

# Prevalencia de síndrome metabólico y obesidad en pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHOS) en el Hospital Universitario San Ignacio

## Prevalence of metabolic syndrome and obesity in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) at Hospital Universitario San Ignacio

Álvaro Ruiz Morales, MD., MSc.<sup>(1)</sup>; Patricia Hidalgo Martínez, MD., MSc.<sup>(2)</sup>; Sandra Amado Garzón, MD.<sup>(3)</sup>; Libardo Medina López, MD.<sup>(4)</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** existe una clara relación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHOS) y el sobrepeso, los cuales a su vez están asociados con aumento del riesgo cardiovascular. En Colombia se dispone de pocos datos sobre la frecuencia del SAHOS, así como de la frecuencia de su asociación con dichos factores. Se describe la prevalencia de obesidad y de síndrome metabólico en los pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño en el Hospital Universitario San Ignacio, en Bogotá.

**Métodos:** se describe la frecuencia de obesidad (índice de masa corporal mayor de 30) en pacientes con SAHOS, perímetro abdominal, valores de colesterol total, HDL, triglicéridos, LDL, glucemia preprandial y TSH, y las diferencias entre aquellos con y sin SAHOS y aquellos con y sin síndrome metabólico.

**Resultados:** del total de sujetos, 215 tuvieron diagnóstico de SAHOS (66%), 69 no lo tuvieron (21,4%) y 37 tuvieron un resultado de polisomnograma no válido. Se encontró alta prevalencia de síndrome metabólico en el subgrupo de pacientes analizados. De los pacientes con síndrome metabólico la mayoría tenían SAHOS lo cual no fue estadísticamente significativo ( $p=0,155$ ), posiblemente por ser una pequeña muestra de toda la población. No se encontró correlación entre la escala de somnolencia de Epworth y la severidad del SAHOS por el índice de apnea-hipopnea (IAH) ( $r=0,13$ ).

**Conclusiones:** al igual que lo reportado en la literatura, en este estudio se encontró alta prevalencia de obesidad y SAHOS en la población estudiada. Se halló alta coexistencia del síndrome metabólico, SAHOS e hipertensión arterial, con lo cual se corrobora que estos pacientes constituyen un grupo de alto riesgo cardiovascular, en quienes debe hacerse intervención temprana.

**Palabras claves:** apnea del sueño, síndrome metabólico, obesidad, polisomnograma.

### ABSTRACT

**Introduction:** there is a clear relationship between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and overweight; both, in their turn, are associated with increased cardiovascular risk. In Colombia, there is scarce data about the frequency of OSAHS and its association with these factors. In this article, we describe the prevalence of obesity and metabolic syndrome in patients with OSAHS at Hospital Universitario San Ignacio in Bogotá.

**Methods:** we describe the frequency of obesity (body mass index greater than 30) in patients with OSA, abdominal perimeter, total cholesterol values, HDL, triglycerides, LDL, fasting blood glucose, and TSH; as well as the differences between patients with and without OSAHS and those with and without metabolic syndrome.

<sup>(1)</sup> Internista, Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

<sup>(2)</sup> Internista, Neumóloga. Unidad de Neumología, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

<sup>(3)</sup> Internista, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

<sup>(4)</sup> Internista. Bogotá, Colombia. De quién es esta afiliación?

**Correspondencia:** phidalgo@husi.org.co

**Recibido:** octubre 4 de 2012. **Aceptado:** octubre 24 de 2012.

**Results:** from the total number of subjects, 215 were diagnosed with OSA (66%), 69 did not have the syndrome (21,4%), and 37 had an invalid polysomnogram. A high prevalence of metabolic syndrome was found in the subgroup of patients that was analyzed. Most of the patients with metabolic syndrome had OSA, which was not statistically significant ( $p=0,155$ ), possibly due to the fact that it was a small sample of the total population. No correlation was found between the Epworth sleepiness scale and the severity of OSA according to the apnea-hypopnea index ( $r=0,13$ ).

**Conclusions:** in accordance with the literature, this study found a high prevalence of obesity and OSA in the population under study. There was a high rate of coexistence of metabolic syndrome, OSA, and high blood pressure, which confirms the fact that these patients form a group whose cardiovascular risk is high, and therefore require early intervention.

**Keywords:** sleep apnea, metabolic syndrome, obesity, polysomnogram.

*Rev Colomb Neumol 2012; 24: 18-23.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una entidad con compromiso multisistémico, caracterizada por episodios recurrentes de colapso parcial o total de la vía aérea superior durante el sueño, lo que lleva a ronquido, desaturación arterial de oxígeno y presencia de microdespertares que reanudan la respiración (1).

La hipoxemia y la fragmentación del sueño son las que determinarán las alteraciones en los diferentes órganos y sistemas con múltiples efectos secundarios especialmente cardiovasculares, así como empeoramiento en el estado y pronóstico en pacientes con enfermedad cardíaca establecida (2).

La obesidad constituye un claro factor de riesgo para el SAHOS tal como se demostró en la cohorte de sueño de Wisconsin, en la cual un aumento de la desviación estándar en el índice de masa corporal se asoció con incremento de 4,5 veces en el riesgo de SAHOS. No obstante, aunque gran parte de los pacientes con SAHOS son obesos, no todos los obesos tienen SAHOS y muchos de éstos entran a ser catalogados dentro de un grupo definido como síndrome de hipoventilación-obesidad, caracterizado por hipercapnia asociada con obesidad, mediada por mecanismos diferentes (1, 2).

La obesidad, por un lado, se asocia con alteraciones anatómicas y fisiológicas en la vía aérea así como disminución en la capacidad funcional residual. Es importante mencionar que además del índice de masa corporal, la disposición de la grasa es relevante, particularmente la obesidad central y el aumento del perímetro del cuello (3, 4).

El estudio de todas las alteraciones mencionadas ha permitido describir una relación directa probable entre el SAHOS y la intolerancia a la glucosa, independiente de la presencia de obesidad (1, 3). Algunos autores como Wilcox y colaboradores postulan al SAHOS como

un componente más del síndrome metabólico. Sin embargo, esto es difícil de afirmar teniendo en cuenta que incluso en análisis de grandes bases de datos como en el *Sleep Heart Health Study*, aún después del ajuste por diferentes variables como índice de masa corporal y circunferencia abdominal, no se ha logrado eliminar por completo el posible factor de confusión dado por el aumento de grasa visceral en la obesidad y la edad en los pacientes con SAHOS (3).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se recolectaron 320 pacientes a quienes se les realizó polisomnograma en el laboratorio de sueño del Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) entre agosto de 2006 y noviembre de 2007, quienes a su vez fueron remitidos de la consulta externa por presentar ronquido y/o somnolencia diurna. Se clasificaron mediante el índice de apnea-hipopnea (IAH) como diagnóstico de SAHOS, ( $IAH \geq 5/h$ ) y no SAHOS ( $IAH < 5/h$ ). En cuanto a severidad, se catalogaron de acuerdo con el IAH en: leve (5- 15), moderado (15-30) y severo ( $>30$ ).

El polisomnograma se realizó entre las 9 pm y las 6 am. El estudio incluyó transductores para flujo nasal y oral, electroencefalograma, electro-oculograma, electro-miograma, electrocardiograma, cinturones para la medición de impedancia del esfuerzo abdominal y torácico, oximetría de pulso y sensores para cambios de posición durante el sueño. Para la lectura del polisomnograma se tuvieron en cuenta las normas establecidas por la Academia Americana de Medicina del Sueño.

Los criterios usados para síndrome metabólico fueron: perímetro abdominal  $> 90$  centímetros en hombres y  $80$  cm en mujeres y al menos dos de los siguientes factores: colesterol HDL  $<40$  mg/dL en hombres y  $<50$  mg/dL en mujeres, triglicéridos  $>150$  mg/dL, hipertensión arterial o tensión arterial  $>130/85$  mm Hg, glucemia en ayunas  $>100$  mg/dL o antecedente de diabetes estar recibiendo medicamentos para cualquiera de estas entidades.

Al ingreso, todos los pacientes llenaron un formulario completo de antecedentes médicos y síntomas. Se tomaron datos de perfil lipídico completo: colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, colesterol LDL, glucemia basal y TSH. También se tomaron medidas antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y perímetro abdominal; se realizó además el cuestionario de la escala de somnolencia de Epworth, que consta de ocho preguntas que tratan de evaluar de forma cuantitativa (con un puntaje de 0-3 para cada una) el grado de somnolencia referido por el paciente, con un total de 24 puntos. Se ha establecido que un puntaje superior a 10 predice la manifestación de trastornos del sueño (35).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Todos los datos fueron almacenados en una base en Microsoft Excel; los resultados fueron analizados con Stata 10.0 de Statacorp. Se calcularon medias, medianas, desviaciones estándar, rangos e intervalos de confianza para los parámetros antropométricos, epidemiológicos y bioquímicos.

Para el análisis se hicieron pruebas t de student para variables continuas y chi-cuadrado (con corrección de Yates si era apropiado) para variables ordinales o nominales. Para la correlación se utilizó la r de Pearson. En todos los casos se utilizó como límite de significación estadística el valor de p=0,05.

**RESULTADOS**

Se incluyeron en total 321 sujetos con polisomnograma, de los cuales 172 (53,5%) eran hombres. El promedio de edad del grupo fue 55 años (rango 19 a 88 años).

Del total de sujetos, 215 tuvieron diagnóstico de SAHOS (67%); 69 pacientes no tuvieron el diagnóstico (21,4%) y 37 presentaron un resultado de polisomnograma no válido (37%) (Figura 1).

Del total de 321 pacientes, 215 tenían IAH mayor de 5, lo que corresponde a 75,7% de los pacientes. Se discriminó esta población entre los que tenían SAHOS leve, moderado y severo de acuerdo con el IAH (Tabla 1).

Como se muestra en la figura 2, la mayoría eran obesos (índice de masa corporal >30), con un total de 203 pacientes y la mayoría tenían SAHOS. A su vez, se encontró alta prevalencia de síndrome metabólico en un subgrupo de pacientes analizados (Tabla 2).

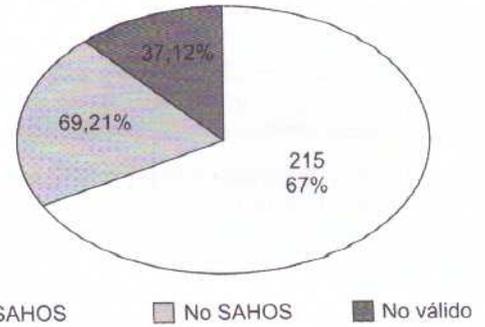


Figura 1. Resultados de los polisomnogramas.

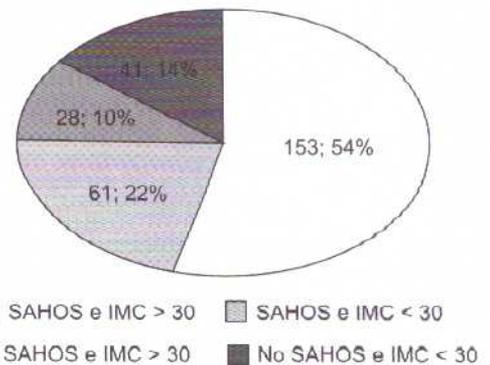


Figura 2. Coexistencia de obesidad y SAHOS.

Tabla 1. Frecuencia de SAHOS por severidad según el IAH.

Índice	Frecuencia	Porcentaje
No SAHOS	69	24%
SAHOS leve	77	27%
SAHOS moderado	49	17%
SAHOS severo	90	32%

Tabla 2. Frecuencia de SAHOS y síndrome metabólico.

	Síndrome metabólico	No síndrome metabólico
No SAHOS	6 (13,3%)	12 (25%)
SAHOS	39 (86%)	36 (75%)
Total	45	48

La mayoría de los pacientes con síndrome metabólico tenía SAHOS ( $p=0,155$ ) lo cual no fue estadísticamente significativo, posiblemente por el bajo tamaño muestral.

La diferencia en índice de masa corporal entre quienes tenían y no tenían síndrome metabólico no fue muy alta, 2,84 ( $p=0,02$ ), lo cual, en parte, puede explicarse porque la población estudiada era predominantemente obesa.

La mayoría de los pacientes con SAHOS fueron hombres, de los cuales 62% eran obesos. De igual forma, la mayoría de las mujeres con SAHOS tenían obesidad. La frecuencia de mujeres obesas con SAHOS fue mayor que en el grupo de hombres.

Las frecuencias de las diferentes comorbilidades encontradas en la población general y su distribución por sexo y diagnóstico de SAHOS se muestran en la tabla 3.

Tal como se describe en la literatura, en nuestro estudio se encontró una alta frecuencia de hipertensión arterial en los pacientes con SAHOS (114 pacientes, 45,6%), mientras que en el grupo de pacientes sin SAHOS fue de 37% ( $p=0,02$ ). Así mismo, entre toda la población estudiada se encontró una prevalencia de 9,3% para diabetes mellitus y de 19% para hipotiroidismo.

De otra parte, se analizó la correlación entre la escala de Epworth y el IAH y no se halló asociación ni con un punto de corte de 10 ( $r=0,13$ ) ni con uno de 18 ( $r=0,096$ ) (Figura 3).

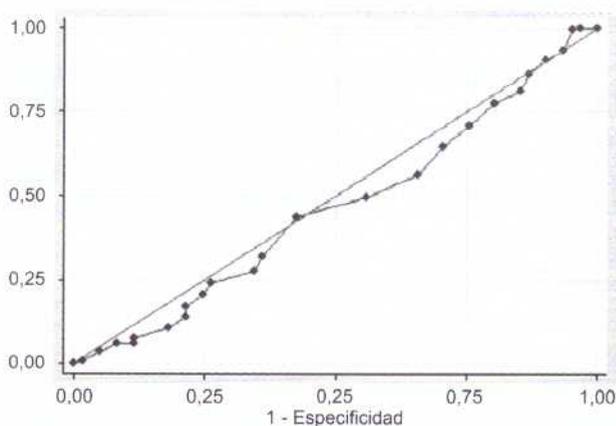
## DISCUSIÓN

El SAHOS se considera un problema de salud pública, teniendo en cuenta su prevalencia, impacto

social y laboral, morbilidad y mortalidad, y costos asociados (1, 2). Dentro de las complicaciones descritas de la enfermedad figuran: hipertensión arterial de difícil control, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, alteraciones neuropsiquiátricas, disfunción sexual y aumento en el riesgo de accidentes de tránsito (3, 4, 7, 14, 15, 16).

La mortalidad se calcula entre 6% a 11%, y dentro de este rango 55 % de los casos tiene lugar durante el sueño y 24% mueren en accidentes de tránsito (1, 3).

Aunque es una entidad subdiagnosticada, en la cohorte de sueño de Wisconsin, en un grupo de individuos entre los 30 y 60 años se describe una prevalencia de SAHOS de 4% en hombres y 2% en mujeres (3, 23, 24). En nuestro estudio se encontró una prevalencia



Área bajo curva ROC = 0,4647

Figura 3. Escala de Epworth y SAHOS.

Tabla 3. Frecuencia de comorbilidades en pacientes con y sin SAHOS.

	HTA	DM	EC	HTP	ASMA	EPOC	Hipo.	ICC	Depr.	RGE	ANS
SAHOS	114 (53%)	23 (10,6%)	25 (11,6%)	37 (17,2%)	13 (6%)	41 (20%)	43 (10,2%)	22 (15,3%)	33 (16,7%)	36 (19%)	41
No SAHOS	26 (37,6%)	4 (5,7%)	1 (1,4%)	13 (18,8%)	6 (8,6%)	9 (13%)	10 (14,4%)	3 (4,34%)	8 (11,5%)	9 (13%)	12 (17,3%)
Hombres	79 (45,9%)	11 (6,3%)	21 (12,2%)	26 (15,1%)	8 (4,6%)	29 (16,8%)	22 (12,7%)	16 (9,3%)	9 (5,2%)	22 (12,7%)	24 (13,9%)
Mujeres	85 (57%)	19 (12,7%)	11 (7,38%)	35 (23,4%)	14 (9,4%)	34 (22,8%)	39 (26,1%)	15 (10%)	35 (23,4%)	28 (18,7%)	34 (22,8%)

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, EC: enfermedad coronaria, HTP: hipertensión pulmonar, Hipo: hipotiroidismo, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, Depr: depresión, RGE: reflujo gastroesofágico, ANS: ansiedad.

de 66% de la entidad en la población estudiada. De esta manera tres de cada cuatro pacientes sometidos a polisomnografía en el laboratorio de sueño del HUSI, tenían SAHOS.

Al igual que lo reportado en la literatura, en este estudio se evidenció una alta prevalencia de obesidad y SAHOS en la población estudiada.

Es importante anotar que estos datos no reflejan la prevalencia del SAHOS en la población general ya que de alguna manera los pacientes analizados tenían alguna indicación clínica (ronquido o somnolencia diurna) para la realización del polisomnograma, lo que podría explicar en parte la alta presencia de estudios positivos en la población estudiada.

Igualmente, dicha población se caracterizaba por tener un mayor número de comorbilidades a diferencia del grupo de no SAHOS, de ahí que los autores de este artículo crean que esto podría deberse a que la mayoría de los pacientes con SAHOS eran obesos y en estos usualmente se encuentra mayor frecuencia de otras enfermedades asociadas.

En un subgrupo de pacientes analizados se determinó que un tercio de los aquellos sin SAHOS tenían síndrome metabólico y que la mitad de quienes tenían SAHOS padecían la enfermedad, aunque con una diferencia estadísticamente no significativa, lo cual puede atribuirse a la pequeña muestra de pacientes.

Esta asociación entre SAHOS y síndrome metabólico se puede explicar por la presencia de actividad inflamatoria aumentada, lo cual es motivo de estudio por parte de varios autores (3, 4). Trabajos realizados en animales y unos pocos en humanos, muestran que la hipoxia a corto y a largo plazo puede generar alteración en la homeostasis de la glucosa, con aumento en los niveles de insulina y disminución en la acción y sensibilidad a la misma, y que este hecho se ha atribuido, entre otras razones, a la liberación de citocinas inflamatorias como interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva, aumento en la activación de los monocitos y linfocitos, alteración neuroendocrina, cambios en la liberación de adipocinas (bajos niveles de leptina, adiponectina, resistina) y actividad simpática elevada, que estimula la liberación de ácidos grasos no esterificados y disminuye la sensibilidad a la insulina (4).

Otros de los datos analizados en nuestro estudio fue la correlación entre el puntaje de la escala de somnolencia de Epworth y el IAH. Johns y colaboradores, encontraron una pobre correlación entre la escala de Epworth y el IAH ( $r=0.550$ ) y asociación entre esta

escala y la severidad del SAHOS (1-4); sin embargo, esta correlación fue estadísticamente significativa para el SAHOS severo y no hubo mayor diferencia entre el SAHOS leve y el moderado (35).

En nuestro estudio no hubo correlación entre la escala de Epworth y el IAH; no obstante, es claro que esta escala se caracteriza por cierta subjetividad y por consiguiente puede estar influida por múltiples factores. Sería interesante realizar más estudios que analicen esta correlación en nuestra población e incluso plantear la necesidad de crear una forma más objetiva de evaluar la somnolencia.

Como ya se expresó, en Colombia existen pocos datos acerca de la prevalencia y las características del SAHOS en adultos, de tal manera que este estudio podría constituir el punto de partida para otros, teniendo en cuenta que el SAHOS constituye un factor de riesgo cardiovascular importante controlable y, por qué no, prevenible. Así mismo, sería interesante ver el comportamiento de los diferentes parámetros inflamatorios ya mencionados en pacientes a la altura de Bogotá, puesto que los estudios originales generalmente se han llevado a cabo a nivel del mar.

Finalmente, al igual que lo describen otros autores, en nuestro estudio se encontró alta coexistencia del síndrome metabólico, SAHOS e hipertensión arterial, con lo cual se corrobora que estos pacientes constituyen un grupo de alto riesgo cardiovascular en quienes debe hacerse vigilancia e intervención tempranas.

La coexistencia del síndrome metabólico y SAHOS puede potenciar el peso de los factores de riesgo (por alteraciones en oxigenación y ventilación) y debe ser considerada como una situación de mayor riesgo cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cirignotta F. Classification and definition of respiratory disorders during sleep. *Minerva* 2004; 95: 177-85.
2. Bradley D. Sleep apnea and heart failure part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1671-78.
3. Olson E, Park J. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Prim Care* 2005; 32: 329-59.
4. Nisha A, Punjabi N. Sleep apnea and metabolic dysfunction: cause or co-relation. *Sleep Med Clin* 2007; 237-50.
5. Thakkar K, Yao M. Diagnostic studies in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin N Am* 2007; 40: 785-805.
6. Namyslowsky G. Sleep study in patients with overweight and obesity. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 59-65.

7. Giray N. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep* 2005; 28: 1405-11.
8. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 234-7.
9. Kiwull-Schune HF. Low-dose acetazolamide does affect respiratory muscle function in spontaneously breathing anesthetized rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 478-83.
10. Colin W. Surgical treatment of obstructive sleep apnea. *AORN J* 2005; 82: 372-74.
11. Crookes P. Surgical treatment of morbid obesity. *Annu Rev Med* 2006; 57: 243-264.
12. Shinji T. Obstructive sleep apnea causes systemic inflammation and metabolic syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 169: A430.
13. Shamsuzzaman A. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-64.
14. Steven R. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-41.
15. Harsch I, Hahn EG, Konturek PC. Insulin resistance and other metabolic aspects of the obstructive sleep apnea syndrome. *Med Sci Monit* 2005; 11: RA70-5.
16. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Medicine Reviews* 2005; 9: 211-24.
17. Bounhoure JP, Galinier M, Didier A, Leophonte P. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease. *Bull Acad Natl Med* 2005; 189: 445-59.
18. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-82.
19. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-Based Study of Sleep-Disordered Breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52.
20. Peppard P, Young T, Plata M. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
21. Nieto FJ, Young T. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
22. Wolk R, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 2003; 24: 195-205.
23. Faccenda J, Mackay T, Boon N, Douglas N. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-48.
24. Maek K, Skatrud J, Finn L, Palta M. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002; 122: 1125-32.
25. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68-73.
26. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski Sm, Leung Rs, Tisler A, Floras Js. Refractory hypertension and sleep apnea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21: 241-47.
27. Barbe F, Mayoralas LR, Durán J, Masa JF, Maimo A, Monsterrat JM. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. *Ann Inter Med* 2001; 134: 1015-23.
28. Robinson G, Smith D, Langford, B, Davies R, Stradling J. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir Dis* 2006; 27: 1229-35.
29. Grupo Español de Sueño. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 3S-110S.
30. Schafer H, Koehler U, Ewing S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92: 79-84.
31. Shahar E, Whitney C, Redline S, Lee S, Lee S, Newman A, Nieto FJ et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Am Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
32. Franklin K, Nilsson J, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-87.
33. Mooe T, Franklin K, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117: 1597-1602.
34. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-54.