNA-m (Ácido Ribonucléico - mensageiro) de adipócitos viscerais (GHARIB et al., 2012).

Em 2009, Louis e Punjabi, expuseram indivíduos a 5 horas de hipóxia intermitente, enquanto acordados, e verificaram, através de teste de tolerância à glicose intravenoso (IVGTT), significativa redução da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina (LOUIS; PUNJABI, 2009).

O suporte para a hipótese de que a hipóxia pode ser um fator etiológico provém de dados experimentais em humanos que mostram que a exposição à alta altitude (LARSEN et al., 1997) ou à hipóxia hipobárica (BRAUN et al., 2001) é associada a uma diminuição superior a cinquenta por cento da sensibilidade à insulina.

Em resposta a um estresse orgânico, o metabolismo da glicose fica sujeito ao controle dos dois principais sistemas de estresse neuro-hormonais, ou seja, o sistema simpatoadrenal e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. As catecolaminas e o cortisol, através do aumento da produção de glicose hepática e da diminuição de sua absorção muscular (BARON; WALLACE; BRECHTEL, 1987; BARON; WALLACE, P; OLEFSKY, 1987), aumentam a concentração glicídica sérica, sendo as ações das catecolaminas, principalmente da epinefrina, mais rápidas do que as do cortisol (CAPALDO et al., 1995).

Tais dados apontam para um vital papel a ser desempenhado por estes hormônios de stress na mediação da intolerância à glicose induzida pela hipóxia, promovendo um aumento seletivo imediato nos níveis plasmáticos de epinefrina.

O padrão de alterações nos níveis de catecolaminas, com apenas os valores séricos de adrenalina respondendo à hipóxia, encaixa-se adequadamente às observações realizadas em cenários de alta altitude. Nestes estudos, as concentrações de adrenalina subiram de forma acentuada em curto prazo após exposição à altitude elevada, enquanto as de noradrenalina elevaram-se com um

atraso substancial de cerca de três dias (FLETCHER et al., 1987; GARCIA-RIO et al., 2000; KANSTRUP et al., 1999; MAZZEO et al., 2001; ROTHMAN et al., 1992).

A ideia de um efeito imediato da hipóxia sobre a concentração de epinefrina e de um efeito retardado na de norepinefrina é igualmente suportada pela observação de pacientes com SAOS com elevados níveis de adrenalina durante o sono, medidos na excreção urinária (CARLSON et al., 1993). Adicionalmente, pesquisas com medições limitadas a poucas horas, não revelaram níveis aumentados de noradrenalina (HEDNER et al., 1995). Em 2001, Ziegler e colaboradores relataram um aumento nas concentrações plasmáticas e urinárias de noradrenalina em pacientes com SAOS em comparação com indivíduos saudáveis, tendo diminuído sensivelmente (23-50%) após o tratamento com CPAP (*Continuous positive airway pressure*) (ZIEGLER et al., 2001).

Em 2002, Punjabi e colaboradores avaliaram, por meio de polissonografia, 115 homens sem comorbidades, estabelecendo, pela primeira vez, uma relação entre o IAH e alterações no teste oral de tolerância à glicose de modo dependente da gravidade da dessaturação da oxihemoglobina durante os eventos respiratórios obstrutivos. Uma piora da resistência insulínica ocorreu com o aumento do IAH, independente da obesidade (PUNJABI et al., 2002).

A interação fisiopatológica evidenciada por Punjabi e colaboradores, em 2002, começou a ser mais profundamente estudada e Meslier e colaboradores, em 2003, avaliaram 595 homens com suspeita de apneia do sono em conjunto com teste de tolerância à glicose e polissonografia. Em 30,1% dos apneicos foi diagnosticada diabetes *mellitus* tipo 2, enquanto que em somente 13,9% dos roncadores sem apneia havia a doença. A glicemia aumentou e a sensibilidade à insulina caiu com a gravidade da apneia, demonstrada pelo IAH, de modo independente da idade ou do IMC (MESLIER et al., 2003).

Há cada vez mais evidências que suportam uma associação independente entre SAOS e alterações do metabolismo glicídico (PAMIDI; ARONSOHN; TASALI, 2010; PAPANAS et al., 2009; SHAW et al., 2008). Estudos em modelos animais e humanos que simulam DRS identificaram que a hipóxia intermitente, conseqüente à apneia do sono (IYORI et al., 2007; OLTMANNS et al., 2004), resulta em aumento da resistência insulínica tanto em ratos geneticamente obesos (POLOTSKY et al., 2003) quanto nos magros (IYORI et al., 2007). Em humanos saudáveis a hipóxia

induziu intolerância à glicose e aumento da concentração plasmática de adrenalina (OLTMANN et al., 2004).

Tomadas em conjunto, as informações atualmente disponíveis indicam que a hipoxemia tem um papel significativo no desenvolvimento de disfunção metabólica. Hipóxia cíclica pode levar à intolerância à glicose e à resistência insulínica, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) (PUNJABI et al., 2004).

De fato, dois estudos clínicos (LIU et al., 2000; VGONTZAS et al., 2000) demonstraram que os níveis plasmáticos de IL-6 e de TNF- α são maiores em pacientes com DRS em relação aos indivíduos do grupo controle. Incrementos dos valores de IL-6 estão intimamente correlacionados com aumento da resistência insulínica.

Pelo fato do desenho do nosso estudo ser transversal, não é possível estabelecer se a SAOS precedeu a elevação dos níveis séricos de HbA1c. Porém, um recente estudo prospectivo (BALKAU et al., 2010) encontrou que elevados níveis de insulinemia precediam a SAOS em indivíduos cujos episódios de apneia já haviam sido presenciados por terceiros.

De modo geral, as evidências atuais apoiam fortemente uma associação independente entre SAOS, resistência insulínica e intolerância à glicose, mas um nexo de causalidade ainda não foi determinado.

Uma proporção substancial de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 sofrem de SAOS não reconhecido. Por outro lado, o DM tipo 2 é mais prevalente entre os indivíduos com SAOS em comparação com aqueles sem esta síndrome. Assim, o papel da SAOS no manejo da diabetes tipo 2 necessita, urgente e imediatamente, ser melhor compreendido (BALKAU et al., 2010)

Notadamente, a perda de peso, se alcançada com êxito, pode melhorar tanto a SAOS quanto o controle da glicemia e, portanto, deve ser recomendada de forma sistemática para todos que apresentem queixas compatíveis (SHAW et al., 2008). Há ainda o debate se o tratamento com CPAP melhora o metabolismo da glicose.

São necessários estudos clínicos controlados randomizados em grande escala de tratamento com CPAP com avaliações validadas quanto à sensibilidade periférica à insulina e quanto a tolerância à glicose, para melhor compreensão.

Identificação de fenótipos de indivíduos com SAOS que mostram melhor resposta metabólica à terapia com CPAP seria adicionalmente importante.

Os DRS têm sido considerados, cada vez mais, um potencial alvo terapêutico objetivando a prevenção primária ou secundária de doença cardiovascular. Este fato é particularmente relevante no contexto da coexistência, nestes indivíduos, de diabetes *mellitus* tipo 2 (SHAW et al., 2008).

A HbA1c não é unicamente o principal marcador para prevenção de complicações na diabetes *mellitus* tipo 2, (STRATTON et al., 2000) mas também desempenha um importante papel como marcador de risco para doenças cardiovasculares na população em geral (DE VEGT et al., 1999; KHAW et al., 2004; KHAW; WAREHAM, 2006).

É, portanto, tentador postular que a gravidade da SAOS pode ser vista como um marcador para síndrome metabólica. Esta hipótese reforça a crescente conscientização de que a SAOS *per se* é um fator de risco para morbidade cardiovascular (THURNHEER, 2007). No entanto, o significado clínico destas observações ainda deve ser confirmado por estudos prospectivos mais abrangentes.

Estudos adicionais com maior casuística são necessários para (1) se obter um melhor entendimento sobre a associação entre a gravidade da SAOS e o nível de HbA1c; (2) investigar se a SAOS, efetivamente, interfere no metabolismo glicídico de forma que sua gravidade esteja relacionada a maiores níveis de HbA1c; (3) verificar se esta associação é direta ou se IMC elevado contribui para ambas; (4) estabelecer a necessidade de controle da SAOS e do distúrbio glicídico para diminuir o risco de morte; (5) avaliar se HbA1c é um eficaz marcador de evolução das complicações da SAOS; (6) avaliar se o tratamento da SAOS, efetivamente, promove melhor controle dos índices glicêmicos em indivíduos diabéticos, contribuindo para diminuição de risco de doença.

6 CONCLUSÕES

O presente estudo sugere que:

1. Existe associação entre a gravidade da SAOS, medida pelo IAH, e o índice sérico da hemoglobina glicada em homens de meia idade;
2. A gravidade da SAOS medida pelo IAH foi associada a níveis alterados do índice sérico da hemoglobina glicada (HbA1c), detectando a presença de alterações glicêmicas compatíveis com pré-diabetes ou diabetes;
3. A prevalência de alterações glicêmicas na população deste estudo, identificadas por meio da dosagem dos níveis de HbA1c, foi alterada (27,27%), sendo maior do que a observada na população adulta brasileira (5%);
4. Existe forte correlação positiva entre a gravidade da SAOS, medida pelo IAH, e o índice sérico da hemoglobina glicada (Rô de Spearman de 0,663 com $p=0,001$);
5. Indivíduos com apneia do sono moderada e grave (IAH ≥ 15) apresentam um risco 21x maior de desenvolver alterações glicêmicas (pré-diabetes ou diabetes tipo 2).

REFERÊNCIAS

ALOE, F.; DA SILVA, A.B. Sono normal e Polissonografia. In: Pinto JA. Ronco e Apneia do Sono. *Revinter*, [S.l.], v. 3, p. 9-16, 200.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 34, n. Suppl 1, p. S11-61, 2011.

BALKAU, B.; VOL, S.; LOKO, S.; ANDRIAMBOAVONJY, T.; LANTIERI, O.; GUSTO, G.; MESLIER, N.; RACINEUX, J.L.; TICHET, J. Epidemiologic Study on the Insulin Resistance Syndrome Study Group. High baseline insulin levels associated with 6-year incident observed sleep apnea. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 33, n. 5, p. 1044-9, 2010.

BARON, A.D.; WALLACE, P.; BRECHTEL, G. In vivo regulation of non-insulinmediated and insulin-mediated glucose uptake by cortisol. *Diabetes*, [S.l.], v. 36, p. 1230-7, 1987.

BARON, A.D.; WALLACE, P.; OLEFSKY, J.M. In vivo regulation of non-insulin mediated and insulin-mediated glucose uptake by epinephrine. *J Clin Endocrinol Metab.*, [S.l.], v. 64, p. 889-95, 1987.

BEM, A.F.; KUNDE J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes mellitus. *J Bras Patol Med Lab*, [S.l.], v. 42, n. 3, p. 185-91, 2006.

BOTROS, N.; CONCATO, J.; MOHSENIN, V.; SELIM, B.; DOCTOR, K.; YAGGI, H.K. Obstructive Sleep Apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.*, [S.l.], v. 122, n. 12, p. 1122-7, 2009.

BRADLEY, T.D.; FLORAS, J.S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*, [S.l.], v. 373, p. 82-93, 2009.

BRAUN, B.; ROCK, P.B.; ZAMUDIO, S.; WOLFEL, G.E.; MAZZEO, R.S.; MUZA, S.R.; FULCO, C.S.; MOORE, L.G.; BUTTERFIELD, G.E. Women at altitude: short-term exposure to hypoxia and/or alpha(1)-adrenergic blockade reduces insulin sensitivity. *J Appl Physiol.*, [S.l.], v. 91, p. 623-31, 2001.

BRY, L.; CHEN, P. C.; SACKS, D. B. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assay for glycohemoglobin. *Clin Chem.*, [S.l.], v. 47, p. 153-63, 2001.

CAPALDO, B.; NAPOLI, R.; GUIDA, R.; DI BONITO, P.; ANTONIELLO, S.; AULETTA, M.; PARDO, F.; RENDINA, V.; SACCA, L. Forearm muscle insulin resistance during hypoglycemia: role of adrenergic mechanisms and hypoglycemia per se. *Am J Physiol.*, [S.l.], v. 268, p. E248-54, 1995.

CARLSON, J.T.; HEDNER, J.; ELAM, M.; EJNELL, H.; SELLGREN, J.; WALLIN, B.G. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, [S.l.], v. 103, p. 1763-8, 1993.

DANCEY, C.; REIDY, J. *Estatística sem matemática para psicologia: usando SPSS para Windows*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

DCCT RESEARCH GROUP. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of the long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, [S.l.], v. 329, p. 977-86, 1993.

DE VEGT F.; DEKKER J.M.; RUHE H.G.; et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia*, [S.l.], v. 42, n. 8, p. 926-31, 1999.

FENDRI S.; ROSE D.; MYAMBU S.; JEANNE S.; LALAU J.D. Nocturnal hyperglycaemia in type 2 diabetes with sleep apnoea syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.*, [S.l.], v. 91, n. 1, p. e21-3, 2011.

FLETCHER E.C. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*, [S.l.], v. 26, n. 1, p. 15-9, 2003.

FLETCHER, E.C.; MILLER, J.; SCHAAF, J.W.; FLETCHER, J.G. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep*, [S.l.], v. 10, p. 35-44, 1987.

FREITAS, L.R.S; GARCIA, L.P. Evolução da prevalência do diabetes e deste associado à hipertensão arterial no Brasil: análise da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 1998, 2003 e 2008. *Epidemiol. Serv. Saúde*, [S.l.], v. 21, n. 1, p. 7-19, 2012.

GARCIA-RIO, F.; RACIONERO, M.A.; PINO, J.M.; MARTINEZ, I.; ORTUNO, F.; VILLASANTE, C.; VILLAMOR, J. Sleep apnea and hypertension. *Chest*, [S.I.], v. 117, p. 1417-25, 2000.

GHARIB, S.A.; KHALYFA, A.; ABDELKARIM, A.; BHUSHAN, B.; GOZAL, D. Integrative miRNA-mRNA Profiling of Adipose Tissue Unravels Transcriptional Circuits Induced by Sleep Fragmentation. *PLoS ONE*, [S.I.], v. 7, n. 5, 2012.

GOTTLIEB, D.J.; YENOKYAN, G.; NEWMAN, A.B.; et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation*, [S.I.], v. 122, p. 352-60, 2010.

HEDNER, J.; DARPO, B.; EJNELL, H.; CARLSON, J.; CAIDAHL, K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J.*, [S.I.], v. 8, p. 222-9, 1995.

IBER, C.; ANCOLI-ISRAEL, S.; CHESSON, A.; QUAN, S. for the American Academy of Sleep Medicine. 1st ed. Westchester: IL: American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*, 2007.

IYORI, N.; ALONSO, L.C.; LI, J.; et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med.*, [S.I.], v. 175, p. 851-7, 2007.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Global Diabetes Scorecard. International Diabetes Federation*, 2014.

IP, M.S.; et al. Obstrutive Sleep Apnea is Independently Associated With Insulin Resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, [S.I.], v. 165, p. 670-6, 2002.

JUN, J., POLOTSKY, V. Y. Metabolic consequences of sleep-disordered breathing. *ILAR J.*, [S.I.], v. 50, p. 289-306, 2009.

KANSTRUP, I.L.; POULSEN, T.D.; HANSEN, J.M.; ANDERSEN, L.J.; BESTLE, M.H.; CHRISTENSEN, N.J.; OLSEN, N.V. Blood pressure and plasma catecholamines in acute and prolonged hypoxia: effects of local hypothermia. *J Appl Physiol.*, [S.I.], v. 87, p. 2053-8, 1999.

KHAW K.T.; WAREHAM N.; BINGHAM S.; LUBEN R.; WELCH A.; DAY N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.*, [S.l.], v. 141, n. 6, p. 413-20, 2004.

KHAW, K.T.; WAREHAM, N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol.*, [S.l.], v. 17, n. 6, p. 637-43, 2006.

LARSEN, J.J.; HANSEN, J.M.; OLSEN, N.V.; GALBO, H.; DELA, F. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men. *J Physiol.*, [S.l.], v. 504, p. 241-9, 1997.

LEMES, L. Efeitos antropométricos, clínicos, laboratoriais e polissonográficos do CPAP nasal por 12 semanas em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono de moderada a grave intensidade: associações com o índice de massa corporal, com a faixa etária e com a morfologia do pescoço. 2007. 169p. Doutorado. Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Biologia (Biociências Nucleares).

LIU, H.; LIU, J. ; XIONG, S.; et al. The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Tongji Med Univ*, [S.l.], v. 20, p. 200-2, 2000.

LOUIS, M.; PUNJABI, N.M. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol*, [S.l.], v. 106, n. 5, p. 1538-44, 2009.

MAZZEO, R.S.; CARROLL, J.D.; BUTTERFIELD, G.E.; BRAUN, B.; ROCK, P.B.; WOLFEL, E.E.; ZAMUDIO, S.; MOORE, L.G. Catecholamine responses to alpha-adrenergic blockade during exercise in women acutely exposed to altitude. *J Appl Physiol.*, [S.l.], v. 90, p. 121-6, 2001.

MESLIER, N.; GAGNADOUX, F.; GIRAUD, P.; et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.*, [S.l.], v. 22, n. 1, p. 156-60, 2003.

NATHAN D.M.; KUENEN J.; BORG R.; ZHENG H.; SCHOENFELD D.; HEINE R.J. A1c-Derived Average Glucose Study Group Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 31, p. 1473-8, 2008.

NETO, L.M.; FAVA, A.S.; LOPES, H.C.; STAMM, A. Estudo epidemiológico das alterações estruturais da cavidade nasal associadas à síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAOS). *Rev Bras Otorrinolaringol.*, [S.l.], v. 71, n. 4, p. 464-6, 2005.

OLTMANN, K.M.; GEHRING, H.; RUDOLF, S.; et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med*, [S.l.], v. 169, p. 1231-7, 2004.

PAPANAS, N.; STEIROPOULOS, P.; NENA, E.; TZOUVELEKIS, A.; MALTEZOS, E.; TRAKADA, G.; BOUROS, D. HbA1c is associated with severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in nondiabetic men. *Vasc Health Risk Manag*, [S.l.], v. 5, p. 751-6, 2009.

PAMIDI, S.; ARONSOHN, R.S.; TASALI, E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, [S.l.], v. 24, p. 703-5, 2010.

PAMIDI, S.; TASALI, E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Front Neurol.*, [S.l.], v. 3, p. 126, 2012.

PETERSON, K. P. et al. What is hemoglobin A1c? An analysis of glycosylated hemoglobins by electrospray ionization mass spectrometry. *Clin Chem.*, [S.l.], v. 44, p. 1951-8, 1998.

POLOTSKY, V.Y.; LI, J.; PUNJABI, N.M.; et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol.*, [S.l.], v. 552, p. 253-64, 2003.

POLOTSKY, V.Y.; RUBIN, A.E.; BALBIR, A.; DEAN, T.; SMITH, P.L.; SCHWARTZ, A.R.; O'DONNELL, C.P. Intermittent hypoxia causes REM sleep deficits and decreases EEG delta power in NREM sleep in the C57BL/6J mouse. *Sleep Med.*, [S.l.], v. 7, n. 1, p. 7-16, 2006.

PUNJABI, N.M.; SORKIN, J.D.; KATZEL, LI; et al. Sleep-disordered Breathing and Insulin Resistance in Middle-aged and Overweight Men. *Am J Respir Crit Care Med*, [S.l.], v. 165, p. 677-82, 2002.

PUNJABI, N.M.; POLOTSKY, V.Y. Disorders of Glucose Metabolism in Sleep Apnea. *J Appl Physiol.*, [S.l.], v. 99, p. 2008-19, 2005.

PUNJABI, N.M.; SHAHAR, E.; REDLINE, S.; GOTTLIEB, D.J.; GIVELBER, R.; RESNICK, H.E. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.*, [S.l.], v. 160, n. 6, p. 521-30, 2004.

REDLINE, S.; YENOKYAN, G.; GOTTLIEB, D.J.; et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.*, [S.l.], v. 182, p. 269-77, 2010.

ROTHMAN, D.L.; SHULMAN, R.G.; SHULMAN, G.I. ³¹P nuclear magnetic resonance measurements of muscle glucose-6-phosphate: evidence for reduced insulin-dependent muscle glucose transport or phosphorylation activity in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, [S.l.], v. 89, p. 1069-75, 1992.

RUEHLAND, W.R.; ROCHFORD, P.D.; O'DONOGHUE, F.J.; PIERCE, R.J.; SINGH, P.; THORNTON, A.T. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*, [S.l.], v. 32, p. 150-7, 2009.

SACKS, D. B.; et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem*, [S.l.], v. 48, p. 436-72, 2002.

SACKS, D.B. Carbohydrate. In: BURTIS, C. A; ASHWOOD, E. R. (eds.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999. p. 750-808.

SELVIN, E.; STEFFES, M.W.; ZHU, H.; et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.*, [S.l.], v. 362, p. 800-11, 2010.

SHAW, J.E.; PUNJABI, N.M.; WILDING, J.P.; ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.Z.; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract.*, [S.l.], v. 81, n. 1, p. 2-12, 2008.

SOUZA, C.F.; GROSS, J.L.; GERCHMAN, F.; LEITÃO, C.B. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, [S.l.], v. 56, n. 5, p. 275-84, 2012.

STRATTON, I.M.; ADLER, A.I.; NEIL, H.A.; et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, [S.I.], v. 321, n. 7258, p. 405-12, 2000.

THURNHEER R. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease - time to act. *Swiss Med Wkly.*, [S.I.], v. 137, n. 15-16, p. 217-22, 2007.

TKACOVA, R.; DORKOVA, Z.; MOLCANYIOVA, A.; RADLKOVA, Z.; KLIMES, I.; TKAC, I. Cardiovascular Risk and Insulin Resistance in Patients with Obstrutive Sleep Apnea. *Med Sci Monit*, [S.I.], v. 14, n. 9, p. CR438-44, 2008.

TUFIK, S.; SANTOS-SILVA, R.; TADDEI, J.A.; BITTENCOURT, L.R.A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.*, [S.I.], v. 11, p. 441-6, 2010.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in the patients with type 2 Diabetes. *Lancet*, [S.I.], v. 352, p. 837-53, 1998.

VGONTZAS A.N.; PAPANICOLAOU D.A.; BIXLER E.O.; et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.*, [S.I.], v. 85, p. 1151-8, 2000.

XU J.; LONG Y.S.; GOZAL D.; EPSTEIN P.N. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, [S.I.], v. 46, n. 6, p. 783-90, 2009.

YOKO E.T.; ALONSO L.C.; ROMANO L.C.; ROSA T.C.; O'DOHERTY R.M.; GARCIA-OCANA A.; MINOGUCHI K.; O'DONNELL C.P. Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice. *J Physiol.*, [S.I.], v. 586, n. 3, p. 899-911, 2008.

YOUNG T.; PALTA M.; DEMPSEY J.; SKATRUD J.; WEBER S.; BADR S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.*, [S.I.], v. 328, n. 17, p. 1230-5, 1993.

ZANCANELLA, E.; HADDAD, F.; OLIVEIRA, L.; NAKASATO, A.; et al. Obstructive sleep apnea and primary snoring: diagnosis. *Braz J Otorhinolaryngol.*, [S.I.], v. 80, n. 1 Suppl 1, p. 1-16, 2014.

ZIEGLER, M.G.; MILLS, P.J.; LOREDO, J.S.; ANCOLI-ISRAEL, S.; DIMSDALE, J.E. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, [S.l.], v. 120, p. 887-93, 2001.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE - HUGG

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - RESOLUÇÃO CNS Nº 196/96

Prezado (a) Senhor (a) _____

Estamos desenvolvendo um estudo que visa observar a relação entre doenças sistêmicas associadas a distúrbios respiratórios do sono, especialmente, síndrome da apneia do sono, presença de sonolência diurna e a intensidade de roncos em pacientes, buscando associações entre estas e outras doenças sistêmicas para que, dessa forma, obtenhamos um melhor entendimento da fisiopatologia destes distúrbios e seu melhor manejo. Esta pesquisa foi registrada no SISNEP com o título de: ESTUDO DE CONDIÇÕES PREDISPOSTAS E DE COMORBIDADES ASSOCIADAS AOS DISTÚRBIOS RELACIONADOS AO SONO e você está sendo convidado a participar deste trabalho.

Esclarecemos que durante a realização do estudo não haverá riscos ou desconfortos, nem tampouco custos ou forma de pagamento pela sua participação. Para fins de confidencialidade, seu nome não será divulgado em qualquer momento.

A sua participação no trabalho corresponde a ser submetido, quando solicitado a:

1 - avaliação física () SIM () NÃO, 2 - exames de sangue () SIM () NÃO, 3 - polissonografia () SIM () NÃO e 4 - preenchimento de questionário relacionado ao seu sono () SIM () NÃO.

Estaremos sempre à disposição para qualquer esclarecimento acerca dos assuntos relacionados à pesquisa no telefone (21) 22644949 e também no Ambulatório de Otorrinolaringologia do HUGG.

A presente pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa do HUGG, tendo sido aprovada do ponto de vista ético. O CEP/HUGG pode ser contatado através do telefone 2264-5177.

A sua contribuição neste estudo é completamente voluntária e o senhor (a) pode se recusar a participar ou interromper sua participação se for de sua vontade. Não haverá qualquer penalidade ou perda de benefícios caso opte por uma destas opções.

Solicitamos a sua assinatura neste termo de consentimento para confirmar a compreensão do convite e a sua disposição para contribuir no projeto, em concordância com

a resolução CNS nº 196/96 que regulamenta a realização de pesquisas envolvendo seres humanos.

Desde já, agradecemos a sua atenção.

Pesquisador Responsável

Eu, _____, após leitura deste termo de consentimento, declaro que compreendi o objetivo deste estudo e confirmo o meu interesse em participar desta pesquisa.

Rio de Janeiro, ____ / ____ / ____

Assinatura do Participante ou Responsável

x _____