

## SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO, OBESIDAD Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

*Carlos Zamarrón Sanz, Fernanda Pichel Guerrero  
Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Santiago*

El síndrome de apnea del sueño (SAS) es una enfermedad común, con una prevalencia aproximada del 2% en mujeres y del 4% en hombres<sup>1</sup>. Durante los últimos años, esta enfermedad ha sido asociada a un incremento de morbilidad de origen cardiovascular<sup>2,3</sup> y reconocida como un problema importante de salud pública<sup>4</sup>. El SAS presenta una compleja constelación de síntomas y signos, como consecuencia de la presencia de apneas recurrentes durante el sueño, debidas a la obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior.

Las apneas suelen finalizar cuando se produce un breve despertar o "arousal", con lo que los músculos dilatadores de la vía aérea superior recuperan el tono de vigilia y se reanuda el flujo. La repetición de la secuencia apneas -"arousals" durante toda la noche conduce a hipoxemia nocturna y fragmentación del sueño. Todo ello acarrea que el sueño del paciente con SAS sea diferente al normal, tanto desde un punto de vista cuantitativo como cualitativo. La presencia de somnolencia diurna excesiva, ronquido y sueño agitado constituyen tres de las características clínicas principales del SAS. Además, estos pacientes pueden referir cefalea y sensación de embotamiento, fundamentalmente matutino.

El SAS se manifiesta en todas las edades y en ambos sexos, pero característicamente en varones de edad media, con ronquido habitual y sobrepeso<sup>1,5</sup>. Estudios realizados recientemente indican que esta enfermedad afecta al 6,8% de los sujetos entre 50 y 70 años<sup>6</sup>.

### *Correspondencia:*

*Carlos Zamarrón, MD. Servicio de Neumología  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
C/ Choupana s/n 15706. Santiago de Compostela  
e-mail: carlos.zamarron.sanz@sergas.es*

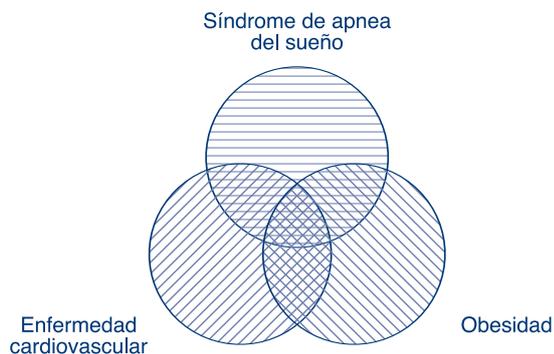
La polisomnografía es una prueba fundamental para el diagnóstico, e indispensable para el manejo terapéutico de los enfermos con SAS<sup>7</sup>. Con respecto a la estrategia terapéutica utilizada, la pérdida de peso, la aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y la cirugía son los tratamientos más empleados. La CPAP, introducida en los años 80, es el tratamiento más común y efectivo en la mayoría de los pacientes con SAS, revirtiendo las alteraciones respiratorias que se producen durante el sueño y eliminando el exceso de morbilidad asociada a esta enfermedad<sup>2</sup>.

### **Síndrome de apnea del sueño y enfermedades cardiovasculares**

El SAS ha sido relacionado con complicaciones cardiovasculares<sup>2,3,8-10</sup>. En primer lugar, diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que existe una asociación entre el SAS y la hipertensión arterial<sup>11-13</sup>. En segundo lugar, determinados estudios muestran una asociación entre el SAS y la cardiopatía isquémica<sup>14-18</sup>. Por último, estudios recientes sugieren que el SAS puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades vasculares cerebrales<sup>19,20</sup>.

El mecanismo por el que el SAS puede favorecer el desarrollo de enfermedades vasculares aún no está claramente establecido. Desde hace años se conoce que los episodios de apnea obstructiva condicionan un incremento de la presión negativa intratorácica, hipoxia, microdespertares y modificaciones del sistema nervioso autónomo. Este cambio en la presión negativa intratorácica asociado a la apnea puede provocar la presencia de un estado de pseudohipervolemia, incremento del factor natriurético atrial y disminución de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona<sup>21, 22</sup>. Distintos estudios también han mostrado que el tono simpático

Figura 1.



está elevado en el SAS. Los registros neurofisiológicos y la cuantificación en plasma o en orina de catecolaminas o de sus metabolitos en los pacientes con SAS han demostrado la existencia de una activación simpática durante la noche<sup>23</sup> y que revierte tras el tratamiento con CPAP<sup>24</sup>.

Diferentes datos de la literatura muestran que los episodios cíclicos de hipoxia-reoxigenación pueden distorsionar la hemostasis vascular<sup>25-28</sup>. Varios trabajos han establecido una relación entre la hipoxia de las células endoteliales y el incremento en la expresión de moléculas de adhesión como E-selectina e ICAM-1<sup>29-30</sup>. Además también se ha detectado una disminución en la actividad fibrinolítica así como una alteración en la función plaquetaria en estos pacientes<sup>31-33</sup>.

### Síndrome de apnea y obesidad

La obesidad se ha tornado una de las mayores amenazas para la salud pública, por su creciente incidencia y por su capacidad de inducir patologías crónicas en casi

todos los sistemas del organismo. La obesidad constituye uno de los elementos de riesgo más importantes en el desarrollo de SAS. El efecto probablemente se ejerce de forma predominante a través de fenómenos mecánicos que favorecen, mediante el acumulo graso cervical, el estrechamiento de la vía aérea. Adicionalmente, constituye uno de los factores de riesgo sobre los que es más factible intervenir desde el punto de vista terapéutico y preventivo. La pérdida de peso se asocia con reducción en la colapsabilidad de la vía respiratoria de pacientes con SAS.

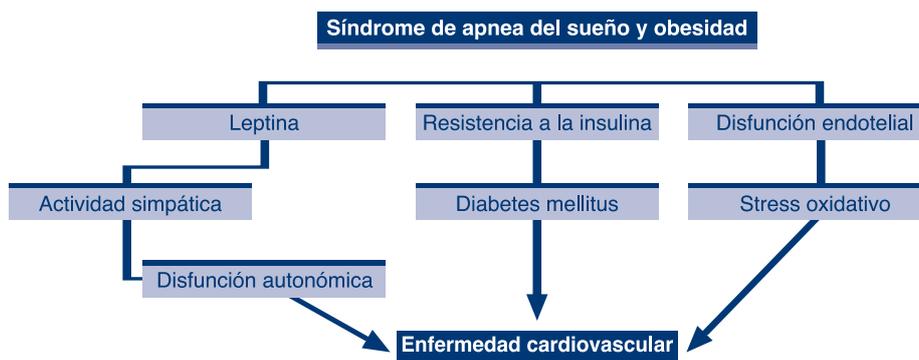
La obesidad, el síndrome de apnea del sueño y las enfermedades cardiovasculares están frecuentemente asociadas (Figura 1). Además, distintos estudios han mostrado que el SAS influye en el metabolismo de la glucosa<sup>34</sup>, pudiendo facilitar la aparición de intolerancia a la misma y al síndrome de resistencia insulínica<sup>35,36</sup>.

### Leptina

Leptina, del griego leptos, que significa delgado, es una proteína de cuyas acciones ya se tenían datos desde 1950 aunque los hallazgos fundamentales se han establecido en los últimos años. En 1994 se consiguió clonar el gen *ob*, que codifica la proteína, lo que permitió determinar posteriormente la leptina como una proteína de 167 aminoácidos que se expresaba únicamente en el tejido adiposo.

La leptina se produce exclusivamente en las células del tejido adiposo en una gran variedad de especies, incluidos los humanos, y su concentración es mayor en individuos con sobrepeso que en los delgados. Existe un ritmo de secreción de leptina en el que el acmé ocurre temprano por la mañana y el nadir por la tarde, detectándose una secreción pulsátil cuyo significado no es bien conocido.

Figura 2.



La principal función de la leptina parece ser la regulación del peso corporal, por disminución de la ingesta de alimentos y aumento de la tasa metabólica.

Desde el descubrimiento de la leptina se han realizado diferentes estudios biológicos dirigidos a la investigación de la obesidad humana y a su implicación en los mecanismos de producción de enfermedades cardiovasculares (Figura 2). Aunque ha sido señalada como un factor que desde los adipocitos induce una respuesta para controlar el peso corporal y el gasto energético, puede representar una señal, también, en el sistema neuroendocrino. La leptina es el factor más importante regulador de insulina.

Diferentes estudios han comprobado que los sujetos con SAS presentan niveles sanguíneos de leptina más altos que los sujetos controles<sup>37,38</sup>. Los sujetos obesos con SAS, sobre todo los que tienen predisposición a la ganancia de peso durante el año previo al diagnóstico, presentan niveles de leptina superiores a los que presentan sujetos obesos de las mismas características sin SAS<sup>39</sup>, lo cual sugiere que, independientemente de la conocida relación entre la obesidad y el incremento de los niveles circulantes de leptina, el SAS puede representar un fenómeno de contribución al estado de leptino-resistencia ya presente en el paciente obeso<sup>39</sup>. El tratamiento del SAS con CPAP condiciona una reducción de la leptina circulante, acercándose a niveles similares a los de los sujetos sin la enfermedad<sup>40</sup>. Este hecho se ha relacionado con una modulación de la actividad simpática<sup>41</sup>. Estos altos niveles de leptina facilitan el desarrollo de enfermedad cardiovascular. En este sentido diversos estudios han mostrado que esta hormona, además de incrementar la actividad del sistema nervioso simpático<sup>42</sup>, facilita la agregación plaquetaria<sup>43</sup> e incrementa la presión arterial<sup>44</sup>.

El hecho de que los niveles circulantes de leptina caigan tras el tratamiento con CPAP sugiere que el SAS puede

ser un estimulante en la producción de leptina más que una consecuencia de la acción de la misma. Ello podría tener relación con los resultados obtenidos en modelos animales de obesidad, donde se ha demostrado que la leptina podría influir en el control de la ventilación<sup>45</sup>. Es posible que unos niveles elevados de leptina en SAS pudieran representar una respuesta compensadora a la hipoventilación presente en algunos enfermos con esta enfermedad<sup>46,47</sup>.

También existe evidencia de un efecto inflamatorio sistémico en el SAS. Se han observado modificaciones en los niveles circulantes de algunas citoquinas cuyo significado es difícil de definir. Se ha mostrado que el ritmo circadiano de secreción de TNF- $\alpha$  está alterado en los pacientes con SAS por lo que se hipotetiza que esta citoquina pueda jugar un papel en la patofisiología de la enfermedad. Otros autores han encontrado incrementos del TNF-  $\alpha$  IL-6 en pacientes con SAS con respecto a controles normales<sup>48</sup>. Dado que también están elevados en otras enfermedades como la narcolepsia, especularon con la posibilidad de que estas citoquinas no tengan un significado fundamental en el SAS, aunque sí un papel mediador en las enfermedades que cursan con somnolencia diurna excesiva<sup>49</sup>.

Trabajos recientes están poniendo de manifiesto la importancia que otros factores reguladores del gasto energético producidos prevalentemente por el tejido adiposo, como la adiponectina y la resistina, tienen en patologías inflamatorias (Tabla 1).

### Adiponectina

La adiponectina es una proteína de 244 aminoácidos perteneciente a la superfamilia C1q/TNF- $\alpha$ <sup>50-51</sup>. Su expresión está regulada por la insulina, lo cual sugiere que puede estar regulada por el estado nutricional y es

Tabla 1. Lugar de síntesis y principales funciones de la leptina y de otras hormonas del metabolismo energético.

Molécula	Lugar de síntesis	Función
Leptina	Tejido adiposo	Envía información al hipotálamo sobre la cantidad de energía almacenada en forma de grasa. Suprime el apetito.
Adiponectina	Tejido adiposo	↓ Resistencia a la insulina.
Resistina	Tejido adiposo	↑ Resistencia a la insulina.
Grelina	Estómago	Envía información al hipotálamo. Estimula el apetito.

un factor regulador del balance energético y funciones del sistema inmune<sup>52</sup>. Recientemente han sido clonados dos receptores de adiponectina<sup>53</sup>. Estos receptores contienen un dominio transmembrana del tipo *std* (*seven transmembrane domain*) aunque es estructuralmente y funcionalmente distinto de los receptores acoplados a proteínas G. El receptor tipo 1 de adiponectina se expresa primariamente en músculo y funciona como un receptor de alta afinidad para la adiponectina globular y de baja afinidad para la secuencia completa de la adiponectina. El receptor tipo 2 se expresa principalmente en hígado y funciona como un receptor de afinidad intermedia para ambas formas de la adiponectina. Estos recientes hallazgos sugieren que los efectos biológicos de la adiponectina dependen de los niveles circulantes de la hormona y de las propiedades de los relativos receptores (isoformas) y también de la expresión tejido-específica de los subtipos receptoriales. Existe una fuerte y consistente asociación inversa entre adiponectina y estado inflamatorio<sup>54</sup>. Los niveles plasmáticos de adiponectina disminuyen antes de la aparición de la obesidad y de la resistencia a insulina, en modelos animales experimentales<sup>55</sup>, sugiriendo que la hipoadiponectinemia contribuya a la patogénesis de estas enfermedades. En el SAS, se ha detectado un incremento en los niveles basales de adiponectina, que revierte tras tratamiento con CPAP<sup>56</sup>.

### Resistina

En el tejido adiposo también se produce la resistina, o FIZZ3, molécula de 12 kiloDaltons que pertenece a una familia de proteínas que presentan un dominio C-terminal rico en cisteínas. La resistina ha sido individuada en el año 2001 como un ARNm producido durante la diferenciación adipocitaria y que estaba regulado negativamente in vitro por fármacos tiazolidindíonicos hipoglicemizantes<sup>57</sup>. Estudios iniciales sugirieron que la resistina podría poseer un papel importante en la regulación de la acción de la insulina suponiendo un punto de unión entre obesidad y diabetes.

En un estudio de 20 sujetos obesos con SAS, los niveles de resistina no se modificaron tras el tratamiento con CPAP, aunque existía correlación entre los niveles basales de esta hormona y los niveles IL6 e ICAM1 lo cual sugiere un nexo con la inflamación<sup>58</sup>.

Este factor adipocitario induce resistencia a insulina y está regulado por PPAR-gamma, IL-4 o IL-3<sup>59-60</sup>. Además, los niveles circulantes de resistina, así como la expresión de su ARNm en varios tejidos, están regulados por hormonas tiroideas y por el estado nutricional y dependen del sexo siendo además la expresión de la resistina tejido-específica<sup>61-62</sup>. Ha sido sugerido que existe una coordinación entre adiponectina, resistina,

leptina y ghrelina en la regulación del ambiente pro-inflamatorio presente en pacientes obesos debido al hecho que las concentraciones plasmáticas de estos factores están relacionadas con los niveles de expresión de los receptores del tumor necrosis factor<sup>63</sup>.

### Grelina

Conjuntamente con las hormonas producidas por el tejido adiposo, se ha observado que otros aparatos como el gastrointestinal, intervienen en la síntesis y regulación de factores implicados en la homeostasis energética. Entre estos factores se encuentra la grelina (*ghrelin*), el secretagogo endógeno de la hormona de crecimiento. Esta hormona, producida prevalentemente por el tejido gástrico, es un péptido de 28 aminoácidos con una potente y selectiva acción sobre la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y en la regulación de la ingesta y el gasto energético<sup>64</sup>. Sus niveles plasmáticos están regulados negativamente por la leptina y la IL-1 participando en una vía orexigénica mediada por el neuropéptido Y (NPY). En modelos de inflamación aguda por LPS (lipolisacárido) los niveles plasmáticos de grelina bajan hasta igualarse con los niveles postprandiales en animales en ayuno<sup>65</sup>, aunque administración repetidas de LPS parecen inducir una respuesta adaptativa elevando los niveles plasmáticos de la hormona y sugiriendo un papel antianoréxico en un modelo experimental de caquexia murina<sup>66</sup>. Finalmente, en modelos de inflamación crónica se ha visto una marcada relación entre el desarrollo de procesos de caquexia inflamatoria y la disminución de niveles circulantes de grelina, sin alteraciones significativas de los niveles de expresión del ARNm de ghrelin en estómago. Estos resultados indican que existe una variación compensatoria de los niveles circulantes de grelina que se relacionan linealmente con la modificaciones de la masa corporal<sup>67</sup>. En un estudio de un pequeño número de casos, los niveles plasmáticos basales de grelina fueron significativamente más altos en los pacientes con SAS que en los controles<sup>68</sup>.

En definitiva, el SAS se ha asociado a alteraciones en el metabolismo de diferentes hormonas, citoquinas y neuropéptidos que intervienen en el control de la ingesta, peso corporal, regulación del sueño y los principales síntomas clínicos y complicaciones vasculares de esta enfermedad. También existe evidencia de un efecto inflamatorio sistémico en el SAS, observándose modificaciones en los niveles circulantes de algunas citoquinas cuyo significado es difícil de definir.

## Bibliografía

1. Young T, Platt M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
2. He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94: 9-14.
3. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest* 1988; 94: 1200-1204.
4. Phillipson EA. Sleep apnea. A major public health problem. *N Engl J Med* 1993; 328: 1271-1273.
5. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, et al. Sintomatología del síndrome de apnea del sueño en población general. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 245-249.
6. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, et al. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50 to 70 years old individuals. A survey. *Respiration* 1999; 66: 317-322.
7. American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 559-568.
8. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population based study of sleep disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-1752.
9. Weiss JW, Launois SH, Anand A, et al. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 367-376.
10. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147 - 2165.
11. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106-109.
12. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 284: 1829-1836.
13. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107: 68-73
14. Moe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep disordered breathing in women: Occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996; 101: 251-256.
15. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 179-184.
16. Zamarrón C, Gude F, Otero Otero Y, et al. Snoring and myocardial infarction: a 4-year follow-up study. *Respir Med* 1999; 93: 108-112.
17. Peker Y, Hedner J, Norum J et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159-165.
18. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-734.
19. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375-380.
20. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, et al. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 267-272.
21. Mackay TW, Fitzpatrick MF, Freestone S, et al. Atrial natriuretic peptide levels in the sleep apnoea /hypopnoea syndrome. *Thorax* 1994; 49: 920-921.
22. Hedner J. Vascular function in OSA. *Sleep* 1996; 19: s213-s217.
23. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772-776.
24. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, et al. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222 - 229.
25. Inauen W, Granger DN, Meininger CJ, et al. Anoxia-reoxygenation induced, neutrophil mediated endothelial cell injury: role of elastase. *Am J Physiol* 1990; 259: H925-931.
26. Yoshida N, Granger DN, Anderson DC, et al. Anoxia - reoxygenation induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1992; 262 (6 Pt 2): H1891- 898.
27. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-939.
28. Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348-353.

29. Ohga E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *Appl Physiol* 1999; 87: 10-14.
30. Russell J, Epstein CJ, Grisham MB, et al. Regulation of E-selectin expression in postischemic intestinal microvasculature. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000; 278: G878-85.
31. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18: 188-194.
32. Bokinsky G, Miller M, Ault K, et al. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest* 1995; 108: 625-630.
33. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 5: 188-195.
34. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677-682.
35. Strohl K. P. Diabetes and Sleep Apnea. *Sleep* 1996; 19: S225-S228.
36. Vgontas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-1158.
37. Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, et al. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004; 23: 601-604.
38. Barcelo A, Barbe F, Llompert E, et al. Neuropeptide Y and leptin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: role of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 183-187.
39. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H234-237.
40. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive air-way pressure therapy. *Circulation* 1999; 100: 706-712.
41. Nohara R, Sasayama S, Nakao K, et al. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax* 2002; 57: 429-434.
42. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, et al. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-278.
43. Konstantinides S, Schafer K, Koschnick S, et al. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1533-1540.
44. Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. High plasma leptin concentrations in hypertensive men but not in hypertensive women. *J Hypertens* 1999; 17: 1289-1295.
45. O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, et al. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol* 2000; 119: 163-70.
46. Polotsky VY, Wilson JA, Smaldone MC, et al. Female gender exacerbates respiratory depression in leptin-deficient obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 15: 1470-1475.
47. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 543-549.
48. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1080-1086.
49. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-1316.
50. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript Biochem Biophys Res Commun 1996; 221: 286-289.
51. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-2450.
52. Motojima K. The physiological role of resistin and its connection with metabolic diseases. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 1171-1173.
53. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769.

54. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 293–300.
55. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 50: 1126–1133
56. Harsch IA, Wallaschofski H, Koebnick C, et al. Adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: course and physiological relevance. *Respiration*. 2004; 71: 580-586.
57. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
58. Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. The link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit* 2004; 10: 510-5.
59. Kim KH, Lee K, Moon YS, et al. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276: 11252–11256.
60. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000;19: 4046–4055.
61. Nogueiras R, Gallego R, Gualillo O. Resistin is expressed in different rat tissues and is regulated in a tissue and gender-specific manner. *FEBS Lett*. 2003; 31;548: 21-7.
62. Nogueiras R, Gualillo O, Caminos JE, et al. Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. *Obes Res* 2003; 11: 408-414.
63. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004;12: 962-71.
64. Gualillo O, Lago F, Gomez-Reino J, et al. Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and mechanism of action. *FEBS Lett* 2003; 25; 552: 105-9.
65. Basa NR, Wang L, Arteaga JR, et al. Bacterial lipopolysaccharide shifts fasted plasma ghrelin to postprandial levels in rats. *Neurosci Lett* 2003; 343: 25-28.
66. Hataya Y, Akamizu T, Hosoda H, et al. Alterations of plasma ghrelin levels in rats with lipopolysaccharide-induced wasting syndrome and effects of ghrelin treatment on the syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5365-71.
67. Otero M, Nogueiras R, Lago F, et al. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 306-310.
68. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22: 251-217.