

SINDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO Y ALTERACIÓN EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SD. AND IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE

DR. VERNER CODOCEO R. (1)

1. Unidad de Diabetes. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Email: vcodoceo@clc.cl

RESUMEN

La disminución del riesgo cardiovascular sigue siendo uno de los objetivos principales de la Salud Pública. Contribuyen a él patologías como la Diabetes Mellitus, Obesidad e Hipertensión Arterial, todas las cuales no han logrado ser detenidas en su creciente prevalencia. Existen factores hasta ahora no considerados en forma integral al tratamiento de esta triada, como el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, que se sabe está asociado a éstas, plantea la idea de un tratamiento sinérgico como alternativa para lograr las metas terapéuticas. Sin embargo las expectativas creadas no concuerdan con los resultados comunicados, demostrándose que faltan aún estudios que realizar. Se mencionan diversos estudios epidemiológicos y se resumen los fundamentos biológicos que explican la asociación SAOS - DM.

Palabras clave: Diabetes, Síndrome Apnea Obstructiva del Sueño.

SUMMARY

The cardiovascular risk reduction remains one of the main goals of public health. Contributors to diseases such as diabetes mellitus, obesity and hypertension, all of which have failed to be arrested in its growing prevalence. There are so far not considered factors in a comprehensive

treatment of this triad, as the Sd. Obstructive Sleep Apnea, knowing that they pose to be associated with the idea of a synergistic treatment as an alternative to achieve therapeutic goals. But the expectations are not consistent with the reported results, showing that even missing studies performed. Mentioned several epidemiological studies and summarizes the biological foundations that explain the association OSA - DM.

Key words: Diabetes, Obstructive sleep apnea.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las publicaciones que se refieren a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) destacan su gran prevalencia y creciente incidencia. La Organización Mundial de la Salud en septiembre del año 2012 reveló una prevalencia de DM de 347 millones de personas en el mundo, cifra que sobrepasaba la esperada para el año 2025 (1).

En Chile la prevalencia actual de Diabetes Mellitus dada a conocer por el Ministerio de Salud según la encuesta nacional de salud del año 2010, es el 9,4% de nuestra población (2), cifra concordante con la gran mayoría de los países de igual nivel de desarrollo.

La obesidad e hipertensión arterial crónica (HTA), son también problemas de salud pública, que junto a la DM dan cuenta del mayor gasto en salud a nivel local y mundial (2). Cada año los grupos de trabajo

en salud pública proponen objetivos para detener estas crecientes incidencias, sin embargo periódicamente se asiste a resultados inesperados, situación que demuestra la necesidad de trabajar otros factores que aparecen vinculado a esta triada y que hasta hoy no han sido considerados. Entre estos factores se encuentran las patologías del sueño, específicamente el Sd. de Apnea Obstructiva de Sueño (SAOS) e hipoapnea (HIAS) los cuales también han sido vinculados al riesgo cardiovascular.

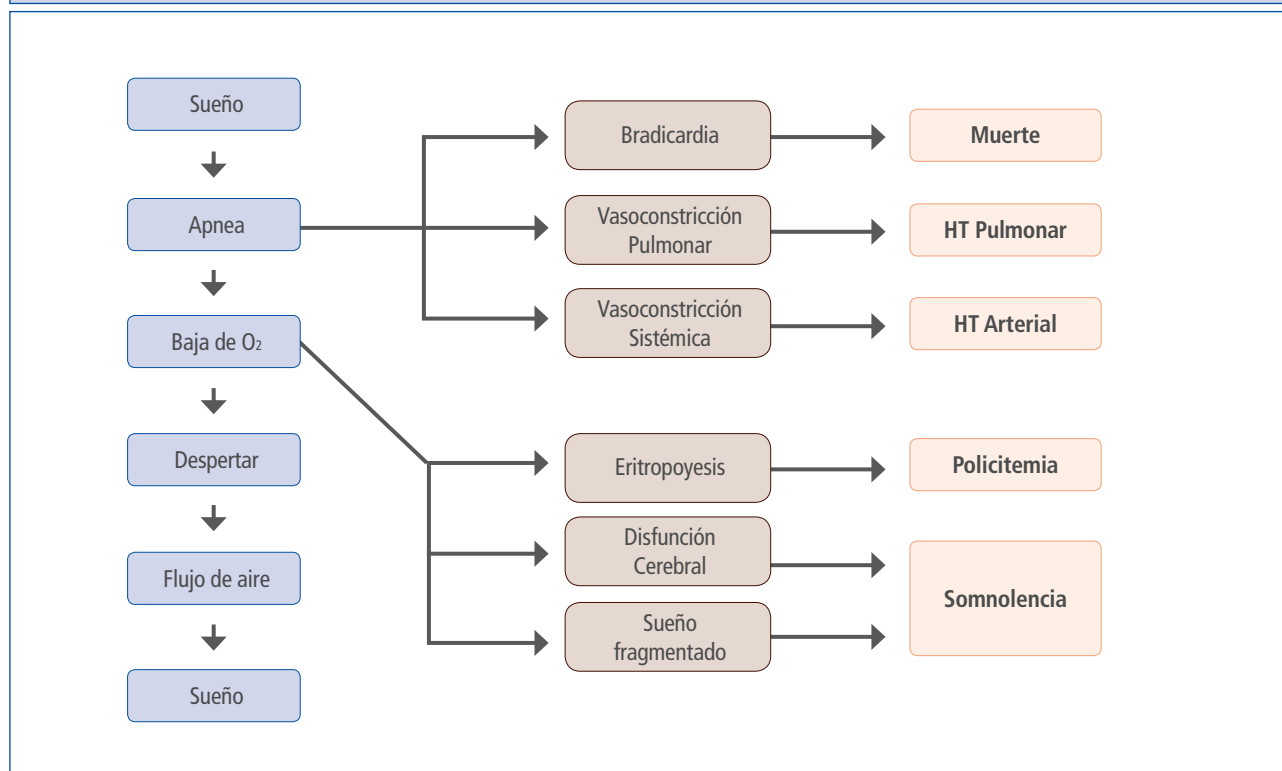
SAOS, DEFINICIONES, EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño identifica las diversas alteraciones que afectan el periodo de sueño, entre las cuales existen diferentes formas de apneas, de las que se distinguen las apneas originadas a nivel del sistema nervioso central y otras causadas por obstrucción de la vía aérea. A este último grupo pertenece el Síndrome de Apnea-Hipoapnea Obstructivo del Sueño, que consiste en episodios repetidos, de 10 segundos o más de duración, de colapso parcial o total de la vía aérea superior, con disminución o cese del flujo de aire respiratorio naso-bucal, asociados a síntomas diurnos, en particular somnolencia excesiva. En pacientes gravemente afectados se producen más de 30 apneas por hora, con periodos reiterativos de hi-

poxia, caídas en la saturación de oxígeno en la sangre y alteración en la arquitectura del sueño caracterizada por fragmentación del periodo con despertares frecuentes a la vez que se observa esfuerzo respiratorio aumentado (3). Se han detectado síntomas de SAOS en 9% de las mujeres y 24% de los varones de la población adulta y se estima que existe un paciente más con síntomas menos evidentes y que permanecen sin diagnosticar por cada cinco de los ya diagnosticados (4). Estudios con diagnósticos más precisos en base a la presencia de síntomas y hallazgos polisomnográficos muestran prevalencia entre el 1% a 5% en varones y 1% a 3% en mujeres de la población general (5).

La signo-sintomatología y las consecuencias biológicas asociadas al SAOS resultan de la hipoxia e hipercapnia intermitente, cambios de presión intratorácica, activación simpática y fragmentación del sueño (6) que dan como resultado el clásico cuadro clínico con activación simpática (durante el periodo de apnea y posterior a estos (7)), desregulación metabólica, disfunción endotelial, inflamación sistémica, estrés oxidativo, hipercoagulabilidad y cambios neurohumorales, todos los cuales pueden originar y/o agravar enfermedades como HTA, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedad coronaria, muerte súbita y eventos agudos vasculares cerebrales entre otras (8) (Figura 1).

FIGURA 1. FISIOPATOLOGÍA DEL SAOS



Modificado de (9).

PRIVACIÓN DE SUEÑO Y SUS CONSECUENCIAS EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Se ha postulado que la vecindad de los núcleos hipotalámicos encargados del control y regulación del ciclo sueño vigilia, del apetito y el entorno metabólico asociado a este último junto a la red de interrelaciones existentes entre ellos son las posibles causas de la asociación existente entre el sueño y DM.

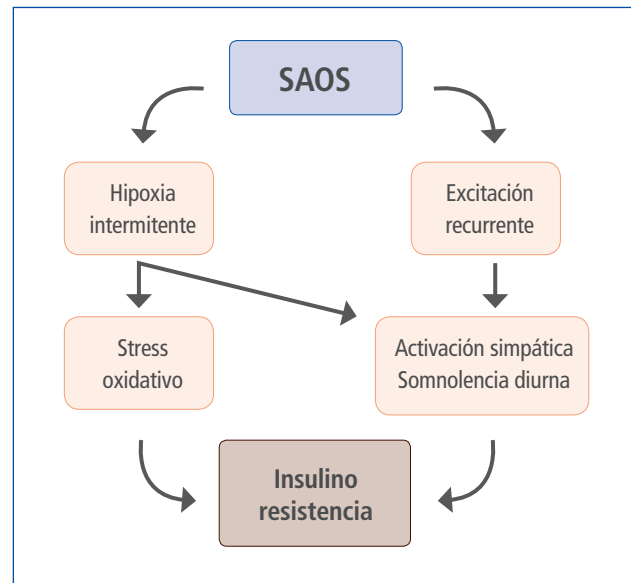
En los núcleos del hipotálamo se localizan células especializadas en mantener los niveles de glucosa circulante que aseguran la provisión para el sistema nervioso central, actividad de primer orden al carecer éste de depósitos de glucosa y no poseer capacidad de neoglucogenia (10). De las cinco etapas del sueño (movimiento ocular rápido (REM), fases 1, 2, 3, y 4 de sueño no-REM) las etapas 3 y 4, conocidas como sueño de onda lenta, son las más profundas y están asociadas a cambios metabólicos, hormonales y neurofisiológicos transitorios, que pueden afectar la homeostasis glucosa. En estas fases se reconoce una disminución en el uso de la glucosa por el cerebro.

Spiegel et al. (1999) demostró la influencia del sueño sobre la regulación de los niveles carbohidratos sometiendo a 11 hombres voluntarios sanos a restricción de sueño, durmiendo solamente 4 horas cada día por 6 días y comparar los datos obtenidos al reevaluar luego de 6 días con libertad de sueño de 12 horas. Observaron una menor tolerancia a la glucosa en el estado de deuda de sueño en relación a la condición de descanso ($p < 0,02$), una disminución de las concentraciones de tirotrópina ($p < 0,01$), y aumento en la actividad del sistema nervioso simpático ($p < 0,02$) junto a niveles cortisol vespertino con respuesta de estrés ($p = 0,0001$). Es así comprensible que un estrés metabólico pudiera ser generado por eventos hipóxicos y fragmentación del sueño observada en el SAOS (11).

Diversos estudios muestran desórdenes endocrinos que se vinculan con el desarrollo de la DM o deterioro de ésta, entre estos se menciona aumento de la liberación de hormona del crecimiento por la hipófisis y disminución de corticotropina (12). El sistema nervioso simpático libera norepinefrina desde sus terminales periféricos y provoca una disminución de la secreción de insulina a la vez que incrementa la resistencia a la insulina (13). La hipoxia reiterada repercute sobre los diferentes tejidos con distintas consecuencias, en el hígado y músculo esquelético acumulan lípidos llegando a concentraciones de alta de LDL y Bajas de HDL, (14, 15), a nivel vascular se eleva el nivel de endotelina 1 y los fenómenos de reoxigenación aumentan la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)umentando su efecto aterogénico (16). Otras hormonas relacionadas con el metabolismo de la glucosa y lípidos como la grelina, leptina y resistina se encuentran elevadas, las cuales junto a la disminución de la orexina conducen al descontrol del apetito y origen de obesidad. Marcadores de estrés oxidativo como los niveles de interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa y PCR ultrasensible también se encuentran elevados en pacientes con SAOS. Todos estos marcadores también se relacionan con la patogenia y agravamiento del Síndrome Insulino Resistente (SIR), progreso y deterioro de la DM2 (17).

Estudios epidemiológicos han postulado una asociación entre SAOS, obesidad y DM (Figura 2), y también evidencias de relación SAOS - DM2 independiente de la presencia de obesidad. Dependiendo del tipo de estudio y herramienta diagnóstica, se menciona que entre un 20 a 40% de los individuos comparten estas dos condiciones (18); otros sugieren que aproximadamente el 49% de las personas con SAOS tiene DM2 (19, 20) y 23% de la población con DM2 padece de SAOS (21). Como dato agregado es importante considerar que pacientes con roncopatía también tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes a 10 años, incluso sin la presencia de obesidad (22, 23).

FIGURA 2. RELACIÓN SAOS - SIR



(ref 24)

Uno de los primeros trabajos que confirmó la probable interferencia de la Diabetes Mellitus en el periodo de sueño fue hecho por Robbin et al. (25) en 1959, que estudió una cohorte de pacientes diabéticos y no diabéticos en forma observacional, demostrando que las glicemias obtenidas durante el sueño en sujetos no diabéticos eran estables, en cambio los pacientes con DM mostraban marcadas variaciones. Por otro lado el efecto de la privación de sueño sobre el metabolismo de los hidratos de carbonos fue demostrado por Kuhn et al. (26) en el año 1969 al describir que la privación total de sueño conducía a un marcado aumento en los niveles de glucosa sanguínea. Dos grandes estudios con resultados concordantes han sido los realizado por Chaput et al. que utilizando cuestionarios de auto-reporte buscó el efecto de la duración del sueño y la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (DM o intolerancia a la glucosa). La población estudiada estuvo constituida por 323 hombres y 417 mujeres de la cohorte del *Family Study Quebec*, ellos fueron preguntados acerca de la duración del periodo de sueño y concluyó que aquellos que dormían durante 5 a 6 horas tenían una razón relativa de 2,09 de tener una tolerancia a la glucosa alterada

en comparación con aquellos que dormían 7 u 8 horas (27). De igual manera los datos del Estudio de Salud de las Enfermeras y el Estudio de *Massachusetts Male Aging* demostraron por información obtenida de autovaloración de la duración de sueño en hombres y mujeres de mediana edad, que un corto periodo de sueño (menor de 5 horas cada noche) y periodos largos (sobre 9 horas cada noche en las mujeres y 8 horas cada noche en hombres) aumentaban significativamente el riesgo de desarrollar diabetes (28, 29).

HISTORIA NATURAL DE LA DM2 Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

En la población diabética y pre diabética se reconocen alteraciones en la arquitectura, calidad y duración del sueño, siendo este más corto y

de mala calidad (32, 33), trastornos que pueden afectar negativamente la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, llegando a constituir un factor de riesgo independiente para el desarrollo y pronóstico de la diabetes.

El periodo que anticipa a la DM2 conocido como "insulinorresistencia" se caracteriza por una disminución, en diferente cuantía, en la respuesta de ciertos tejidos (adiposo, muscular, cerebro entre otros) a la actividad esperada de la insulina. Este fenómeno reconocido ampliamente como resistencia a la insulina, es una sobreexpresión, a rangos patológicos, de la "resistencia" fisiológica a la insulina observada en diversas circunstancias que enfrenta el ser humano (embarazo, infecciones, traumas etc.). La consecuencia de este fenómeno es la tendencia a un nivel elevado de glicemia y provoca una respuesta compensatoria mul-

TABLA 1. TRABAJOS EPIDEMIOLÓGICOS DE DEPRIVACIÓN DE SUEÑO Y DM

Primer Autor	Año	Tamaño muestra	Duración del estudio	Comentarios
Chaput <i>et al.</i>	2007	740	3 años	Sueño de < 6 horas mostró tolerancia alterada a la glucosa.
Mallon <i>et al.</i>	2005	2663	12 años	Dificultades para mantener el sueño o sueño corto se asocian a mayor incidencia de DM en los hombres.
Nilsson <i>et al.</i>	2004	6599	14.8 ± 2.4 años	Alteraciones del sueño aumentan el riesgo de diabetes.
Tuomilehto <i>et al.</i>	2008	2800	2 años	Duración del sueño (Corto <6 horas o largo > 8h) aumenta el riesgo de DM2 en mujeres de mediana edad, pero no en los hombres.
Meisinger <i>et al.</i>	2005	8300	11 años	Dificultad para mantener el sueño se asoció con aumento del riesgo de DM2 en hombres y mujeres.
Hayashino <i>et al.</i>	2007	6509	6 años	Dificultad para iniciar el sueño se asoció con un mayor riesgo de diabetes en adultos.
Kawakami <i>et al.</i>	2004	2649	8 años	Trastornos del sueño asociados tiene 2-3 veces mayor riesgo de DM
Choi <i>et al.</i>	2008	4222	1 año	Sueño corto y largo se relacionan con un mayor riesgo de sd. metabólico.
Gangwisch <i>et al.</i>	2007	8992	10 años	Sueño corto podría ser un importante factor de riesgo para la diabetes.
Xu <i>et al.</i>	2010	10143	10 años	Siesta de día y corta sueño nocturno se asoció con diabetes.
Rafalson <i>et al.</i>	2010	1455	6 años	Sueño corto se asoció con un riesgo elevado de glucosa en ayunas, a través de la resistencia a la insulina.
Yaggi <i>et al.</i>	2006	1709	18 años	Sueño corto y largo duración aumentan el riesgo de diabetes.
Hall <i>et al.</i>	2008	1214	Estudio corte transversal	Duración del sueño es una correlación significativa del síndrome metabólico.
Facco <i>et al.</i>	2010	189	Durante el embarazo	Sueño corto se asoció con intolerancia a la glucosa durante el embarazo.
Qui <i>et al.</i>	2010	1290	Durante el embarazo	Sueño corto se asoció con intolerancia a la glucosa y diabetes gestacional.

Modificado de (30).

TABLA 2. TRABAJOS EXPERIMENTALES DE DEPRIVACIÓN DE SUEÑO Y DM

Primer Autor	Año	Tamaño muestra	Duración del estudio	Comentarios
Spiegel <i>et al.</i>	1999	11	6 noches	Déficit de sueño afecta el metabolismo de los carbohidratos.
Donga <i>et al.</i>	2010	9	1 noche	Privación parcial del sueño durante una sola noche provoca intolerancia a la glucosa.
Stamatakis & Punjabi	2010	11	2 noches	Fragmentación del sueño a través de todas las etapas se asocia con diabetes.
Spiegel <i>et al.</i>	2004	12	4 noches	Duración del sueño corta se asocia con disminución de niveles de leptina, aumento de los niveles de grelina, mayor hambre y el apetito.
Schmid <i>et al.</i>	2008	9	1 noche	Una noche de privación del sueño aumento de los niveles de grelina.
Buxton <i>et al.</i>	2010	20	1 semana	Restricción del sueño (5 horas / noche) durante 1 semana reduce de forma significativa la sensibilidad insulínica.

Modificado de (10).

TABLA 3. ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE SAOS EN PACIENTES CON DM2

AUTOR (Año)	CARACTERÍSTICA DE LA MUESTRA	CRITERIO SAOS	DEFINICION DM	PREVALENCIA ESTIMADA
Resnick <i>et al.</i> (2003)	n = 470 (216 hombres) Sleep Heart Health Study, USA n = 62 (31 hombres)	AHI >5	Autoreportado, uso de fármacos para DM	58% SAOS leve (AHI >5) 24% SAOS Moderado y severo (AHI >15)
Einhorn <i>et al.</i> (2007)	Clínica de DM n = 305 (122 men)	AHI >5	No reportado	71% SAOS leve (AHI 5) 61% SAOS Moderado y severo (AHI> 15)
Foster <i>et al.</i> (2009)	Pac. Obesos con DM 2 enrolados en Sleep AHEAD trial n = 303 (155 men)	AHI >5	Autoreporte con verificación	33,4% SAOS leve 30,5% SAOS Moderado 22,6% SAOS severo
Laaban <i>et al.</i> (2009)	DM2 pobremente controlados de Clínica de DM n = 60 (27 men)	AHI >5	Historia médica de DM documentada	63% Prevalencia total 34% SAOS leve 19% SAOS Moderado 10% SAOS severo
Aronsohn <i>et al.</i> (2010)	Atención primaria y Clínica endocrinológica	AHI >5	Diagnóstico médico	77% Prevalencia total 38% SAOS leve 25% SAOS Moderado 13% SAOS Severo

Modificado de (31).

tihormonal entre las que destaca el incremento en la producción de insulina por las células beta de los islotes pancreáticos de Langerhans. Esta compensación conduce a un ambiente hiperinsulinémico que es suficiente, en los primeros años, para mantener la normoglicemia, pero como consecuencia de las modificaciones en diversas líneas metabólicas

produce un incremento de triglicéridos y desarrollo de obesidad (34). La interrogante surgida acerca de la influencia que pudiera tener el SAOS en el metabolismo de los Hidratos de Carbonos sigue intentando ser contestada. Recientemente Priou *et al.* realizó un estudio de corte transversal a una población de pacientes no diabéticos, buscando la

relación de la alteración de sueño y deterioro de HbA1c, y observó una asociación directa entre el índice de Apnea - Hipoapnea (IAH) y el porcentaje de pacientes con HbA1c > 6,0%. Solo el 10,8% de los pacientes con HbA1c > 6,0% tenía IAH < 5 mientras que el 34,2% tenía IAH ≥ 50. Tras realizar ajustes para múltiples variables, los resultados mostraron que el odds ratio (95% IC) para HbA1c > 6,0% de 1 como referencia obtenido con un valor IAH < 5 incrementaba progresivamente según aumentaba el IAH, hasta llegar a 2.9 para IAH ≥ 50. El aumento de la hipoxemia durante el sueño también se asoció independientemente con la probabilidad de HbA1c > 6,0%. Demostraron así que el aumento en la gravedad de la SAOS es un factor independiente asociado con el deterioro del metabolismo de la glucosa (35).

Mallon et al. realizó un estudio de seguimiento en una muestra aleatoria de 2.663 individuos de 45 a 65 años que vivían en el centro de Suecia, enviando un cuestionario postal que incluía preguntas sobre la duración y alteraciones del sueño, características sociodemográficas, comportamiento de factores de riesgo, condiciones médicas y depresión. Logró una tasa de respuesta del 70,2%. Doce años más tarde, envió un nuevo cuestionario con preguntas casi idéntica a las previas a todos quienes habían respondido (n: 1.604) logrando una nueva contestación en 1.244 sujetos (77,6%). Sus resultados revelaron que los hombres que debutaron su diabetes durante el seguimiento, en relación a los no diabéticos, relataban sueño de corta duración (< 5 horas por noche) (16, vs 5,9%,

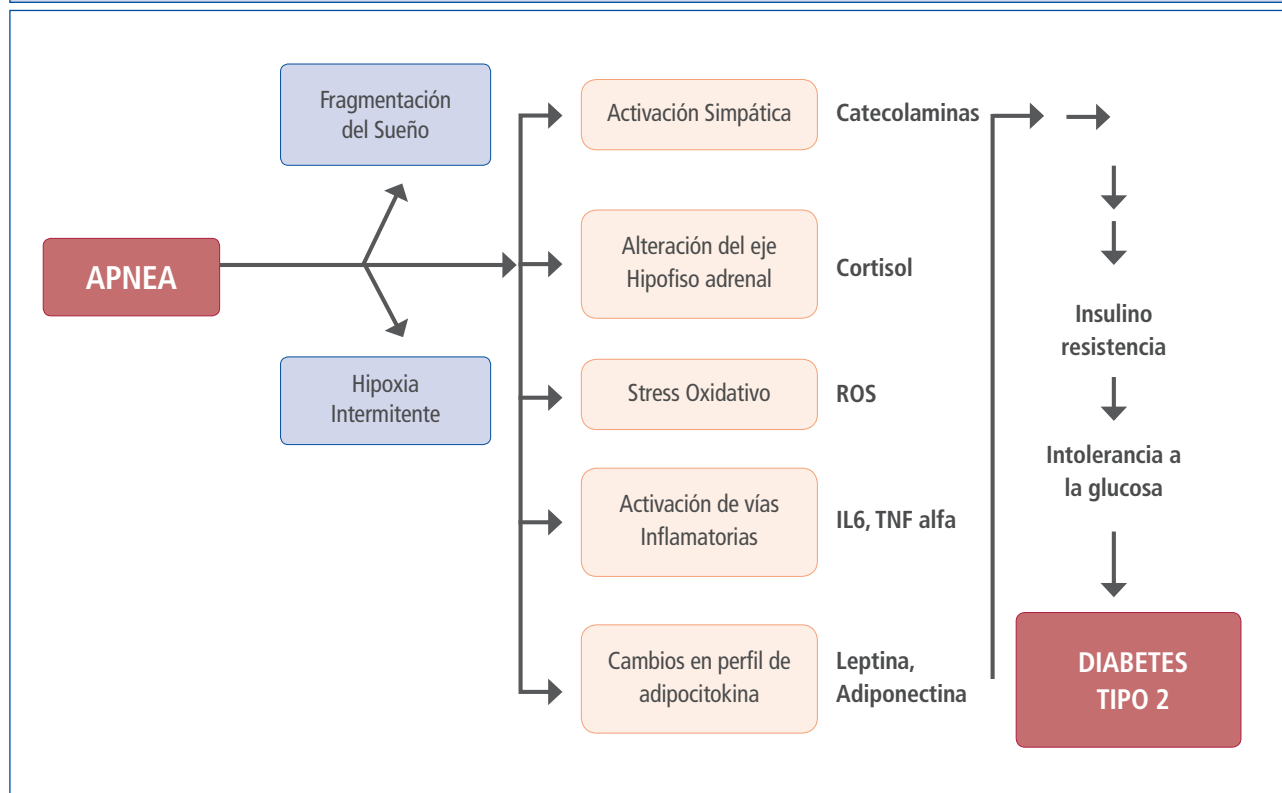
$p < 0,01$), dificultades para iniciar el sueño (16,0 vs 3,1%, $p < 0,001$), y dificultades para mantener el sueño (28,0 vs 6,3%, $p < 0,001$). Las mujeres que reportaron nueva diabetes durante el seguimiento informaron al inicio duración del sueño largo (> 9 h por noche) con más frecuencia que las mujeres no desarrollaron diabetes (7,9 vs 2,4%, $P > 0,05$). Después del ajuste de los factores de riesgo relevantes y aplicando modelos de regresión logística, el riesgo relativo (95% IC) para el desarrollo de la diabetes fue mayor en los hombres con sueño de corta duración (2,8 [1,1-7,3]) o dificultades para mantener el sueño (4,8 [1,9 -12,5]) y concluyó que las dificultades para mantener el sueño o sueño de corta duración (< 5 h) se asocian con una mayor incidencia de diabetes en los hombres (36).

Otros estudios experimentales que se refieren al efecto de la privación del sueño en los seres humanos sanos demuestran que también se la regulación del apetito y disminuye la sensibilidad a la insulina con el consiguiente aumento de la obesidad (37, 38).

Se configura así una estrecha relación en el periodo de la prediabetes y el SAOS.

En pacientes ya portadores de DM2 se ha estudiado la influencia de la calidad del sueño sobre los resultados del control metabólico. Aronsohn et al. (Illinois), en el año 2009 realizó estudios de polisom-

FIGURA 3. MECANISMOS POTENCIALES DE ASOCIACIÓN ENTRE SAOS Y DM



nografía y evaluó la HbA1c en 60 pacientes consecutivos con diabetes reclutados de las clínicas ambulatorias de DM. La pregunta de estudio fue si el SAOS influye sobre el control metabólico del paciente diabético, el que era interpretado en la hemoglobina A1c (HbA1c). Se encontró que el 77% de los pacientes con DM tenían SAOS (IAH > 5), y el aumento de gravedad de la SAOS se asoció con un peor control de glucosa, después de ajustes realizados para la edad, sexo, raza, índice de masa corporal, número fármacos hipoglicemiantes, nivel de ejercicio, años de diabetes y tiempo total de sueño. En comparación con los pacientes sin SAOS, la HbA1c media ajustada se incrementó en un 1,49% ($p < 0,0028$) en pacientes con SAOS leve, 1,93% ($p = 0,0033$) en los pacientes con SAOS moderado y 3,69% ($P < 0,0001$) en pacientes con SAOS grave ($p < 0,0001$ para la tendencia lineal). Las medidas de gravedad de SAOS, incluyendo el total AHI ($p = 0,004$), el movimiento rápido de los ojos AHI ($p = 0,005$) y el índice de desaturación de oxígeno durante el sueño de movimientos oculares total y rápida ($p = 0,005$ y $p = 0,008$, respectivamente) se correlacionaron positivamente con el aumento de los niveles de HbA1c (39). (Figura 4).

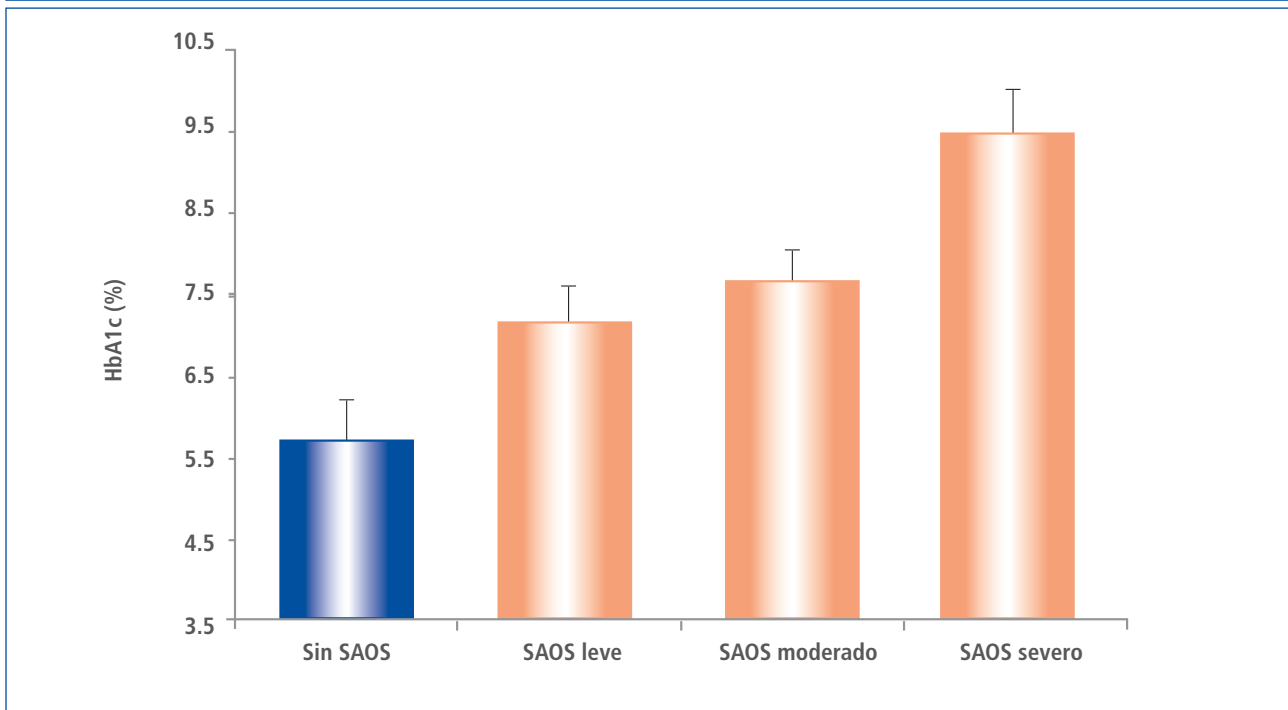
Ohkuma et al. también llega a demostrar la influencia del tiempo de sueño sobre la HbA1c, describiendo el deterioro de este parámetro

en una curva tipo U, observándose una mayor HbA1c tanto en aquellos pacientes con sueño de mayor como los de menor duración (40) (Figura 5).

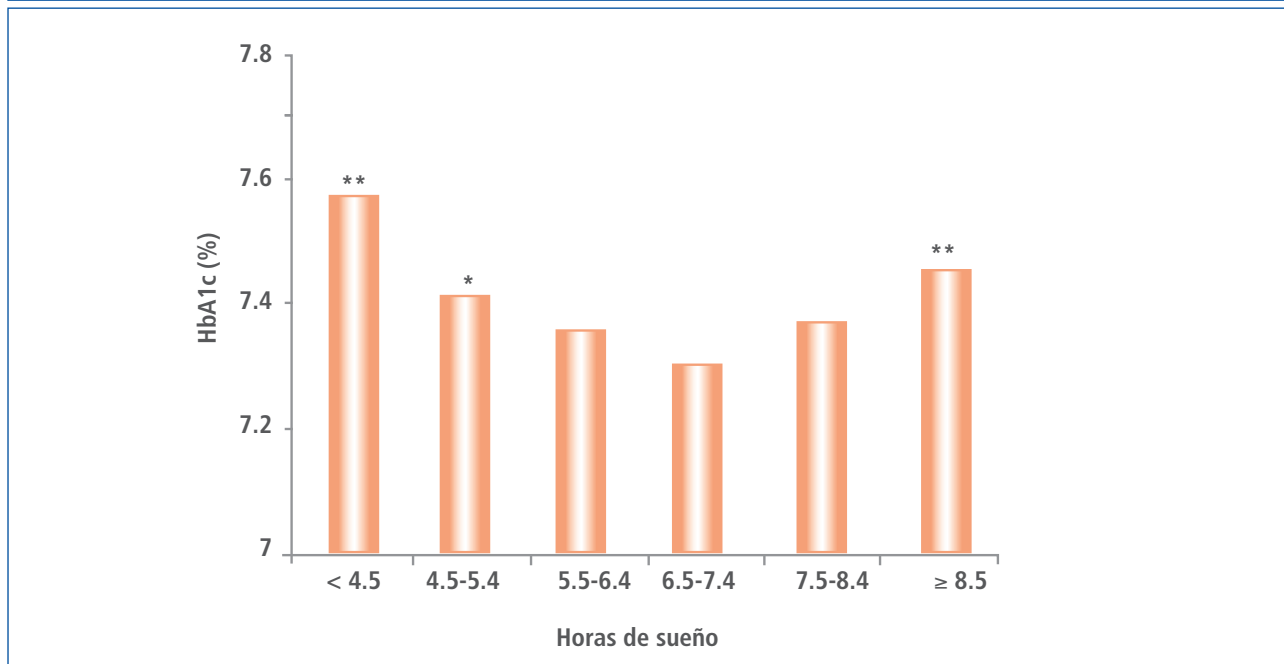
Entre los principales mecanismos de daño atribuidos a la DM2 se nombran la acumulación y acción de productos de glicación avanzada y moléculas asociadas al aumento del estrés oxidativo, ambos también aparecen como consecuencias del SAOS. Los productos de glicación avanzada y de stress oxidativo se encuentran aumentados en el SAOS en asociación directa a la severidad de la enfermedad, sin haber necesariamente presencia de DM2, pero la confluencia de ambas enfermedades muestra un incremento significativo de ellos que repercuten en el riesgo cardiovascular.

El stress oxidativo aumentado en el SAOS como consecuencia del fenómeno de hipoxia-reoxigenación y a partir de neutrófilos y monocitos se demuestra en el aumento en la producción de radicales libres las que se atenúa con la terapia con CPAP, (41, 42). Además la peroxidación de lípidos es mayor en pacientes con SAOS resultantes de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) .23 Ambos fenómenos son ampliamente conocidos en el daño crónico atribuido a la DM2.

FIGURA 4. HB. GLICOSILADA A1C MEDIA, AJUSTADA, EN PACIENTES SIN SAOS Y CON SAOS LEVE, MODERADA Y SEVERA



Datos ajustados por edad, sexo, raza, índice de masa corporal, número de medicamentos para la diabetes, nivel de ejercicio, años de diabetes, y tiempo total de sueño en la polisomnografía. Las barras representan SEM, $P < 0,0001$ para la tendencia lineal. Modificado de Ref 17.

FIGURA 5. HbA1c MEDIA AJUSTADOS DE ACUERDO A EDAD Y SEXO EN FUNCIÓN DE LA DURACIÓN DEL DORMIR EN PACIENTES JAPONESES CON DIABETES TIPO 2

* P, 0,05; ** P, 0,01 Modificado de (21).

TRATAMIENTO DE SAOS Y RESULTADOS EN PACIENTE EN PACIENTE DIABÉTICO

El marco teórico tan claro y evidente que relaciona SAOS y DM2 no concuerda con los resultados del tratamiento del SAOS. La hipótesis planteada acerca la mejoría del SAOS con cualquier forma de tratamiento se

asociaría a una mejoría de la sensibilidad a la insulina o mejorar el control de las glicemias ha encontrado resultados contradictorios; numerosas publicaciones no lo demuestran (Tablas 1 y 2). Los efectos de la presión respiratoria positiva continua (CPAP) han sido estudiados en múltiples protocolos obteniendo resultados discordantes entre ellos. (43) (Tabla 4).

TABLA 4. EFECTOS DE CPAP SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN ENSAYOS CONTROLADOS

Estudio	Muestra	Periodo de observación	Edad (SD) / IMC (SD)	Medición del metabolismo de la glucosa	Hallazgos principales
Coughlin <i>et al.</i> , 2007	34 pacientes no diabéticos con SAOS	6 semanas	49.0(8.3) / 36.1 (7.6)	HOMA	Sin mejora del HOMA
West <i>et al.</i> , 2007	42 pacientes con SAOS	3 meses	56.2(9.9) / 36.7 (4.8)	HOMA; HbA1c, clamp euglicémico	Sin mejora del HOMA, HbA1c o clamp euglicémico
Lam <i>et al.</i> , 2010	61 pacientes no diabéticos con SAOS	1 semana controlado; 12 sin control	46.3 (10.2) / 27.5 (3.7)	HOMA, sensibilidad a la insulina, SITT	Sin mejora del HOMA, aumento de la sensibilidad a la insulina significativa luego de 1 semana

Nota: Valores son promedio (SD); IMC, índice de masa corporal (kg/m²); HOMA, modelo de homeostasis evaluatorio traído desde la glucosa en ayuna e insulina para caracterizar la insulino resistencia; HbA1c, hemoglobina glicosilada; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño; RCT, grupos randomizados controlados; SITT, test de tolerancia a la insulina corto.

(Adaptado de Ref 3)

Llama a reflexión los hallazgos de trabajos de largos periodos que demuestran una significativa disminución del tono simpático a través del uso de CPAP en periodos tardíos, no habiendo respuesta significativa a tratamientos de corto plazo. Se entiende la necesidad de información con requisitos metodológicos adecuados que no ameritan críticas por ese motivo. Por ahora el CPAP sigue siendo el *gold estándar* de tratamiento de SOAS y debería ser usado como tal para mejorar la enfermedad y esperar evaluaciones de los resultados y utilidad para el deterioro metabólico asociado.

SÍNTESIS

Aun cuando la asociación SAOS - DM parece tener clara evidencia epidemiológica y experimental, existen cuestionamiento en trabajos de terapéutica que no llegan a los resultados esperados según el marco teórico actual. Estos ponen en duda estas relaciones de mutua influencia y asociación, sin llegar a precisar otras teorías. Con las actuales facilidades y mayor alcance de la terapia con CPAP y la mayor posibilidad de medición de parámetros metabólicos, se espera que se puedan realizar estudios de mayor número de participantes con metodología adecuada para sacar conclusiones finales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
- Gobierno de Chile, Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. Tomo II, Cap. V, Resultados. Disponible en www.encuestasalud.cl/pdf/InformeENS_2009-2010_CAP5.pdf
- Kohler, M. & Stradling, J. R. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 7, 677-685 2010.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ: Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1217-1239, 2002
- Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 411-33.
- Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med*. 40(10), 1683-1692 (2006).
- Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 177(3), 385-390 (2003).
- Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 5(2), 200-206 (2008).
- Zimmermann-Paiz, D. Síndrome de apnea del sueño y afecciones oculares asociadas. *Rev Mex Oftalmol* (2008).
- Reno, C. M., Litvin, M., Clark, A. L. & Fisher, S. J. Defective Counterregulation and Hypoglycemia Unawareness in Diabetes. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 42, 15-38 (2013)
- Zoccoli G, Walker AM, Lenzi P, Franzini C. The cerebral circulation during sleep: regulation mechanisms and functional implications. *Sleep Med Rev* 2002; 6:443-455.
- Pannain S, Van Cauter E. Modulation of endocrine function by sleep-wake homeostasis and circadian rhythmicity. *Sleep Med Clin* 2007; 2:147-159.
- Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand* 2003; 117(3): 385-90.
- Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 article in press. Octubre, 2008
- Tanne F, Gagnadoux F, Chazouillères, O, Fleury B, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005;41:1290-1296
- Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270-8.
- Kapsimalis F, Varouchkis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung*. 2008;186(4):209-17.
- Young t, Palta m, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22: 156-60.
- Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153-61.
- West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006; 61: 945-50.
- Elmasry A, Janson C, Lindberg E, et al. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med* 2000; 248: 13-20.
- Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, et al. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 387-93.
- Clarenbach, C. F. C., West, S. D. S. & Kohler, M. M. Is obstructive sleep apnea a risk factor for diabetes? *Discov Med* 12, 17-24 (2011).
- Robin ED, Travis DM, Julian DG, Boshell BR. Metabolic patterns during physiologic sleep. I. Blood glucose regulation during sleep in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1959; 38: 2229-33.
- Kuhn E, Brodan V, Brodanová M, Rysánek K. Metabolic reflection of sleep deprivation. *Act Nerv Super (Praha)* 1969; 11:165-174.
- Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2298-304
- En Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al. A prospective study of self-

reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003; 26(2):380-4.

29. Yaggi HK, Araujo AB and McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(3):657-61.

30. Aldabal, L. L. & Bahammam, A. S. A. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *Open Respir Med J* 5, 31-43 (2011).

31. Pamidi, S. & Tasali, E. Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes: Is There a Link? *Front. Neur.* 3, (2012).

32. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166:1768-1774.

33. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:507-513.

34. Wilcox, G. Insulin and insulin resistance. *Clinical Biochemist Reviews* 26, 19 (2005).

35. Priou, P. et al. Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes. *Clinical Diabetes* 35, 1902-1906 (2012).

36. Mallon L, Broman JE and Hetta J. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: A 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care* 2005; 28(11):2762-7

37. Schultes B, Schmid S, Peters A, Born J and Fehm HL. Sleep loss and the development of diabetes: A review of current evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113(10):563-7.

38. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E and Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005; 99(5):2008-19.

39. Aronsohn, R. S., Whitmore, H., Van Cauter, E. & Tasali, E. Impact of Untreated Obstructive Sleep Apnea on Glucose Control in Type 2 Diabetes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 181, 507-513 (2010).

40. Ohkuma, T. et al. Impact of Sleep Duration on Obesity and the Glycemic Level in Patients With Type 2 Diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Care* 36, 611-617 (2013).

41. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;; 162:566-570.

42. 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.

43. Hecht, L., Möhler, R. & Meyer, G. Effects of CPAP-respiration on markers of glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ger Med Sci* 9, Doc20-Doc20 (2011).

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.