Arch Bronconeumol. 2015;51(3):128–139

ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org

Revisión

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2. ¿Una relación de ida y vuelta?

Elisabet Martínez Cerón[a], Raquel Casitas Mateos[a] y Francisco García-Río[a,b,c,*]

[a] Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España
[b] Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España
[c] CIBER de enfermedades respiratorias (CIBERES), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 14 de mayo de 2014
Aceptado el 16 de junio de 2014
On-line el 18 de agosto de 2014

Palabras clave:
Apnea del sueño
Diabetes
Hipoxia
Insulina
Glucosa

RESUMEN

Diversos datos epidemiológicos muestran que el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se relaciona independientemente con el desarrollo de resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Además, y pese a la existencia de notables limitaciones metodológicas, algunos estudios refieren una elevada prevalencia de SAHS en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2). Un reciente metaanálisis muestra que el SAHS moderado-grave se asocia a un mayor riesgo de DM2 (riesgo relativo = 1,63 [1,09-2,45]), en relación con la ausencia de apneas-hipopneas.

La existencia de alteraciones comunes de diversas vías patogénicas le proporciona plausibilidad biológica a esta relación. La hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño, originadas por la sucesión de episodios de apneas-hipopneas, inducen diversos trastornos intermedios, como la activación del sistema nervioso simpático, el estrés oxidativo, la inflamación sistémica, alteraciones en las hormonas reguladoras del apetito y activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, que favorecen el desarrollo de resistencia a la insulina, así como su progresión a intolerancia a la glucosa y, en última instancia, a DM2.

La coexistencia del SAHS parece agravar la evolución de la DM2, al empeorar el control glucémico y potenciar el efecto de la aterosclerosis en el desarrollo de complicaciones macrovasculares. Además, el SAHS podría asociarse al desarrollo de complicaciones microvasculares, particularmente la retinopatía, nefropatía o neuropatía diabéticas. Aunque todavía escasos, algunos datos sugieren que la DM2 también podría empeorar la evolución del SAHS, al favorecer la colapsabilidad de la vía aérea superior y potenciar la aparición de apneas-hipopneas centrales.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and Type 2 Diabetes. A Reciprocal Relationship?

Keywords:
Sleep apnea
Diabetes
Hypoxia
Insulin
Glucose

ABSTRACT

Epidemiological data suggest that sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) is independently associated with the development of insulin resistance and glucose intolerance. Moreover, despite significant methodological limitations, some studies report a high prevalence of SAHS in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). A recent meta-analysis shows that moderate-severe SAHS is associated with an increased risk of DM2 (relative risk = 1.63 [1.09 to 2.45]), compared to the absence of apneas and hypopneas.

Common alterations in various pathogenic pathways add biological plausibility to this relationship. Intermittent hypoxia and sleep fragmentation, caused by successive apnea-hypopnea episodes, induce several intermediate disorders, such as activation of the sympathetic nervous system, oxidative stress, systemic inflammation, alterations in appetite-regulating hormones and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis which, in turn, favor the development of insulin resistance, its progression to glucose intolerance and, ultimately, to DM2.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fgr01m@gmail.com (F. García-Río).

http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.06.017
0300-2896/© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Concomitant SAHS seems to increase DM2 severity, since it worsens glycemic control and enhances the effects of atherosclerosis on the development of macrovascular complications. Furthermore, SAHS may be associated with the development of microvascular complications: retinopathy, nephropathy or diabetic neuropathy in particular. Data are still scant, but it seems that DM2 may also worsen SAHS progression, by increasing the collapsibility of the upper airway and the development of central apneas and hypopneas.
© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es un problema de salud pública de primera magnitud[1], por su elevada prevalencia[2,3] y notable morbimortalidad[4–6], destacando particularmente la accidentabilidad[7,8], las complicaciones cardiovasculares[9–25] y, más recientemente, las enfermedades neoplásicas[26]. Un aspecto de creciente interés es su relación con alteraciones metabólicas, en concreto con la diabetes tipo 2 (DM2).

La diabetes mellitus constituye una epidemia global[27]. Actualmente, en el mundo existen 382 millones de diabéticos, y se estima que en 2035 el número de enfermos alcanzará los 592 millones[28]. La DM2, que supone el 90-95% de todos los casos de diabetes[29], es un complejo trastorno metabólico, en el que la interacción de factores genéticos y ambientales produce un déficit tanto en la secreción de insulina como en la sensibilidad a la misma.

En sujetos sanos, la homeostasis de la glucosa se alcanza controlando su producción por el hígado (neoglucogénesis) y su uso por tejidos insulinodependientes, como el músculo o la grasa, y por tejidos no insulinodependientes, como el cerebro[30]. La disponibilidad de glucosa por los tejidos periféricos se regula mediante la insulina, que es producida por las células β de los islotes pancreáticos, tanto constitucionalmente como en respuesta a un incremento de la glucemia. Además, la insulina suprime la neoglucogénesis hepática y la lipólisis del tejido adiposo. La respuesta biológica de los tejidos diana a la insulina (sensibilidad a la insulina) tiene diversos determinantes fisiológicos, entre los que destaca la cantidad de tejido graso. Una disminución de la respuesta periférica a la insulina (resistencia a la insulina) disminuye la disponibilidad tisular de glucosa y favorece la intolerancia a la misma[31]. Cuando las células β son incapaces de secretar suficiente insulina para superar la resistencia insulínica, surge la DM2[32].

La presencia de factores de riesgo comunes, así como la implicación de algunas vías patogénicas compartidas, justifican una potencial relación entre ambas entidades. Por tanto, los objetivos de esta revisión son analizar los datos clínico-epidemiológicos que avalan la existencia de una posible relación entre el SAHS y la DM2, evaluar los mecanismos patogénicos potencialmente implicados y valorar el impacto pronóstico de dicha relación.

Evidencia clínica y epidemiológica

La información disponible sugiere que el SAHS puede alterar el metabolismo de la glucosa, progresando desde un aumento de la resistencia insulínica a intolerancia a la glucosa, peor control metabólico de la glucemia y, finalmente, DM2.

Aunque algún estudio preliminar es más controvertido[33], parece que el SAHS induce un incremento de la *resistencia a la insulina* independiente de la obesidad. Ip et al.[34] analizaron la relación entre el SAHS y la resistencia a la insulina, evaluada por el índice «*homeostatic model assessment*» (HOMA), en 270 sujetos no diabéticos. Comprobaron que los pacientes con SAHS tenían un índice HOMA superior, es decir, presentaban más resistencia insulínica, que los enfermos sin SAHS. Además, tanto la obesidad como el índice de apneas-hipopneas (IAH) y la saturación de oxihemoglobina (SaO_2) mínima fueron determinantes independientes de la resistencia a la insulina.

El efecto del SAHS sobre la resistencia a la insulina parece no ser solo independiente de la obesidad, sino también de la distribución de la grasa corporal y del sexo. En 194 pacientes no diabéticos con SAHS, el índice HOMA fue mayor en los enfermos con SAHS grave y se relacionó de forma independiente con el índice de masa corporal (IMC), el IAH y la concentración plasmática de adiponectina[35]. A su vez, en una muestra poblacional de 400 mujeres de 20-70 años, Theorell-Haglöw et al.[36] comprobaron que la sensibilidad a la insulina fue menor en pacientes con SAHS grave, relacionándose con la SaO_2 mínima, una vez controlada la edad, relación cintura-cadera, actividad física, tabaquismo y consumo de alcohol[36].

La influencia del SAHS en el desarrollo de resistencia a la insulina también viene confirmada por algún estudio longitudinal, como el realizado por Lindberg et al.[37], en el que analizaron su influencia sobre el metabolismo hidrocarbonado en una muestra poblacional de hombres adultos sin diabetes, comprobando que el índice de desaturación, el IAH y la SaO_2 mínima se relacionan de forma independiente con la evolución del índice HOMA durante el seguimiento de los pacientes. También se ha tratado de controlar la posible influencia de la obesidad sobre la asociación SAHS-resistencia a la insulina, evaluándola en individuos delgados. Pamidi et al.[38] han descrito que hombres delgados con SAHS tienen una sensibilidad a la insulina un 27% menor y una secreción de insulina un 37% mayor que controles pareados por edad, IMC, historia familiar y niveles de ejercicio. Resultados similares fueron hallados en otro estudio de hombres delgados realizado en China[39]. En definitiva, la evidencia disponible parece demostrar que el SAHS se relaciona independientemente con el desarrollo de resistencia insulínica y, por tanto, aumentaría el riesgo de presentar diabetes.

Un paso intermedio en la historia natural de la relación SAHS-diabetes es la disminución de la *tolerancia a la glucosa*. De hecho, en 150 hombres sanos, sin diabetes ni enfermedad cardiopulmonar, se comprobó que un IAH ≥ 5 duplicaba el riesgo de intolerancia a la glucosa, dependiendo fundamentalmente de la gravedad de la desaturación nocturna[40]. De igual modo, en el *Cleveland Family Study*, se identificó que el principal determinante de la intolerancia a la glucosa, que estaba presente en un 32% de los sujetos con SAHS, era el tiempo con una $SaO_2 < 90\%$ (CT90). Los individuos con un CT90 $\geq 2\%$ tenían 2,33 (IC95%: 1,38-3,94) veces más riesgo de presentar intolerancia a la glucosa[41]. En el *Sleep Hearth Health Study*, el mayor estudio epidemiológico realizado hasta la fecha que valoró la presencia de SAHS por polisomnografía y midió niveles basales de glucosa e insulina y tras una sobrecarga oral de glucosa, se comprobó que una vez ajustados por edad, IMC, perímetro de la cintura, raza, sexo y tabaquismo, los sujetos que tenían un IAH ≥ 15 alcanzaban *odds ratios* de 1,46 y 1,44 para tener niveles elevados de glucemia basal o tras la sobrecarga oral[42]. Más recientemente, Cizza et al.[43] describieron que el 44% de los obesos con somnolencia presentaba intolerancia a la glucosa y que la mayor gravedad del SAHS se relacionaba con superiores glucemias e insulinemias basales, así como con una peor respuesta a la sobrecarga oral de glucosa (fig. 1).

Por último, también existen algunas evidencias que relacionan directamente al SAHS con un peor *control metabólico de la glucosa*[36,44–50]. En pacientes sin diabetes conocida, se evidenció la

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/4202865

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/4202865

Daneshyari.com