MISE AU POINT

SAHOS et vitamine D: Quels liens ?

OSAHS and Vitamin D: What links?

Chaouki Feryel[1], Ferrah Sarah [2], DriasDalal[2]
[1]Service de Pneumologie ,EPH Batna
[2] Service d'Endocrinologie , CHU Batna

Résumé
Le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) s'associe souvent à d'autres comorbidités. Le rôle du statut vitaminique D est patent dans de nombreuses pathologies.L'impact de l'insuffisance vitaminique D, relativement fréquente, paraît réel. Les interrelations SAHOS-Vitamine D sont complexes et mal élucidées.Les effets bénéfiques de la normalisation sérique de cette vitamine D ne sont pas toujours corroborés.
Néanmoins, la correction durable de l'hypoxieintermittente associée à une supplémentation vitaminique satisfaisante, durable, expliquerait partiellement les liens : Vitamine D-SAHOS.
Mots clés
SAHOS, Vitamine D, Pression Positive Continue

Summary
Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is often associated with other comorbidities. The role of vitamin D status is obvious in many pathologies.
The impact of vitamin D insufficiency, which is relatively frequent, seems real. The OSAHS-Vitamin D interrelationships are complex and poorly understood.
The beneficial effects of serum normalization of this vitamin D are not always confirmed.
Nevertheless, the lasting correction of intermittent hypoxia associated with satisfactory vitamin D supplementation would partially explain the vitamin D-OSAHS links.
Keywords
OSAHS, Vitamin D, CPAP

Introduction

Le SAHOS, d'origine multifactorielle, s'accompagne assez fréquemment d'autres pathologies chroniques.La vitamine D (Vit D), liposoluble, a un rôle déterminant dans de nombreuses affections. Les effets délétères de l'insuffisance et/ou de la carence vitaminique D sont réels, parfois difficiles à juguler.De nombreuses suggestions ont été proposées pour une meilleure compréhension des liens entre le SAHOS et la vitamine D.

Les bénéfices escomptés inhérents à la supplémentation optimale en VitD associée à un traitement au long cours du SAHOS par pression positive continue (PPC) ont été rapportés.Ainsi la vitamine D, considérée comme une véritable hormone, à un rôle primordial.

Définitions

La vitamine D (calciférol) est déterminante pour l'homéostasie phosphocalcique. La 1,25 $(OH)_2$ D qui constitue la forme active de la vitamine D accroît l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et réduit la calciurie.

La vitamine D existe sous 2 formes : L'ergocalciférol (vitamine D2) est disponible dans les végétaux tandis que le Cholécalciférol (vitamine D3) est produit par la peau sous l'effet des rayons UV, mais présent aussi dans les aliments d'origine animale (2).

La 1,25 $(OH)_2$D3 (Calcitriol) permet à la fois la modulation de la différenciation et la prolifération cellulaires d'une part, régule les défenses immunitaires et assurerait un effet protecteur d'autre part (3,4).

La 1,25 $(OH)_2$ D3 résulte d'une double hydroxylation de la vitamine D. La première a lieu au niveau hépatique et aboutit à la 25(OH) $_2$D (Calcidiol). La seconde hydroxylation en position 1 est rénale et conduit finalement à la 1,25$(OH)_2$D3.

La 1,25$(OH)_2$ D3, forme active, a une demi vie plasmatique qui avoisine 4 heures. Ainsi même si sa production rénale est la plus importante, d'autres organes sont susceptibles d'en produire : cerveau, placenta, prostate, ostéoblastes, kératinocytes (5). En outre, elle est hypercalcémiante.

Les différentes régulations : de la synthèse et du catabolisme de la vitamine D sont tributaires de 2 types d'enzymes, l'un par la synthèse –sécrétion-libération (CYP27A1 et B1) et le second est impliqué dans le catabolisme (CYP24A1).

La parathormone (PTH), la phosphatémie et la calcémie interviennent dans ces mécanismes de régulation du métabolisme phosphocalcique (3).

Les principaux effets biologiques de la vitamine D3 sont schématisés sur la figure 1 (3) mais ne seront pas détaillés dans cette mise au point.

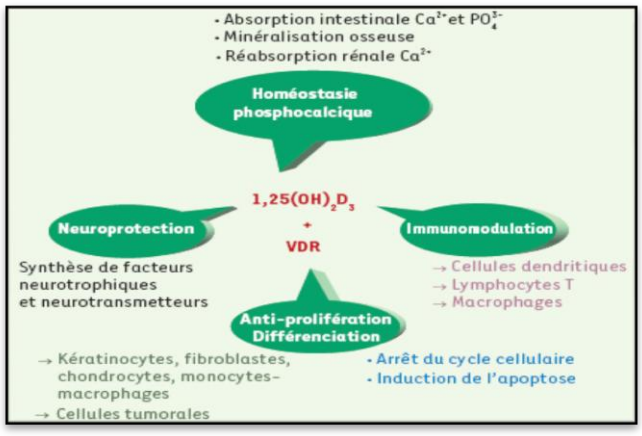

Figure 1 : Effets biologiques de la vitamine D3 (3)

Le calcidiol : 25(OH) D2 est une forme inactive de la vitamine D.Le calcitriol : 1,25$(OH)_2$ D3 n'est pas le reflet des stocks vitaminiques D mais correspond à l'activité de la 1αhydroxylase rénale (3).

Le transport sanguin de la vitamine D cutanée s'effectue par l'intermédiaire de la VDBP (vit D binding protein) tandis que celui de la vitamine D alimentaire est assuré à la fois par la VDBP et les lipoprotéines (4).Cette VDBP possède de nombreuses actions biologiques via son récepteur VDR. Ce dernier a été localisé chez l'homme au niveau du chromosome 12 (6).

Finalement, la vitamine D3 est plus efficace que la vitamine D2 en raison essentiellement de :

- Sa meilleure affinité : D3-enzymes et les molécules de transport dont le rôle est primordial.
- Son élimination plus lente (7).

La 25(OH)D3 est la forme circulante qui est estimée lors du dosage sérique de la vitamine D et constitue par conséquent le meilleur index du statut vitaminique D (8). Les ½ vies des différentes formes de vitamine D sont les suivantes (9) :

- Vitamine D3 = 24 heures
- 25 (OH) D = 2 semaines
- Calcitriol : 1,25(OH)2D3 = Quelques heures

La valeur optimale, actuellement validée (9) de la 25 (OH) D est : ≥ 30ng/ml (ou ≥ 75 nmol/l).

Les besoins quotidiens en 25(OH)D recommandés sont âge-dépendants. La posologie quotidienne pour la santé osseuse varie entre 600 et 800UI chez l'adulte. Le maintien d'une concentration sérique de 25 (OH) Dexcédant 30ng/ml nécessite une posologie journalière variable entre 1500 à 2000UI, au-delà de 20ans d'âge (9).

Epidémiologie

Les fréquences de l'insuffisance vitaminique D sont élevées et varient selon les critères utilisés pour sa définition. Actuellement les définitions retenues sont les suivantes :

-Une insuffisance vitaminique D signifie une concentration sérique comprise entre 20 ng/ml et 30ng/ml correspondant à 50-75 nmol/l.

-Une carence vitaminique D correspond à un taux sérique de vitamine D inférieur ou égal à 10 ng/ml (25nmol/l) (4).

Chez les femmes dont l'âge dépasse 50 ans, la prévalence rapportée avoisine 78% pour l'insuffisance vitaminique D (10). Cette prévalence, dans la même cohorte s'accroît à 50-60% chez les femmes ostéoporotiques (11) et atteint 97% chez celles présentant des fractures ostéoporotiques (12). Indépendamment de l'âge et du sexe, cette insuffisance vitaminique D serait assez répandue (13 - 15).

Le SAHOS affecte 3 à 17% de la population générale. Sa fréquence varie avec l'âge, le sexe, les comorbidités associées et les différentes méthodologies utilisées pour son diagnostic positif (1, 9, 14).

Néanmoins, les prévalences exactes de l'association SAHOS- Vit D, difficiles à déterminer, variables selon les séries, sont contradictoires, souvent modulées aussi par la gravité du SAHOS et/ou la sévérité de l'insuffisance vitaminique D (1, 9, 14).Les variations saisonnières de la vitamine D (été vs hiver) sont peu importantes voire inexistantes pour certains auteurs (11).

Physiopathologie

La déficience vitaminique D (VDD) est largement répandue. A l'instar du SAHOS, la VDD est associée assez fréquemment à la surcharge pondérale ou à l'obésité (16).

Kerley CP et al (17) ont noté l'existence d'une corrélation négative entre la VDD et divers paramètres du SAHOS (IAH, nombre d'apnées, SaO2) mais aucune association n'est objectivée avec la somnolence diurne excessive (SDE).

Obésité, SAHOS et déficience vitaminique D (VDD)

La VDD est observée fréquemment dans l'obésité qui constitue l'un des facteurs favorisants et/ou aggravants du SAHOS. Il a également été rapporté que la teneur en graisses, même chez le sujet indemne de SAHOS, était corrélée aux valeurs circulantes de vitamine D (18). Par ailleurs, l'adiposité constituait un prédicteur important d'un statut vitaminique D déficient (19,20).

Il est connu que le stockage de cette vitamine D s'effectue au niveau du tissu adipeux. Ainsi chez le sujet obèse, elle y est séquestrée et ce processus va entraîner une baisse de la biodisponibilité (21,22).

Goswani U et al (23) corroborent ces faits puisqu'ils ont observé qu'une plus grande probabilité de risque de SAHOS était associée à des valeurs sériques faibles de vitamine D. L'obésité, souvent concomitante d'une VDD, s'associe également à une élévation de la parathormone (PTH) (7,24,25).

Kul A et al (26) ont noté l'existence d'une corrélation positive entre l'IMC et l'IAH chez des patients SAHOS (+). Ceci pourrait signifier que le SAHOS est susceptible d'être lié à l'association morbide : obésité –VDD.

Inflammation systémique

A l'instar des cytokines actives in situ, la vitamine D possède des propriétés immuno-modulatrices. Il est démontré que les récepteurs de la vitamine D et les différents enzymes qui permettent d'assurer son métabolisme ont été mis en évidence au sein des monocytes, des cellules T et B (27). Or, une prévalence plus élevée de maladies infectieuses (BPCO, Rhinite, Asthme allergique) et autoimmunes a été observée chez les sujets dont le statut vitaminique D est déficient (28,29).

L'hypertrophie amygdalienne et la rhinite chronique , facteurs de risque de survenue du SAHOS, peuvent être secondaires à une dysrégulation immunitaire (26).

Un dysfonctionnement endothélial et une hyperactivation des marqueurs proinflammatoires accompagnent fréquemment les troubles respiratoires du sommeil (31 – 33).

La Vit D favorise la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10). Inversement, elle possède un effet inhibiteur sur la sécrétion libération des cytokines pro-inflammatoires des cellules T auxilliaires : Th 1 , IL-2, TNF (α), interféron γ (27).

A contrario, les sujets SAHOS + et en raison de nombreuses comorbidités concomitantes (parfois invalidantes) possèdent une synthèse vitaminique D inadéquate. Ceci constituerait par conséquent un facteur de risquesurajouté (34).

Mac Carty DE et al (35) ont d'ailleurs rapporté des concentrations circulantes abaissées dans les états proinflammatoires. En outre, dans le SAHOSsévère,Toujani S et al ont trouvé une corrélation négative très significative entre les taux d'IL-17 (qui contribue activement à la réponse inflammatoire dans le SAHOS) et les valeurs circulantes de vitamine D (36).

Hypoxieintermittente

L'obstruction des voies aériennes supérieures(VAS) est responsable, pendant le sommeil, des variations de la saturation en oxyhémoglobine qui stimulent le couple hypoxie intermittente nocturne -réoxygénation (37).Par ailleurs, la saturation moyenne et minimale en oxyhémoglobine et le temps passé avec une SaO2 (saturation en oxyhémoglobine)< 90% seraient corrélés au statut vitaminique D (38).

Les valeurs du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) sont aussi corrélées positivement à l'IAH. Ce VEGF est une glycoprotéine sensible à l'hypoxie qui possède un effet stimulant sur la croissance des vaisseaux sanguins (39,40).

L'expression du VEGF est augmentée à la fois par les radicaux oxygénés et l'endothéline qui sont élevés dans le SAHOS (41).

Les valeurs sériques de la protéine porteuse liant la vitamine D (VDBP : vitamine D binding protein) sont variables avec l'hypoxie intermittente (42).

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude des relations éventuelles entre la gravité du SAHOS et le statut vitaminique D. Néanmoins les résultats obtenus sont contradicatoires.

Salepci B et al (38) ne trouvent aucune corrélation entre la sévérité du SAHOS (attestée par l'IAH) et les valeurs plasmatiques circulantes de la vitamine D, même après ajustement pour le sexe et l'âge.

BozkurtNC et al (24) ont comparé les concentrations de la 25(OH) D chez 2 groupes de patients (SAHOS + et indemnes de SAHOS) et révèlent que les taux sériques de vitamine D étaient significativement plus élevés dans le groupe témoin (indemne). Cet abaissement était en fait proportionnel à l'intensité du SAHOS.

Piovez RD et al (43) ont observé que les SAHOS modéré (15 <IAH< 30) et sévère (IAH ≥30) accompagnent le risque de déficience vitaminique D avec respectivement pour le premier un

odds ratio = 1,90 mais 1,64 pour la forme sévère du SAHOS. Ces résultats sont corroborés par la suite par d'autres auteurs (26,44).

Archontogeorgis K et al (45) suggèrent que chez les patients SAHOS+ , c'est la carence vitaminique D (Taux ≤ 10ng/ml) qui serait corrélée significativement avec l'IAH et non pas l'insuffisance en vitamine D (taux : 21-29ng/ml), moins sévère.

Adipokines

Il est établi que les adipokines sont incriminées dans l'étiopathogénie du SAHOS (46). Ainsi, Bidilescu A et al (47) ont observé l'existence d'une relation directe entre les concentrations sériques de l'adiponectine et celles de la vitamine D circulante.Par ailleurs, une corrélation négative est notée entre la leptinémie et le statut vitaminique D (48).

Néanmoins ce résultat n'a pas été corroboré du fait d'un impact non toujours significatif de la supplémentation en Vit D, sur les valeurs plasmatiques d'adiponectine et de la leptine (49).Finalement, les interférences entre le statut vitaminique D et l'obésité sont nombreuses mais très complexes (50).

Myopathieproximale

L'identification des récepteurs hypothalamiques de la vitamine D est établie. Or, le rôle régulateur de l'hypothalamus dans les troubles du sommeil est connu (51). Par ailleurs, l'hypothèse émise pour expliquer la contribution de la carence vitaminique D dans la survenue du SAHOS implique les récepteurs de cette vitamine D qui sont localisés au niveau des muscles squelettiques (45).

Les rôles de ces récepteurs seraient de :

-Moduler les facteurs de transcription au sein des cellules musculaires.

-Assurer la différenciation (ou le passage) des cellules musculaires lisses en fibres musculaires lisses (52).

Dans le réticulum sarcoplasmique, la vitamine D qui assure le transport du calcium est responsable par conséquent de la régulation de la contraction musculaire sarcomère (53).

Une carence vitaminique D est susceptible de s'associer à une hypophosphatémie et à une hausse de la parathormone (PTH). Ces 2 facteurs participent à l'apparition ou à l'aggravation d'une faiblesse musculaire (54,55).

Patil SP et al (56), suggèrent que la baisse de la force musculaire du dilatateur pharyngé, inhérente à la carence vitaminique D pourrait réduire la perméabilité du pharynx et faciliterait de ce fait l'apparition d'une apnée obstructive du sommeil (27)

Traitement par pression positive continue

Les sujets SAHOS+ carencés en vitamine D chez lesquels l'observance du traitement par PPC a été satisfaisante avaient des concentrations de vitamine D bien plus élevées comparativement

aux patients dont l'adhérence thérapeutique est souventinappropriée et les différences observées sont assez significatives (57).

Par ailleurs, il faut souligner l'effet bénéfique de la durée du traitement par PPC (≥ 24 semaines), particulièrement chez les patients présentant un SAHOS sévère (58).

Les faits sus-indiqués pourraient signifier que la correction de l'hypoxie intermittente observée dans le SAHOS expliquerait au moins partiellement les liens objectivés entre la vitamine D et le SAHOS (54).

Conclusion

Les interrelations SAHOS-carence vitaminique D sont complexes, mal élucidées, parfois contradictoires. Des études récentes ont confirmé l'existence de ces liens mais seulement chez les femmes présentant un SAHOS sévère et qui sont à risque élevé de déficit vitaminique D (24,59).Les effets bénéfiques de la supplémentation durable et satisfaisante en vitamine D dans certaines comorbidités inhérentes ou associées au SAHOS sont connus et validés.

D'autres études multicentriques, de préférence, sont nécessaires pour mieux élucider les liens et déterminer si un apport prophylactique approprié en vitamine D est susceptible de modifier l'évolutivité du SAHOSet/ou d'atténuer la sévérité des diverses comorbidités.

Déclaration d'intérêt

Les auteures déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références

1. HolickMF .High prevalence of vitamin D in adequacy and implications for health : Mayo Clinic Proc 2006 ;81 :353-73. DOI : 10.4065/81.3.353
2. Leheste JR, Melsen F, Wellner R et al . Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney specific megalin gene defect .FASEB J 2003 ;17 :247-9. DOI: 10.1096/fj.02-0578fje
3. Tissandie E, Guéguen Y, LobaccaroJM et al . Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées .Médecine /Sciences 2006 ;22 :1095-100. DOI: 10.1051/medsci/200622121095
4. Briot K, Audran M, Cortet B et al . Effets osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. Presse Med 2009 ; 38(1) :43-54.DOI: 10.1016/j.lpm.2008.08.008
5. Garabedian M. La 1,25$(OH)_2$D et son récepteur.Rev Rhum 2000 ;67(2) :39-41.
6. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphism and diseases. Clin Chim Acta 2006 ; 371 :1-12.DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.016.
7. Kulie T, Groff A, Redmer J et al. Vitamin D : an evidence based review. J Am Board Fam Med 2009 ; 22 :698-706. DOI: 10.3122/jabfm.2009.06.090037

8. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition . J Steroid BiochemMolBiol2010 ; 121 :297-300. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.02.021
9. Amstutz V, Farrat B, Cornuz J et al. Vitamine D : actualités et recommandations. Rev Med Suisse 2011 ;7 :2332-38.
10. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M et al .Vitamin D insuffisency in an adult normal population. Osteoporosis Int 1997 ;7 :439-43. DOI: 10.1007/s001980050030
11. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al . The prevalence of vitamine D inadequacy amongst women with osteoporosis. An international epidemiological investigation. J Int Med 2006 ; 260 :245-54. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01685.x
12. Simonelli C, Weiss IW, Morancey J et al . Prevalence of vitamin D inadequacy in a minimal trauma fracture population.Curr Med Res Opin 2005 ;21 :1069-74. DOI: 10.1185/030079905X50598
13. Roth DE ,Martz P, Yoo R et al . Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children ? Can J Public Health 2005 ;96 :443-9. DOI: 10.1007/BF03405185
14. Gordon CM, Depeter KC, Feldman HA et al . Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents . Arch PediatrAdolesc Med 2004 ;158 :531-7. DOI: 10.1001/archpedi.158.6.531
15. Bodnar LM, CatovJM , Roberts JM et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern united states and their neonates. J Nutr 2007 ;137 :447-52. DOI: 10.1093/jn/137.2.447
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007 ;357 :266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553
17. Kerley CP, Hutchinson K, Bolger K et al . Serum Vitamin D is significantly inversely associated with disease severity in Caucasian adults with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 2016 ;39(2) :293-300. DOI: 10.5665/sleep.5430
18. Arunabh S, Pollack S, Yeh J et al. Body fat content and 25 (OH) D levels in healthy women . J ClinEndocrinolMetab 2003 ;88 :157-61. DOI: 10.1210/jc.2002-020978
19. PerssonLJ, AanerudM ,Hiemstra PS et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D . PLOS One 2012 ;7 :e38934. DOI: 10.1371/journal.pone.0038934
20. Vo P, Bair-Merrit M, Camargo CA et al. The potential role of vitamin D in the link between obesity and asthma severity /control in children . Expert Rev Respir Med 2015 ;9 :309-25. DOI: 10.1586/17476348.2015.1042457
21. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J ClinNutr 2000 ;72 :690-93. DOI: 10.1093/ajcn/72.3.690
22. Blum M, Dolnikowski C, Seyoum E et al .Vitamin D3 in fat tissue. Endocrine 2008 ;33 :90-94. DOI: 10.1007/s12020-008-9051-4
23. Goswami U, EnsrudKE, Paudel ML. Vitamin D concentrations and obstructive sleep apnea in a multicenter cohort of older males . Ann Am ThoraciSoc 2016 ;13 :12-18. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-440OC

24. BozkurtNC, Cakal E, Sahin M et al .The relation of serum 25(OH) D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. Endocrine 2012 ; 41(3) :518-25. DOI: 10.1007/s12020-012-9595-1
25. ErdenES, Genc S, Motor S et al . Investigation of serum bisphenol A, vitamin D and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome . Endocrine 2014 ;45(2) :311-18. DOI: 10.1007/s12020-013-0022-z
26. Kul A ,Araz O . The relation between OSAS and vitamin D . Van Tip Dergisi Med Journal 2020 ;27(1) :50-5.
27. Prieti B, Treiber G, Pieber TR et al .Vitamin D and immune function .Nutrients 2013 ;5 :2502-21. DOI: 10.3390/nu5072502
28. Aranow C. Vitamin D and the immune system . J Invest Med 2011 ;59 :881-86. DOI: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755
29. Lee SJ, Kang BH, Choi BS. Vitamin D serum levels in children with allergic and vasomotor rhinitis . Korean J Pediatr 2015 ;58 :325-29. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.9.325
30. Reid D, Morton R ,Salkeld L et al. Vitamin D and tonsil disease preliminary observations. Int J PediatrOtorhinolaryngol 2011 ;75 :261-64. DOI: 10.1016/j.ijporl.2010.11.012
31. Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N et al. Biomarkers to improve diagnosis and monitoring of OSAS . Current States and future perspectives .PulmMed 2014 ; 2014 :930535. DOI: 10.1155/2014/930535
32. Somers VK, Dyken ME, Clary MP et al . Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea . J Clin Invest 1995 ;96 :1897-04. DOI: 10.1172/JCI118235
33. Kato M, Roberts-Thomson P, Philips BG et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilatation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea . Circulation 2000 ;102 :2607-10. DOI: 10.1161/01.cir.102.21.2607
34. Igelstrom H, Emtner M, Lindeberg E et al . Physical activity and sedentary time in patients with OSAS and overnight enrolled in a randomized controlled trial for enhanced physical activity and healthy eating . Sleep Breath 2013 ;17 :1257-66. DOI: 10.1007/s11325-013-0831-6.
35. Mc Carty DE, Chesson AL, Jain SK et al. The link between vit D metabolism and sleep medicine . Sleep Med Rev 2014 ;18 :311-19. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.07.001
36. Toujani S, Kaabachi W, Mjid M et al. Vitamin D deficiency and interleukin -17 trelationship in severe OSAS . Ann Thorac Med 2017 ;12 :107-13. DOI: 10.4103/atm.ATM_301_16
37. Sforza E , Roche F.Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea . An experimental and clinical approach. Hypoxia (Auckl) 2016 ;4 :99-108. DOI: 10.2147/HP.S103091
38. Salepci B, Caglayan B, Nahid P et al .Vitamin D deficiency in patients referred for evaluation of obstructive sleep apnea . J Clin Sleep Med 2017 ; 13 :607-12. DOI: 10.5664/jcsm.6554
39. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S et al . Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. FASEB .J 1999 ;13 :9-22.

40. Ferrara N.Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor . J Mol Med 1999 ;77 :527-43. DOI: 10.1007/s001099900019
41. Imagawa S, Yamaguchi Y, Higuchi M et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with OSAS. Blood 2001 ;98 :1255-7. DOI: 10.1182/blood.v98.4.1255
42. Ahmad Y, Sharma NK, Garg I et al . An insight into the changes in human plasma proteome on adaptation to hypobaric hypoxia. Plos One 2013 ;8 :e67548. DOI: 10.1371/journal.pone.0067548
43. PiovezanRD ,Hirotsu C, Feres MC et al. Obstructive sleep apnea and objective short sleep duration are independently associated with the risk of serum vitamin D deficiency. Plos One 2017 ;12 :e 0180901.
44. Archontogeorgis K, NenaE ,Papanas N et al . Vitamin D levels in middle-aged patients with OSAS .CurrPharmacol 2018 ;16 :289-97. DOI: 10.2174/1570161115666170529085708
45. Archontogeorgis K, NenaE ,Papanas N et al . The role of Vitamin in OSAS . Breathe 2018 ;14 :206-15. DOI: 10.1183/20734735.000618
46. Al Mutairi S, Mojiminiyi OA, Al Alawi A et al. Study of leptin and adiponectin as disease markers in subjects with obstructive sleep apnea . Dis Markers 2014 ;2014 :706314. DOI: 10.1155/2014/706314
47. Bidulescu A, Morris AA, Stoyanova N et al . Association between vitamin D and adiponectin and its relationship with body mass index . The META-Health Study . Front Public Health 2014 ;2 :193. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00193
48. Hajimohammadi M, Shab-Bidar S, Neyestani TR. Vitamin D and serum leptin . A systemic review and meta analysis of observational studies and randomized controlled trials .Eur J ClinNutr 2017 ;71 :1144-53. DOI: 10.1038/ejcn.2016.245
49. Dinca M, Serban MC, Sahebkar A et al. Does vitamin D supplementation alter plasma adipokinesconcentrations ?A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials . Pharmacol Res 2016 ;107 :360-71. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.03.035
50. Vanlint S. Vitamin D and obesity . Nutrients 2013 ;5 :949-56. DOI: 10.3390/nu5030949
51. Saper CB, Scammel TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms . Nature 2005 ;437 :1257-63. DOI: 10.1038/nature04284
52. Simpson RU, Thomas CA, Arnold AJ. Identification of 1,25$(OH)_2$D3 receptors and activities in muscles . J BiolChem 1985 ;260 :8882-91.
53. Pfeifer M, Begerow B, MinneHW. Vitamin D and muscle function .Ostoporosint 2002 ;13 :187-194. DOI: 10.1007/s001980200012
54. Sharma V, Borah P, BasumataryLJ et al .Myopathies of endocrine disorders. A prospective clinical and biochemical study. Ann Indian AcadNeurol 2014; 17:298-302. DOI: 10.4103/0972-2327.138505
55. Hewison M, Gacad MA, Lemire J et al .Vitamin D as a cytokine and hematopoietic factor. Rev EndocrMetabDisord 2001 ;2 :217-27. DOI: 10.1023/a:1010015013211

56. PatilSP, Schneider H, Schwartz AR et al. Adults obstructive sleep apnea . Pathophysiology and diagnosis . Chest 2007 ;132 :325-37. DOI: 10.1378/chest.07-0040
57. Liguori C, Izzi F, Mercuri NB et al. Vitamin D status of male OSAS patients improved after long term CPAP treatment mainly in obese subjects. Sleep Med 2017; 29 :81-85. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.08.022
58. Theorell-Haglöw J, Hoyos CM, Philips CL et al .Changes of vitamin D levels and bone turnover markers after CPAP therapy. A randomized sham-controlled trial. J Sleep Res 2018 ;27 :e12606. DOI: 10.1111/jsr.12606
59. Mete T, Yalcin Y, Berker D et al .Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency. J Endocrinol Invest 2013 ; 36(9) :681-85. DOI: 10.3275/8923