

Departament de Medicina. *Universitat Autònoma de Barcelona*

Anna Santabasilisa i Dalmau

***Estudio del síndrome de apnea-hipopnea del sueño y
la resistencia a la insulina***

Dr. Gabriel Sampol Rubio, Dr. Rafael Blanquer Olivas

Dra. Estrella Fernández Fabrellas

Treball de recerca, 2010, convocatòria de setembre

ÍNDICE

Resumen	pág. 2
Introducción	pág. 4
Material y método	pág. 5
Resultados	pág. 8
Discusión	pág. 12
Conclusiones	pág. 14
Bibliografía	pág. 15
Anexo	pág. 17

Resum

Objectiu: Analitzar la prevalença de la resistència a la insulina (RI) en pacients amb SAHS sota la hipòtesi que aquesta síndrome és un factor de risc independent per al desenvolupament de RI en relació a una major gravetat basada en paràmetres més alterats d'hipòxia intermitent nocturna.

Material i mètode: Estudi prospectiu transversal incloent-hi pacients consecutius diagnosticats de SAHS mitjançant PN. Es va definir RI com HOMA>3.8. Analitzades les diferències entre pacients SAHS amb i sense RI en anàlisi univariada, aquestes es van incloure en un model multivariant per identificar factors relacionats de manera independent amb la RI.

Resultats: Incloem 103 pacients (73,8% homes) amb edat mitjana 54 ± 13 anys, IMC $32\pm 5,5$, IAH $40\pm 17,6$ i HOMA $5,3\pm 5,7$. El 65% eren SAHS greus (IAH ≥ 30) i el 46,7% (n=42) tenien RI. Aquests tenien major IMC ($34\pm 6,1$ vs $30\pm 4,5$), major IAH ($44\pm 19,3$ vs $35,6\pm 15,7$), major ODI ($43,2\pm 20,4$ vs $31,5\pm 15,7$) i menors SaO₂ mitjana ($91,9\pm 3,6$ vs $93,6\pm 2,8$) (p<0.05) i SaO₂ mínima ($68,7\pm 13,2$ vs $74\pm 11,2$) durant la nit (p<0.05) amb tendència a menor TC90 ($20,2\pm 19,8$ vs $12,9\pm 17,4$ p=0.06). Va haver-hi correlació significativa entre HOMA i la SaO₂ mitjana (r=-0.22, p=0.033). Els factors de risc independents per a la RI van ser IMC (OR 1,150; 95%IC 1.035-1.279) i ODI (OR 1.027; 95%IC 1.000-1.055).

Conclusions: En el nostre estudi trobem una prevalença de RI en pacients amb SAHS del 46,7%. En aquests casos, el SAHS es presenta amb paràmetres de més gravetat, sent-hi l'obesitat, definida per l'IMC, i la major hipòxia nocturna, definida per l'ODI, els factors predictors de RI.

Resumen

Objetivo: Analizar la prevalencia de la resistencia a la insulina (RI) en pacientes con SAHS bajo la hipótesis de que este síndrome es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de RI en relación a una mayor gravedad basada en parámetros más alterados de hipoxia intermitente nocturna.

Material y método: Estudio prospectivo transversal incluyendo pacientes consecutivos diagnosticados de SAHS mediante PN. Se definió RI como HOMA>3.8. Analizadas las diferencias entre pacientes SAHS con y sin RI en análisis univariado, éstas se incluyeron en un modelo multivariante para identificar factores relacionados de manera independiente con la RI.

Resultados: Incluimos 103 pacientes (73,8% hombres) con edad media 54 ± 13 años, IMC $32\pm 5,5$, IAH $40\pm 17,6$ y HOMA $5,3\pm 5,7$. El 65% eran SAHS graves (IAH ≥ 30) y el 46,7% (n=42) tenían RI. Estos tenían mayor IMC ($34\pm 6,1$ vs $30\pm 4,5$), mayor IAH ($44\pm 19,3$ vs $35,6\pm 15,7$), mayor ODI ($43,2\pm 20,4$ vs $31,5\pm 15,7$) y menores SaO₂ media ($91,9\pm 3,6$ vs $93,6\pm 2,8$) ($p<0.05$) y SaO₂ mínima ($68,7\pm 13,2$ vs $74\pm 11,2$) durante la noche ($p<0.05$) con tendencia a menor TC90 ($20,2\pm 19,8$ vs $12,9\pm 17,4$ $p=0.06$). Hubo correlación significativa entre HOMA y la SaO₂ media ($r=-0.22$, $p=0.033$). Los factores de riesgo independientes para la RI fueron IMC (OR 1,150; 95%IC 1.035-1.279) y ODI (OR 1.027; 95%IC 1.000-1.055).

Conclusiones: En nuestro estudio encontramos una prevalencia de RI en pacientes con SAHS del 46,7%. En estos casos, el SAHS se presenta con parámetros de mayor gravedad, siendo la obesidad, definida por el IMC, y la mayor hipoxia nocturna, definida por el ODI, los factores predictores de RI.

Introducción

El SAHS se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción parcial o total al flujo aéreo como consecuencia de una alteración anatómico-funcional de la vía aérea superior que ocasionan descensos de la saturación de la oxihemoglobina (SaO_2) y microdespertares electroencefalográficos dando lugar a la sintomatología de excesiva somnolencia diurna (ESD) y trastornos neuropsiquiátricos. Es una enfermedad muy frecuente con una prevalencia del 4-6 % en varones y del 2-4% en mujeres aunque a partir de la menopausia y en personas obesas el riesgo tiende a igualarse¹.

Numerosos estudios han demostrado que el SAHS se asocia al deterioro de calidad de vida, hipertensión arterial (HTA), desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares así como accidentes de tráfico. Asimismo, se acepta un exceso de mortalidad asociada a SAHS².

La resistencia a la insulina (RI) consiste en una respuesta biológica perjudicial a la insulina que predispone a alteraciones cardiovasculares y metabólicas^{3,4,5} y se agrava con el incremento de la obesidad⁶. Por otra parte, la prevalencia estimada de SAHS en obesos es aproximadamente del 40% y a la inversa, aproximadamente el 60-90% de los pacientes SAHS son obesos⁷ y es conocido que la obesidad acarrea complicaciones como la dislipemia, HTA, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, RI, enfermedad vascular, cardiopatía isquémica, etc, al mismo tiempo que aumenta la incidencia de enfermedades respiratorias como el SAHS y síndrome de Obesidad Hipoventilación¹. De esta manera, algunos estudios sugieren que la relación entre el SAHS y los niveles de insulina en plasma⁸ o la RI⁹ son un reflejo de los conocidos efectos de la obesidad, nexo común entre SAHS y RI.

Con la finalidad de ahondar en la relación entre SAHS, RI y obesidad, investigadores de relevancia han señalado en sus estudios que la grasa visceral estrechamente asociada con la RI, es un factor de riesgo para padecer SAHS en pacientes obesos, destacando que el Índice de Apnea-hipopnea (IAH) se correlaciona con la grasa intrabdominal y no con la grasa subcutánea en la región cervical o parafaríngea¹⁰. Basándose en estos resultados, proponen que la obesidad visceral/RI está determinada por factores genéticos y ambientales que conducirían progresivamente al empeoramiento del SAHS, que a su vez podría acelerar estas alteraciones metabólicas posiblemente a través de la elevación de hormonas y citoquinas como el cortisol, la IL-6 y el TNF- α ¹⁰.

Tanto el SAHS como la RI y la obesidad juegan un papel fundamental como factores de riesgo cardiovascular, pero todavía existe controversia en cuanto a la posible asociación e interacción entre estas enfermedades. Así, mientras algunos estudios parecen demostrar que algunos parámetros del sueño apneico como el IAH o el Índice de Desaturaciones de Oxígeno $\geq 4\%$ de la SaO_2 basal (ODI) son variables independientes para la RI¹¹, o describen una asociación entre la gravedad del SAHS y el índice de RI¹², otros han observado que en determinadas situaciones patológicas en las que aparece RI, como en el *Síndrome de ovario poliquístico*, hay una mayor propensión a padecer SAHS incidiendo en que es la RI el predictor de

apnea del sueño en estas pacientes^{13,14}. Del mismo modo, datos publicados indican que la ESD, síntoma presente en gran parte de pacientes con SAHS, se asocia con la RI de manera independiente a la obesidad, e incluso que el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) mejora tanto esta ESD como la RI¹⁵. La explicación fisiopatológica sería que la hipoxemia ocasionada por las apneas repetidas es el desencadenante de la RI y la somnolencia en estos pacientes¹⁶. En esta misma línea, los resultados publicados a partir del *Sleep Heart Health Study* demostraron una asociación entre el SAHS y la intolerancia a la glucosa y RI independientemente de la edad, sexo, hábito tabáquico, IMC, tejido adiposo y la duración del sueño. Además, la hipoxemia y la interrupción del sueño, se asociaron con las alteraciones metabólicas encontradas en este importante estudio multicéntrico¹⁷.

A modo de resumen, podríamos decir que en el momento actual la relación entre el SAHS y RI es uno de los focos de interés principales en la investigación en SAHS, de manera que mientras algunos sugieren que el SAHS es un factor independiente para las alteraciones del metabolismo de la glucosa, otros inciden en que la obesidad sigue siendo el verdadero factor de confusión para establecer fehacientemente la relación entre SAHS y RI. No obstante, apenas hay datos disponibles sobre la implicación pronóstica real de esta asociación así como se desconocen las cifras de prevalencia de pacientes con SAHS que tienen RI en el momento del diagnóstico del síndrome.

Por tanto, nos propusimos analizar la prevalencia de RI en una cohorte de pacientes con SAHS así como evaluar la hipótesis de que este síndrome es por sí mismo un factor de riesgo independiente para el desarrollo de RI en relación con una mayor gravedad de la hipoxia nocturna del SAHS.

Material y método

SELECCIÓN DE PACIENTES

Se diseñó un estudio prospectivo transversal incluyendo pacientes consecutivos diagnosticados de SAHS durante un año, remitidos a una consulta monográfica de trastornos respiratorios durante el sueño con alta sospecha de necesidad de tratamiento con CPAP.

El diagnóstico de SAHS se definió por un IAH \geq 10 en poligrafía nocturna (PN) junto a la presencia de síntomas atribuibles a la enfermedad, siguiendo los criterios del Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño¹. Todos los paciente recibieron información del estudio y firmaron el Documento de Consentimiento Informado (Anexo 1). El estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Criterios de inclusión

Pacientes consecutivos diagnosticados de SAHS con criterios de tratamiento

con CPAP, según el Consenso Nacional ¹.

Criterios de exclusión

- Falta de consentimiento por parte del paciente para participar en el estudio.
- Registro válido de PN inferior a 4 horas duración.
- Diagnóstico previo de diabetes mellitus en tratamiento con insulina o antidiabéticos orales.

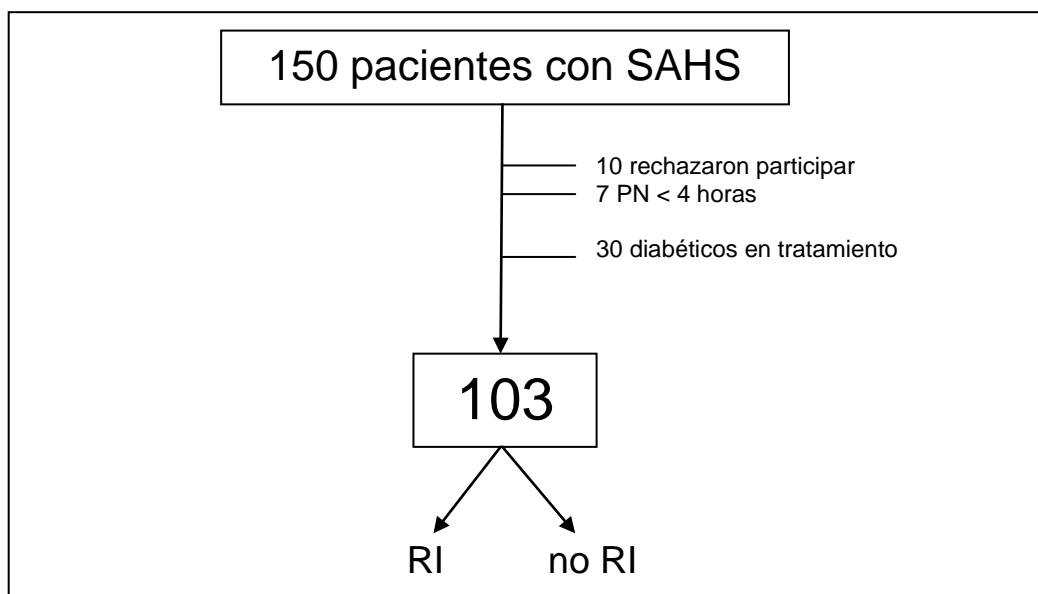
Cálculo del tamaño muestral

Se calculó el tamaño muestral para el estudio de la prevalencia de RI en pacientes con SAHS del Departamento de Salud Dr. Peset de Valencia (300.000 habitantes) para un nivel de confianza del 95% y un error muestral del 10%. Al no disponer de datos previos de prevalencia de RI en SAHS en la bibliografía consultada, asumimos para el cálculo que la proporción de sujetos que tenían esta característica (valor p de la fórmula) era la misma que los que no la tenían (valor q, siendo $q=1-p$), por tanto $p=q=0.5$ que es la opción más segura. Así, los pacientes necesarios eran 96.

MÉTODO

Reclutamos 150 pacientes consecutivos remitidos a la consulta monográfica de SAHS con alta probabilidad de necesitar tratamiento con CPAP y antes de iniciar tratamiento. De ellos, 10 rechazaron participar en el estudio, 7 no completaron el estudio nocturno al menos durante 4 horas y 30 eran diabéticos en tratamiento. Finalmente incluimos 103 pacientes (Figura 1).

Figura 1: Pacientes y causas de exclusión del estudio



Abreviaturas: SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; PN: poligrafía nocturna; RI: resistencia a la insulina

A todos los pacientes se le realizó PN, analítica sanguínea para el estudio de la RI y se recogieron datos clínicos y antropométricos. Los pacientes fueron divididos

en dos grupos en función de tener o no RI para el análisis de las diferencias.

Estudio de alteraciones respiratorias durante el sueño

A todos se les realizó PN con polígrafo previamente validado (Somnea®). Un neumólogo del grupo investigador realizó la revisión y lectural manual del registro con los datos raiz. El índice de apnea-hipopne (IAH) se definió como el número de eventos respiratorios (apneas o hipopneas) acaecidos por hora de registro en cama. Se consideró diagnóstico de SAHS si $IAH \geq 10$, contabilizando como periodo de sueño efectivo el tiempo de registro en cama. Definimos apnea obstructiva como el cese de flujo durante un mínimo de 10 segundos acompañado de movimiento en la banda toraco-abdominal, e hipopnea obstructiva como reducción >30 y $\leq 90\%$ discernible en la amplitud de la señal de flujo acompañada con una disminución de la $SaO_2 \geq 3\%$ respecto al nivel de SaO_2 previo¹. Se consideró registro válido si el paciente aseguraba haber dormido con normalidad al menos 4 horas y siempre que no hubiese desconexión de los sensores. Consideramos la gravedad del SAHS (grave, moderado o leve) por el valor del IAH siguiendo los criterios establecidos en el Consenso¹.

Se midió el nivel de somnolencia diurna mediante Test de Epworth, considerándose patológica una puntuación >10 .

Datos clínicos y estudio antropométrico

Se recogieron datos de comorbilidad y clínica. El grado de disnea se cuantificó con la Escala modificada del Medical Research Council (MMRC)^{18,19}.

- 0- Disnea sólo ante actividad física muy intensa,
- 1- Disnea al andar muy rápido o al subir una cuesta poco pronunciada
- 2- Incapacidad de andar al mismo paso que otras personas de la misma edad
- 3- Disnea que obliga a parar antes de los 100m, a pesar de caminar a su paso y en terreno llano
- 4- Disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria, como vestirse o que impiden al paciente salir de su domicilio.

A todos se les preguntó sobre el consumo de sedantes, el consumo de alcohol y el hábito tabáquico.

Se calculó el Índice de masa corporal (IMC) de cada paciente según la fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m)}$. La obesidad se definió por un $IMC \geq 30$ ²⁰.

Estudio analítico y de RI

Se realizó análisis sanguíneo a primera hora de la mañana y antes de la ingesta de alimentos o medicación para la determinación de glucemia, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, insulina y triglicéridos. La presencia de RI se calculó según la fórmula del Homeostasis Model Assessment Method (HOMA)²¹.

$$HOMA = \text{glucosa (mg/dL)} \times \text{insulina (\mu UI/mL)} / 405$$

considerándose RI si $HOMA > 3.8$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas recogidas para caracterizar la población estudiada. Se analizó la distribución de las frecuencias y se calcularon medidas de tendencia central, desviación estándar e intervalos de confianza al 95% (95%IC). La comparación de proporciones entre grupos se realizó mediante la prueba de chi cuadrado, con el test de Fisher bilateral cuando ha sido pertinente. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de t de Student para muestras independientes y ANOVA acorde a los supuestos de normalidad y homogeneidad de las varianzas. Se utilizó la correlación de Pearson para analizar la correlación entre variables cuantitativas. Las variables significativas en el estudio univariado se incluyeron en un análisis multivariado tipo regresión logística para identificar factores asociados de manera independiente a la RI.

Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. Los estudios estadísticos se realizaron con el paquete SPSS®, versión 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Resultados

Características de los pacientes

Finalmente, 103 pacientes fueron incluidos en el estudio. De ellos el 73.8% eran hombres y 26.2% mujeres. La edad media era 54 ± 13 años.

En la Tabla 1 se muestran las características clínicas y antropométricas. Más de la mitad de los pacientes tenían comorbilidad de algún tipo, siendo la HTA la más frecuente (35.9%). Entre los síntomas que condujeron a los pacientes a solicitar ayuda, los ronquidos fueron la causa más frecuente (47.3%). Tan solo el 3.9% tenían Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y la mayoría (78.6%) no aquejaban disnea evaluada con la escala MMRC.

El IMC medio fue de $32.1 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$, siendo obesos ($\text{IMC} \geq 30$) 63.1% de los pacientes.

En cuanto a las características del SAHS (Tabla 2), la puntuación media en el test de Epworth fue 12.4 ± 4.9 y en la PN, el IAH fue 40.1 ± 17.6 eventos/hora, ODI 37.9 ± 19.0 eventos/hora, TC90 (porcentaje de tiempo transcurrido durante la noche por debajo de $\text{SaO}_2 = 90\%$) $17.4 \pm 20.6\%$, la SaO_2 media $92.6 \pm 3.6\%$, la SaO_2 mínima $71.3 \pm 12.6\%$ y el porcentaje de apneas obstructivas $93.4 \pm 7.9\%$. El 65% de los pacientes cumplían criterios de SAHS grave ($\text{IAH} \geq 30$).

En un 46.7% de los casos se detectó RI ($\text{HOMA} 8.6 \pm 6.9$); mientras que el valor de HOMA en toda la serie fue de 5.3 ± 5.7 (Tabla 3)

Diferencias de los pacientes SAHS con RI

El grupo de pacientes con SAHS y RI tenían mayor IMC respecto al grupo sin RI. En cuanto a los parámetros de PN, encontramos diferencias significativas entre ambos grupos para el IAH, el ODI, la SaO_2 media y la mínima durante el sueño (Tabla 4). No se hallaron diferencias en el valor del HOMA en función de la gravedad

del SAHS (leve 3.7 ± 3.5 , moderado 5.2 ± 6.6 y grave 5.5 ± 5.6 ; $p = 0.727$), ni entre SAHS leves moderados ($IAH < 30$) con SAHS graves ($IAH \geq 30$) (4.9 ± 6.0 vs 5.5 ± 5.6 ; $p = 0.584$)

Factores relacionados con RI

En el análisis multivariante tipo regresión logística ajustado por IMC y parámetros de PN, los únicos factores relacionados de manera independiente con la RI fueron el IMC (OR 1,150; 95%IC 1.035-1.279; $p=0.010$) y el ODI (OR 1.027; 95%IC 1.000-1.055; $p=0.049$) (Tabla 5).

Se encontró una débil correlación significativa entre el valor HOMA y la SaO_2 media durante la noche ($r = -0.22$, $p=0.033$).

Tabla 1 Características clínicas y antropométricas de los pacientes (n=103)

Edad media (años)	54 ± 13
Hombres	73.8%
Comorbilidad	51.5 %
Ninguna	47.6%
HTA	35.9%
Cardiopatía Isquémica	2.9%
Otras cardiopatías	3.9%
Cerebro-vascular	3.9%
Alteraciones del ritmo	5.8%
Fumadores	33%
Consumo de alcohol	17.5%
Tratamiento con sedantes	15.5%
Alt. ORL visibles	11.7%
EPOC	3.9%
Síntoma de consulta:	
Ronquidos	43.7%
Apneas referidas	36.9%
ESD	17.5%
Otros	1%
Disnea (Escala MMRC)	
0	78.6%
1	13.6%
2	3.9%
3	1.9%
4	1%
IMC (kg/m^2)	32.1 ± 5.5
Obesidad (IMC ≥ 30)	63.1%

Los valores se expresan como media ± desviación estándar y en porcentajes.

Definición de las abreviaturas: HTA=hipertensión arterial, Alt. ORL=alteraciones otorrinolaringológicas, EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ESD: excesiva somnolencia diurna, Escala MMRC=Escala modificada del *Medical Research Council*, IMC=índice de masa corporal.

Tabla 2 Parámetros de PN y gravedad del SAHS (n=103)

Puntuación en el Test de Epworth	12.4 ± 4.9
IAH (eventos/hora)	40.1 ± 17.6
ODI (eventos/hora)	37.9 ± 19.0
TC90 %	17.4 ± 20.6
SaO ₂ med %	92.6 ± 3.6
SaO ₂ min %	71.3 ± 12.6
Apneas obstructivas %	93.4 ± 7.9
Gravedad de SAHS:	
Leve	6.8%
Moderado	28.2%
Grave	65%
Leve-moderado (IAH<30)	35%
Grave (IAH≥30)	65%

Los valores se expresan como media ± desviación estándar y en porcentajes.

Definición de las abreviaturas: SAHS=síndrome de apnea-hipopnea del sueño, IAH(eventos/hora)=índice apnea hipopnea (eventos por hora de registro), ODI(eventos/hora)=índice de desaturaciones de oxígeno iguales o mayores de un 4% con respecto a la SaO₂ basal (eventos por hora de registro). TC90= porcentaje de tiempo con SaO₂ inferior al 90%. SaO₂med=saturación media de oxígeno registrada durante el sueño. SaO₂ min=saturación mínima de oxígeno registrada durante el sueño.

Tabla 3 Parámetros analíticos y de RI (n=103)

Glucemia (mg/dL)	111.3 ± 26.7
Colesterol (mg/dL)	196.5 ± 49.6
HDL-c (mg/dL)	43.2 ± 10.9
LDL-c (mg/dL)	130.9 ± 38.8
Insulina (μUI/mL)	18.5 ± 17.8
Tgd (mg/dL)	138.8 ± 87.4
HOMA	5.3 ± 5.7
RI (% pacientes)	46.7%

Los valores se expresan como media ± desviación estándar y en porcentajes.

Definición de abreviaturas: HDL-c=*high density lipoprotein cholesterol*. LDL-c=*light density lipoprotein cholesterol*. Tgd=triglicéridos. HOMA= *Homeostasis Model Assessment Method* para el cálculo de la RI. RI= resistencia a la insulina.

Tabla 4 Diferencias entre pacientes SAHS con y sin RI

	RI	No RI	p
HOMA	8.6 ± 6.9	2.3 ± 0.9	<0.01
Edad (años)	54.7 ± 12.7	53.5 ± 13.3	ns
IMC (kg/m ²)	34 ± 6.1	30.1 ± 4.5	0.001
Epworth	13 ± 5.7	12.2 ± 4.2	ns
IAH (eventos /hora)	44 ± 19.3	35.6 ± 15.7	0.025
ODI (eventos /hora)	43.2 ± 20.4	31.5 ± 15.7	0.04
TC90 (%)	20.2 ± 19.8	12.9 ± 17.4	0.06
SaO ₂ med (%)	91.9 ± 3.6	93.6 ± 2.8	0.014
SaO ₂ min (%)	68.7 ± 13.2	74 ± 11.2	0.047
Apneas obstructivas (%)	93.6 ± 6.3	92.9 ± 9.6	ns

Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

Definición de abreviaturas: RI= resistencia a la insulina. HOMA-RI= *Homeostasis model assessment method* para el cálculo de la RI. IMC=índice de masa corporal. IAH , IAH(eventos/hora)=índice apnea hipopnea (eventos por hora de registro). ODI (eventos/hora)= índice de desaturaciones de oxígeno iguales o mayores de un 4% con respecto a la saturación basal. TC90=porcentaje de tiempo con SaO₂ inferior al 90%. SaO₂ med= saturación media de oxígeno registrada durante el sueño. SaO₂ min= saturación mínima de oxígeno registrada durante el sueño. ns: sin significación estadística. Comparación realizada con test t para muestras independientes.

Tabla 5 Factores de riesgo independientes para la RI ajustado por IMC, parámetros de PN y niveles de gravedad del SAHS

	OR (95%IC)	p
IMC (kg/m ²)	1.150 (1.035-1.279)	0.010
ODI	1.027 (1.000-1.055)	0.049

Los valores se expresan como *Odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza al 95% (95%IC).

Definición de abreviaturas: IMC=índice de masa corporal. ODI = índice de desaturaciones de oxígeno iguales o mayores de un 4% de la SaO₂ basal.

Discusión

Este estudio permite apuntar una prevalencia de RI en la población SAHS del 46,7%, cifra que no puede ser comparada con estudios previos al no existir datos en la bibliografía consultada. Sin embargo, si tenemos en cuenta los estudios poblacionales sobre Diabetes Mellitus y RI²² que cifran la prevalencia de RI en 39% de la población valenciana entre 25 y 65 años, la prevalencia de RI en pacientes con SAHS superaría la de la población general en nuestra área geográfica. Además, los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que en aquellos casos en los que coexiste SAHS y RI, el SAHS se presenta con parámetros de mayor gravedad y que los factores de riesgo asociados de manera independiente a la presencia de RI son tanto la obesidad, definida por el IMC, como la hipoxemia nocturna del SAHS, reflejada por el Índice de Desaturaciones de Oxígeno (ODI).

Los episodios recurrentes de hipoxia y fragmentación del sueño son los desencadenantes de varios mecanismos patogénicos del SAHS que incluyen la activación simpática, el estrés oxidativo celular y la inflamación sistémica. Todos estos son capaces de producir cada una de las alteraciones propias del Síndrome Metabólico, factor de riesgo incuestionable de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Por otra parte, existe suficiente evidencia científica que sustenta que el SAHS es, por sí mismo, un factor de riesgo para el desarrollo de patología cardiovascular, HTA, dislipemia, intolerancia a la glucosa y RI¹¹. Así, la activación simpática que produce el SAHS, tanto de día como de noche, y otros mecanismos neurohumorales actuarían como mediadores para el desarrollo de RI, con intrincadas interacciones entre ellos y feedback multidireccionales positivos y negativos²³.

Los pacientes incluidos en este estudio se seleccionaron a partir de los remitidos a una consulta monográfica de trastornos respiratorios durante el sueño con una alta sospecha de SAHS y posible necesidad de tratamiento con CPAP, tras realizarles una encuesta previa en las consultas generales de Neumología de nuestro departamento de salud. Por eso, la mayoría fueron diagnosticados de SAHS grave y más de la mitad tenían comorbilidad, principalmente HTA. Estas similitudes entre la población estudiada con y sin RI son probablemente la causa de que no encontremos diferencias de RI en relación con los niveles de gravedad del SAHS definidos por el IAH, como han comunicado otros autores¹², aunque si atendemos a la hipoxemia nocturna como manifestación de gravedad de la enfermedad, nuestros resultados revelan que los pacientes con SAHS y RI tenían mayor hipoxia nocturna que los que no tenían RI (Tabla 4). Además, aunque débil, también observamos una correlación significativa entre el valor HOMA y la SaO₂ media durante la noche. *Punjabi et al*, en sus datos publicados sobre 2656 pacientes del *Sleep Heart Health Study*, observaron que los pacientes con SAHS moderado-grave, definido por un Índice de Alteraciones Respiratorias (IAR) ≥ 15 /hora, tenían valores de HOMA más elevados independientemente de la edad, sexo, raza, hábito tabáquico, IMC, perímetro de la cintura y duración del sueño¹⁷. Con el objetivo de investigar el impacto en la RI tanto de la hipoxemia como de los microdespertares nocturnos,

estos autores encontraron que la SaO₂ media durante el sueño, TC90 y la frecuencia de microdespertares se asociaban de manera independiente con el HOMA¹⁷.

Los pacientes con diabetes mellitus en tratamiento fueron excluidos de este estudio, al igual que en otros semejantes^{11,17,24}, ya que los antidiabéticos orales y la insulina pueden afectar directamente a la RI.

La RI y el SAHS son dos enfermedades con una importante morbi-mortalidad debida a eventos cardiovasculares secundarios al desarrollo de aterosclerosis. En el caso del SAHS, los repetidos episodios apneicos ocasionan fenómenos de hipoxemia y reoxigenación y, como mecanismos mediadores, aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, disfunción endotelial con desequilibrio entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores, fenómenos de estrés oxidativo, agregación plaquetaria y trombosis^{25,26}. Varios estudios han resaltado la asociación entre el SAHS y la RI. *IP et al* demostraron que los pacientes SAHS eran más insulín-resistentes¹¹ y *Makino et al* observaron además que los pacientes con SAHS grave eran más insulín-resistentes que los leves y moderados, existiendo una correlación significativa entre HOMA y la apnea del sueño en parámetros como el IAH, la SaO₂ mínima y el TC90²⁴. Otros trabajos también encuentran correlación entre el HOMA y algunos parámetros del estudio nocturno de los pacientes con SAHS, como la SaO₂ media nocturna y el índice de microdespertares electroencefalográficos, o con la ESD determinada por el test de latencia múltiple de sueño¹⁵.

La controversia sobre si la RI del SAHS depende del propio síndrome o de la alta prevalencia de obesidad en los pacientes con SAHS se mantiene hasta la actualidad en los distintos estudios realizados, con resultados contradictorios a la hora de identificar factores relacionados con la RI en este tipo de pacientes^{11,12}. Es conocida la estrecha correlación entre el SAHS y la obesidad. Esta, cuya prevalencia va en aumento, se asocia con una importante morbimortalidad directamente relacionada con la RI, DM, HTA y dislipemia, todas ellas encuadradas en el Síndrome Metabólico. Pero la obesidad también incrementa el riesgo de SAHS, al mismo tiempo que el SAHS puede inducir o incrementar la RI, la DM y el riesgo cardiovascular²⁷, por tanto es difícil discernir dónde empieza el círculo SAHS-Obesidad-RI y de qué manera interrelacionan entre sí.

Como se ha comentado, la controversia se mantiene en la literatura científica: *Otake et al* evaluaron el papel independiente del SAHS en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa o la DM, y concluyen en su análisis de regresión logística ajustando por edad, IAH, SaO₂ mínima nocturna e IMC que solamente éste último se asocia de manera independiente con la RI²⁸. El hecho de que su población sea más numerosa y que los criterios diagnósticos de RI sean distintos a los utilizados en este estudio, podría justificar las diferencias de resultados. También *Sharma et al* en su serie de 120 pacientes formada por obesos con SAHS, no obesos con SAHS y no obesos sin SAHS, llega a la conclusión de que la apnea del sueño no se relaciona con las alteraciones lipídicas, la RI y los niveles séricos de leptina y adiponectina, siendo la obesidad el mayor determinante de estas anomalías metabólicas en su cohorte²⁹. A esta misma conclusión llegan *IP et al*¹¹ en una población de

individuos asiáticos con SAHS, pero hay claras diferencias metodológicas con nuestro estudio, fundamentalmente por las características raciales de su población en la que la obesidad se definió con un $IMC \geq 25$ basándose en las recomendaciones de la OMS para la población asiática. Sin embargo y en línea con nuestros resultados, estos autores también apuntan que algunos parámetros del SAHS, como el IAH y la SaO_2 mínima nocturna, se asocian de manera independiente con la RI¹¹. Por otra parte, *Stoohs et al* encontraron que los pacientes con SAHS tienen más RI, pero para estos investigadores esta asociación también es dependiente del IMC ⁹, mientras que para *Tihonen et al* el ODI es el predictor más fiable de RI y no el IMC ¹².

Nuestros resultados muestran que, al menos en el subgrupo de pacientes con SAHS de suficiente relevancia como para indicar tratamiento con CPAP según criterios establecidos¹, tanto la obesidad, definida por el IMC , como la mayor hipoxia nocturna del SAHS, reflejada en el ODI, se asocian de manera independiente con la presencia de RI.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La primera es que hay una importante proporción de pacientes con SAHS grave, y la mayoría eran obesos, lo que sin duda ha motivado no encontrar diferencias entre los distintos niveles de gravedad de SAHS y la RI. Sin embargo, a pesar de esta similitud, todos nuestros pacientes con SAHS no tenían RI, por lo que consideramos que nuestros resultados sustentan la hipótesis inicial de que en aquellos pacientes en los que coexisten RI y SAHS, éste es más grave y con mayor hipoxemia nocturna relacionada con la RI, además de la propia obesidad. La otra limitación es que la valoración de la obesidad se realizó atendiendo sólo a criterios de IMC , siendo que la grasa visceral y su proporción refleja la RI de un modo más fiable que el IMC ¹⁰. En este sentido, nuestro propósito fue evaluar la prevalencia de la asociación SAHS-RI así como investigar su posible relación con los medios de evaluación más sencillos disponibles en una consulta de SAHS de cualquier nivel, y en estos casos, la forma más fácil de valorar la obesidad es partir del valor del IMC .

No obstante, la obesidad sigue siendo para muchos el nexo entre SAHS y RI. La importancia de estas enfermedades en la morbimortalidad cardiovascular pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios longitudinales a medio-largo plazo para determinar si efectivamente esta asociación comporta un mayor riesgo cardiovascular que el SAHS o la RI por sí mismos.

Conclusiones

1. El 46.7% de nuestros pacientes con SAHS tienen RI en el momento del diagnóstico, superando la prevalencia descrita para la población general en la Comunidad Valenciana.
2. En estos casos, el SAHS se presenta con más obesidad y con parámetros de mayor hipoxia nocturna (IAH, ODI, SaO_2 media y SaO_2 mínima nocturnas).
3. Los factores relacionados de manera independiente con la presencia de RI fueron el IMC y el ODI.

Bibliografía

- 1.- Consenso Nacional sobre el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). *Arch de Bronconeumol.* 2005;41:51-67.
- 2.- Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airways pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.
- 3.- Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Banting lecture. *Diabetes* 1988;53:S25-S28.
- 4.- Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997;103:152-162.
- 5.- Bressler B, Bailey S, Matsuda, Fronzo RM. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia* 1996; 39:1345-1360.
- 6.- Bopparaju S, Surani S. Sleep and Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:759509. Epub 2010 Mar 9
- 7.- Svatikova A, Wolk R, Apoor Gami S, Pohanka M, Somers V. Interactions between obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Current diabetes reports* 2005 5: 53-58.
- 8.- Davies RJ, Turner R, Crosby J, Stradling JR. Plasma insulin and lipid levels in untreated obstructive sleep apnoea and snoring: their comparison with matched controls and response to treatment. *J Sleep Res* 1994;3:180-185.
- 9.- Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:170-4.
- 10.- Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005 Jun;9(3):211-24.
- 11.- Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):670-6.
- 12.- Tiihonen M, Partinen M, Närvänen S. The severity of obstructive sleep apnoea is associated with insulin resistance. *J Sleep Res* 1993; 2; 56-61.
- 13.- Vgontzas AN, Bixler E, Chrousos G. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnea. The importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003; 254: 32.
- 14.- Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Feb; 86(2):517-20.
- 15.- Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Martínez P, Soriano JB, Piérola J et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008 Nov;63(11):946-50. Epub 2008 Jun 5.
- 16.- Ip MS. Obstructive sleep apnoea, Insulin resistance and sleepiness. *Thorax* 2008 Nov; 63(11):939-40.
- 17.- Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004 Sep 15;160(6):521-30.
- 18.- Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Br Med J* 1960;2:1665.
- 19.- Casanova Macario C, García-Talavera I, De Torres Tajés J.P. La disnea en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005 (Supl 3): 24-32.
- 20.- Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007;3:7-48.
- 21.- Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- 22.- Ascaso JF, González-Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Masana Marín L, Millán Núñez-Cortés J et al. Documento de Consenso. Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. Recomendaciones del foro HDL. Resumen ejecutivo. *Rev Clin Esp* 2006; 206(11):576-82.
- 23.- Lam J, Ip M. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:484-489.
- 24.- Makino S, Handa H, Suzukawa K, Fujiwara M, Nakamura M, Muraoka S et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 Jan; 64(1):12-9.
- 25.- Terán J, Alonso ML, Cordero J, Ayuela JM, Monserrat JM. Síndrome de apnea-hipopnea durante

el sueño y corazón. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(7):718-24

26.- Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-1914.

27.- Lam J, Ip M. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:484-489.

28.- Otake K, Sasanabe R, Hasegawa R, Banno K, Hori R, Okura Y et al. Glucose intolerance in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med.* 2009;48(21):1863-8. *Epub* 2009 Nov 2.

29.- Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2007 Jan; 8(1):12-7. *Epub* 2006 Dec 6.

ANEXO 1

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido diagnosticado de SAHS (síndrome de apnea-hipopnea del sueño) y ahora va a ser estudiado para determinar si tiene problemas en su metabolismo que puedan tener repercusiones cardiovasculares para su salud (diabetes, resistencia a la insulina, aumento del colesterol y aumento de triglicéridos). Para ello, se realizará una extracción y análisis de sangre venosa que se analizarán en nuestros laboratorios. Todos estos estudios serán realizados por los Servicios de Neumología y Endocrinología del Hospital Universitario Dr. Peset.

Usted va a ser atendido de la forma habitual y más conveniente para su enfermedad y por los médicos que habitualmente se ocupan en nuestro hospital de este tipo de patología. Si usted no tiene inconveniente, algunos datos clínicos de su enfermedad van a ser recogidos dentro del proyecto de investigación: "ESTUDIO DEL SAHS Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA".

Se le garantiza la absoluta confidencialidad de los datos recogidos. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, en el caso de urgencia médica o por requerimiento legal.

Usted podrá revocar este permiso cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos habituales.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información, y en tales condiciones

Doy mi consentimiento, tras haber sido informado por el médico Dr./Dra..... para que los datos que se recojan en mi historia clínica sean utilizados en el proyecto de investigación "ESTUDIO DEL SAHS Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA".

Doy mi consentimiento para que se pongan en contacto conmigo para recoger información sobre mi estado de salud.

Fdo: D./Dña. (firma del paciente o familiar autorizado, nombre y apellidos)

.....
Firma

En presencia del Dr./Dra. (nombre y apellidos).....

.....
Firma

En Valencia, a de de 20.....