



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
SISTEMA DE BIBLIOTECAS DA UNICAMP  
REPOSITÓRIO DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA E INTELLECTUAL DA UNICAMP**

**Versão do arquivo anexado / Version of attached file:**

Versão do Editor / Published Version

**Mais informações no site da editora / Further information on publisher's website:**

[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1808-86942014000100005](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-86942014000100005)

**DOI: 10.5935/1808-8694.20140004**

**Direitos autorais / Publisher's copyright statement:**

©2014 by Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. All rights reserved.

DIRETORIA DE TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO

Cidade Universitária Zeferino Vaz Barão Geraldo

CEP 13083-970 – Campinas SP

Fone: (19) 3521-6493

<http://www.repositorio.unicamp.br>



Brazilian Journal of  
**OTORHINOLARYNGOLOGY**

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

## Influence of obesity on the correlation between laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea<sup>☆</sup>

Marcos Marques Rodrigues<sup>a,b,\*</sup>, Ralph Silveira Dibbern<sup>c</sup>, Victor José Barbosa Santos<sup>d</sup>, Luis Augusto Passeri<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, Associação Médica Brasileira (ABORL-CCF/AMB), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina, Centro Universitário de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>d</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

<sup>e</sup> Southwestern Medical Center, Universidade do Texas, Dallas, Texas, EUA

<sup>f</sup> Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Recebido em 14 de junho de 2012; aceito em 9 de setembro de 2013

### KEYWORDS

Sleep apnea  
obstructive;  
Obesity;  
Laryngitis

### Abstract

**Introduction:** The obstructive sleep apnea (OSA) is caused by recurrent episodes of partial or total obstruction of the upper airway lasting more than 10 seconds during sleep. Laryngopharyngeal reflux (LPR) is a variant of the disease Gastroesophageal Reflux that affects the larynx and pharynx. **Objectives:** Evaluate the influence of obesity on the relationship between RFL and OSAS in patients with OSA.

**Materials and methods:** An observational retrospective cross. We reviewed care protocol for patients with OSA that includes validated questionnaires for RFL as Symptom Reflux Index (RSI) and Reflux Finding Score (RSI), and polysomnography nasolaringofibrosocopia.

**Results:** 105 patients were divided into obese group (39 patients) and non-obese patients (66 patients). In the evaluation of the mean RSI group of non-obese was similar between patients with mild OSA (11.96) and moderate (11.43). In the obese group the mean RSI was 6.7 in patients with mild OSA and 11.53 in patients with moderate to severe OSA ( $p < 0.05$ ).

**Discussion:** The subgroup of patients with OSA and RFL have several factors that promote inflammation of the upper airway. Patients with OSA should be screened and treated as the RFL increasing the quality of life.

**Conclusion:** The RFL are positively correlated and OSAS in obese patients.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

### PALAVRAS-CHAVE

Apneia obstrutiva do sono;  
Obesidade;  
Laringite

### Influência da obesidade na correlação entre refluxo faringolaríngeo e apneia obstrutiva do sono

### Resumo

**Introdução:** A apneia obstrutiva do sono (AOS) é causada por episódios recorrentes de obstrução total ou parcial da via aérea superior com duração superior a 10 segundos durante o sono. Refluxo faringolaríngeo (RFL) é uma variante da doença do refluxo gastroesofágico que afeta a laringe e a faringe.

DOI se refere ao artigo: 10.5935/1808-8694.20140004

<sup>☆</sup>Como citar este artigo: Rodrigues MM, Dibbern RS, Santos VJ, Passeri LA. Influence of obesity on the correlation between laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80:5-10.

\* Autor para correspondência.

E-mail: marcosmmr@hotmail.com (M.M. Rodrigues).

**Objetivos:** Avaliar a influência da obesidade na relação entre RFL e AOS em pacientes com SAOS. **Materiais e métodos:** Estudo observacional transversal retrospectivo. Foram revisados protocolos de atendimento de pacientes com AOS que incluem questionários validados para RFL como Reflux Symptom Index (RSI) e Reflux Finding Score (RFS), nasolaringofibroscoopia e polissonografia. **Resultados:** Cento e cinco pacientes foram divididos em grupo de obesos (39 pacientes) e não obesos (66 pacientes). Na avaliação das médias do RSI o grupo de não obesos foi semelhante entre pacientes com AOS leve (11,96) e moderada (11,43). No grupo de obesos a média do RSI foi de 6,7 em pacientes com AOS leve e de 11,53 em pacientes com AOS moderada a grave ( $p < 0,05$ ). **Discussão:** O subgrupo de pacientes com AOS e RFL apresenta vários fatores que promovem a inflamação da via aérea superior. Pacientes com AOS devem ser pesquisados e tratados quanto a RFL, aumentando a qualidade de vida. **Conclusão:** O RFL e a AOS se correlacionam positivamente em pacientes obesos.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é causada por episódios recorrentes de obstrução total ou parcial das vias aéreas superiores (VAS) com duração superior a 10 segundos durante o sono, que provocam queda da saturação de oxihemoglobina e aumento da descarga adrenérgica. A avaliação completa da via aérea superior é muito importante para detectar os pontos de obstrução. Em 1999, a Academia Americana de Medicina do Sono<sup>1</sup> estabeleceu os critérios definidores de diagnósticos da SAOS, que incluem a presença de sonolência diurna excessiva não explicada por outros fatores; a presença de no mínimo dois dos seguintes: engasgos noturnos, despertares recorrentes, sono não reparador, fadiga diurna e queda de concentração; e a presença de Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) maior que cinco eventos por hora.

A fisiopatogenia da AOS não foi totalmente elucidada. Durante os eventos respiratórios há queda da saturação de oxigênio, que leva à ativação dos baroreflexos, desencadeando uma ativação generalizada do sistema nervoso autônomo simpático. Há uma descarga adrenérgica levando a picos de taquicardia e de hipertensão. Esse processo se repete inúmeras vezes durante o sono em pacientes apneicos, e leva, em longo prazo, a alta sensibilidade do quimiorreflexo periférico, com resposta exagerada mesmo em normoxia, disfunção do baroreflexo, aumento da descarga adrenérgica, disfunção cardiovascular em longo prazo, inflamação sistêmica e desregulação metabólica com resistência insulínica e diabetes *melittus* tipo II.<sup>2</sup> Todas essas alterações levam a uma inflamação crônica de toda a via aérea superior, causando o aparecimento de sintomatologia variada nesses pacientes.

As pesquisas mostram a diversidade da prevalência da AOS por acometer crianças, adultos jovens e idosos. É associada a diferentes fatores de risco, como alterações anatômicas, doenças e hábitos. Estudo epidemiológico realizado em São Paulo (Brasil) demonstra que a prevalência da AOS é de 32,8% da população adulta da cidade. Os fatores de risco associados ao desenvolvimento da síndrome foram: sexo masculino, Índice de Massa Corpórea (IMC)  $> 25 \text{ kg/m}^2$ , baixo nível socioeconômico, idade avançada e mulheres na menopausa.<sup>3</sup> O ronco tem prevalência de 19,1% entre homens e de 7,9% entre as mulheres, na população de 30 a 60 anos.<sup>4</sup> Cerca de 20% da população

adulta queixa-se de ronco, aumentando para 60% se consideramos o sexo masculino acima de 40 anos de idade.<sup>5</sup>

Refluxo faringolaríngeo (RFL) é uma variante da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) que afeta a laringe e a faringe. Na maioria dos casos é secundária ao fluxo retrógrado de conteúdo gástrico na laringofaringe, resultando em uma série de sintomas e sinais laríngeos.<sup>6</sup> Tornou-se uma das condições mais comuns em Otorrinolaringologia. É diagnosticada em aproximadamente 10% dos pacientes otorrinolaringológicos, e em no mínimo 50% dos pacientes com queixas relacionadas à voz.<sup>7</sup> De importância também reconhecida está a obesidade, a cada dia mais prevalente na população mundial.

O RFL tende a ocorrer durante o dia e não tem associação clara com a obesidade, em contraste com a DRGE.

Belafsky et al. validaram dois questionários para sistematizar a avaliação das queixas relacionadas com RFL. O primeiro, chamado Reflux Symptom Index (RSI), avalia a sintomatologia do RFL. A escala é composta por nove itens pontuados de 0 a 5, com pontuação mínima de 0 (assintomático) e máxima de 45 (máxima pontuação possível).<sup>8</sup> O índice de RSI  $\geq 13$  é definido na literatura como sugestivo de RFL.

Outra escala desenvolvida por Belafsky et al. foi a Reflux Finding Score (RFS) de achados laringoscópicos sugestivos de RFL. A pontuação o RFL  $> 7$  é considerada positiva para RFL.<sup>8</sup>

A AOS e RFL são duas situações que provocam inflamação crônica de via aérea superior. Os sintomas como pigarro, globus faríngeo, disfagias e engasgos podem ser encontrados em ambas as doenças. A associação entre AOS e RFL tem sido discutida na literatura nos últimos anos, porém a correlação entre as duas doenças não é consenso. A motilidade gastroesofágica é diminuída durante o sono. A pressão intraesofágica diminui em pacientes com AOS, porém Kuribayashi et al. demonstraram que o esfíncter esofágico superior e a junção gastroesofágica aumentam o seu tônus, diminuindo os eventos de RFL.<sup>9</sup>

A presença de RFL ou DRGE está associada ao aumento do número de despertares, independentemente da presença da AOS. Pacientes com AOS leve e moderada apresentam uma maior influência do RFL no número de despertares que pacientes com AOS grave. Poucos estudos avaliaram a influência da obesidade na relação entre AOS e RFL. A importância dessa avaliação se mostra útil, pois a incidência da obesidade vem aumentando de forma consistente e apresenta importante influência na história natural da AOS.

## Objetivos

Avaliar a influência da obesidade na relação entre RFL e AOS em uma população de pacientes com AOS.

## Materiais e métodos

Estudo aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa sob o protocolo 113/08 e devidamente registrado no Clinical Trials Registry sob o ID NCT00883025. Foi delineado um estudo do tipo observacional transversal retrospectivo. A avaliação foi feita por meio da revisão de protocolo de atendimento de pacientes com AOS do serviço de otorrinolaringologia.

O protocolo de avaliação incluiu amnase, escala de Epworth, escala do ronco, classificação de Friedman, questionários validados para RFL (RSI e RFS) e exame otorrinolaringológico completo com nasofibroscopia e polissonografia.

Na classificação de Friedman são avaliados: tonsilas palatinas, escore de Mallampati modificado e IMC (Índice de Massa Corpórea). Dessa maneira, os pacientes são classificados em quatro estágios (I, II, III e IV).<sup>10</sup>

Os pacientes foram submetidos a nasofibroscopia com nasofibrocópio Machida modelo ENT PIII de 3,2 mm. O nível de obstrução das vias aéreas superiores foi avaliado pela classificação de Fujita.<sup>11</sup> Os pacientes foram encaminhados para polissonografia do tipo I feita no laboratório de sono com assistência de técnico habilitado. A monitorização incluiu dos seguintes canais: movimentos oculares, movimentos de perna, fluxo aéreo nasal, movimento torácico, EEG, ECG, frequência cardíaca, saturação de oxigênio. Os pacientes foram alocados quanto à gravidade da doença, de acordo com os critérios da Força Tarefa da Academia Americana de Sono.<sup>1</sup>

## Análise estatística

Para a análise dos dados foi usado modelo de estudo para variáveis contínuas com o teste T. Foi utilizado o teste T de Levene para igualdade das variâncias e o teste T de Student para igualdade das médias.

No modelo estatístico adotado foram analisadas as seguintes hipóteses estatísticas:

- Hipótese nula - A gravidade da AOS por meio do IAH não está relacionada ao RFL avaliado por meio do RSI.
- Hipótese Alternativa - A gravidade da AOS por meio do IAH está relacionada positivamente ao RFL avaliado por meio do RSI.

O nível de significância utilizado na análise foi de 0,05 para o erro do tipo  $\alpha$  e 0,2 para o erro do tipo B. Para a análise foi utilizado o programa SSPS for Mac versão 20.0.

## Critérios de inclusão e exclusão

### Inclusão

1. Pacientes pertencentes à coorte do ambulatório de AOS;
2. Pacientes com protocolo completo;
3. Pacientes com idade entre 18 e 80 anos;
4. Pacientes de ambos os sexos.

### Exclusão

1. Pacientes com tumores e/ou polipose em via aérea superior;
2. Pacientes com deformidade crânio-facial do tipo craniossinostose e craniodisostoses;
3. Histórico prévio de cirurgia de via aérea e/ou cirurgia abdominal;
4. Protocolo incompleto e/ou sem análise das variáveis chaves do estudo, como RSI, RFS e polissonografia.

## Resultados

Os pacientes pertencentes à coorte descrita nos materiais e métodos totalizam 343 pacientes. Foram incluídos 105 pacientes que possuíam dados sobre a avaliação de RFL por meio de avaliação das escalas RSI, RFS e de polissonografia.

A amostra foi dividida de acordo com o IMC e utilizando um ponto de corte 30 Kg/m<sup>2</sup>, em um grupo de obesos com 39 pacientes (37,1%) e um grupo de não obesos totalizando 66 pacientes (62,9%). Quanto à distribuição por gênero, 57 (53,3%) eram do sexo masculino e 50 (46,7%) do sexo feminino.

A tabela 1 mostra a descrição das variáveis contínuas avaliadas neste estudo.

**Tabela 1** Descrição das variáveis contínuas

	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
IMC	20,00	44,11	29,0202	4,58815
Idade	18,00	76,00	44,5701	12,97757
RSI	0	42	10,96	7,645
RFS	0	14	5,22	3,356
IAH	4	76	21,51	15,634

IMC, índice de massa corpórea; RSI, Reflux Sympton Index; RFS, Reflux Finding Score; IAH, índice de apneia e hipopneia.

Para efeitos de análise pareada utilizando o teste T e para maximizar o poder estatístico, o IAHH foi dividido em dois grupos, com o ponto de corte de 15 eventos por hora. O total foi de 51 (48,5%) pacientes com AOS leve e de 53 (51,5%) com AOS moderada e grave. Dessa forma, as duas categorias citadas foram relacionadas às variáveis contínuas RSI e RFS por meio do teste T. A tabela 2 mostra os resultados do pareamento no grupo de pacientes não obesos. Este estudo foi delineado buscando o isolamento da obesidade como fator de confusão a partir de amostras equilibradas quanto à obesidade pelo IMC.

Na análise de pacientes não obesos observamos, conforme a tabela 2, a relação entre a gravidade da apneia e os índices validados na análise do RFL (RSI e RFS). Nesse subgrupo não houve significância estatística. Já em relação à mesma análise feita na tabela 3, no grupo de pacientes obesos, houve significância estatística entre o RSI e a gravidade da AOS pelo teste da igualdade das médias com  $p < 0,05$ . A relação entre o RFS e a gravidade da AOS não foi significativa. A ilustração gráfica dessa relação se encontra na figura 1.

**Tabela 2** Teste T para igualdade das médias em pacientes não obesos

		Média	Desvio-padrão	p
RSI <sup>a</sup>	AOS leve	11,96	8,470	0,333(NS)
	AOS moderada-grave	11,43	8,891	
RFS <sup>b</sup>	AOS leve	6,00	3,651	0,587(NS)
	AOS moderada-grave	5,35	3,673	

<sup>a</sup> Reflux Sympton Index.

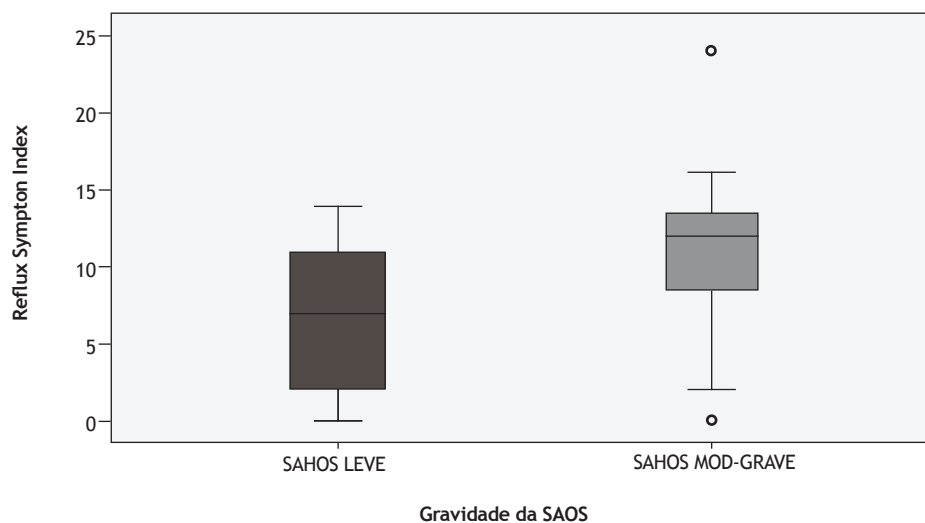
<sup>b</sup> Reflux Finding Score.

**Tabela 3** Teste T para igualdade das médias em pacientes obesos

		Média	Desvio-padrão	p
RSI <sup>a</sup>	AOS leve	6,70	5,498	0,054(NS)
	AOS moderada-grave	11,30	6,097	
RFS <sup>b</sup>	AOS leve	4,43	2,507	0,648(NS)
	AOS moderada-grave	4,69	3,199	

<sup>a</sup> Reflux Sympton Index.

<sup>b</sup> Reflux Finding Score.



**Figura 1** Box-plot entre RSI e IAHH em pacientes obesos. SAOS leve, IAHH menor que 15 eventos/hora; SAOS mod grave, IAHH  $\geq$  15 eventos por hora.

## Discussão

A importância da AOS e do RFL na otorrinolaringologia cresceu consideravelmente nos últimos anos. Presentes entre as principais queixas nos consultórios da especialidade, essas doenças afetam a via aérea causando inflamação crônica da mucosa e queda da qualidade de vida. Segundo Wise et al., o DRGE é mais comum em pacientes com AOS, mas a correlação direta não foi significativa.<sup>12</sup>

Em revisão sistemática recente Karkos et al. concluíram que existe descrição de relação entre RFL e AOS na literatura, mas as pesquisas são de nível de evidência baixo com estudos pouco controlados.<sup>13</sup> Diversos fatores podem gerar vieses nesta análise, pois trata-se de doenças multifatoriais que são influenciadas por alterações anatômicas da via aérea superior, peso e comorbidades.

A obesidade tem relação estreita com a AOS, sendo considerado pela literatura um fator preditor independente.<sup>10</sup> A relação com o DRGE também é bastante clara, porém a relação com o RFL isolado não é clara segundo Halum et al.<sup>14</sup> Xiao et al. estudaram a correlação entre RFL e AOS utilizando pHmetria multicanal e não encontraram correlação significativa, mas listaram o IMC como variável de confusão, que poderia interferir nos resultados de associação e de predição do RFL na AOS.<sup>15</sup>

Quando avaliamos a correlação em pacientes com IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>, ou seja, não obesos, não observamos um aumento do RSI e do RFS em pacientes com AOS moderada a grave (IAH > 15). As médias foram parecidas, demonstrando que nesse subgrupo de pacientes RFL e AOS são independentes.

Ao avaliarmos o grupo de pacientes obesos observamos uma mudança de comportamento. O RSI dos pacientes obesos é significativamente maior em pacientes com AOS moderada a grave, apresentando quase o dobro da média do RSI. A mesma correlação não foi encontrada na avaliação do RFS.

A obesidade tem importante influência na história natural da AOS e relação direta com a gravidade da doença.<sup>16</sup> Em nossa casuística, os pacientes obesos e com AOS apresentam maior incidência de RFL. Esse subgrupo de pacientes apresenta, portanto, vários fatores (AOS, RFL e a própria obesidade) que promovem o aumento da inflamação da via aérea superior, agravando o edema e causando maior flacidez da mucosa e da musculatura, com piora da morbidade de ambas as doenças. Os fatores citados anteriormente agem em conjunto, promovendo alterações inflamatórias que aumentam os sintomas de irritação da via aérea superior, o que justifica a elevação do RSI em pacientes obesos com AOS moderada a grave.

A obesidade eleva a pressão intra-abdominal, e esse mecanismo traz implicações fisiopatológicas importantes no RFL e na AOS. Nesta última, provoca o aumento do esforço respiratório, causando diminuição da amplitude de movimentação torácica. A depuração do estômago é menor e a incidência de episódios de refluxo é maior.

Este estudo não encontrou correlação positiva entre a gravidade da AOS pelo IAH e as alterações laringoscópicas de RFL medidas pelo RFS. A obesidade não influenciou no comportamento dessa variável, e em ambos os grupos o RFS se manteve com médias parecidas e dentro da normalidade em pacientes com AOS leve e AOS moderada a grave.

Os sintomas de RFL e de AOS se confundem com os sintomas de inflamação crônica da via aérea. Nos pa-

cientes obesos com AOS moderada e grave esses sintomas se tornam muito mais intensos. Essa correlação não se estendeu na avaliação laringoscópica e não podemos ignorar a possibilidade de um resultado falso positivo em tal avaliação.

Durante a avaliação de pacientes com AOS deve-se estar atento à coexistência de RFL, que deve ser tratada promovendo o aumento da qualidade de vida, reduzindo a inflamação da via aérea e atenuando os efeitos deletérios na via aérea superior.

## Conclusão

O refluxo faringolaríngeo, a síndrome da apneia obstrutiva do sono e a obesidade se correlacionam positivamente. Os pacientes obesos e com AOS moderado a grave apresentam sintomas mais intensos que os pacientes não obesos. Demonstra-se a importância do diagnóstico e tratamento do RFL em pacientes com AOS e obesos.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667-89.
2. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2005;142:187-97
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11:441-6.
4. Jennum P, Sjol A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnea in a Danish population, age 30-60. *Sleep Res*. 1992;1:240-4.
5. Hoffstein V, Mateika JH, Mateika S. Snoring and sleep architecture. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:92-6.
6. Ali MS. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis and treatment of a controversial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:28-33.
7. Remacle M, Lawson G. Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14:143-9.
8. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope*. 2001;111:1313-7.
9. Kuribayashi S, Massey BT, Hafeezullah M, Perera L, Hussaini SQ, Tatro L, et al. Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastroesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2010;137:769-76.
10. Rodrigues MM, Dibbern RS, Goulart CW, Palma RA. Correlation between the Friedman classification and the Apnea-Hypopnea Index in a population with OSAHS. *Braz J Otorrinolaringol*. 2010;76:557-60.
11. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981;89:923-34.

12. Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM. Gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:253-7.
13. Karkos PD, Leong SC, Benton J, Sastry A, Assimakopoulos DA, Issing WJ. Reflux and sleeping disorders: a systematic review. *J Laryngol Otol.* 2009;123:372-4.
14. Halum SL, Postma GN, Johnston C, Belafsky PC, Koufman JA. Patients with isolated laryngopharyngeal reflux are not obese. *Laryngoscope.* 2005;115:1042-5
15. Xiao YL, Liu FQ, Li J, Lv JT, Lin JK, Wen WP, et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome as determined by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):e258-65.
16. Berger G, Berger R, Oksenberg A. Progression of snoring and obstructive sleep apnoea: the role of increasing weight and time. *Eur Respir J.* 2009;33:338-45