

AUMENTO DE CATECOLAMINAS COMO POSIBLE CAUSA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON SINDROME DE APNEA-HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DE SUEÑO

Trabajo de investigación (suficiencia investigadora convocatoria de junio 2011).

Departamento de medicina/Universidad Autónoma de Barcelona

Autor: Isabel Bravo Portolés

Dirección: José Ramón Díaz Gómez
Gabriel Sampol Rubio

ÍNDICE

ÍNDICE	pág. 2
RESUMEN	pág. 3
INTRODUCCIÓN	pág. 4-7
MATERIAL Y MÉTODOS	pág. 8-11
RESULTADOS	pág. 12-19
DISCUSIÓN	pág. 20-23
CONCLUSIONES	pág. 24
BIBLIOGRAFÍA	pág. 25-27

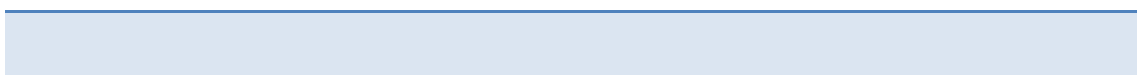
RESUMEN

Introducción: se piensa que la resistencia a la insulina en los pacientes SAHS está vehiculizada por el incremento de la actividad simpática secundaria a los fenómenos de apnea-hipopnea. Nuestros objetivos son determinar la actividad simpática y la resistencia a la insulina en pacientes remitidos con sospecha de síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS). En este grupo de pacientes se relacionará la actividad simpática con y la resistencia a la insulina con la gravedad del SAHS.

Material y métodos: realizamos un estudio transversal de casos y controles sobre una muestra de 86 pacientes compuesta por hombres de raza blanca, adultos, con sospecha de SAHS. Dicha muestra quedó dividida en pacientes no SAHS y SAHS según su índice de apnea-hipopnea (IAH) evaluado mediante polisomnografía nocturna. Se les realizó un análisis sanguíneo con hemograma completo, bioquímica general y niveles basales de catecolaminas, serotonina, péptido C y cortisol.

Resultados: se observa una asociación entre SAHS y obesidad. La saturación de oxígeno es menor en pacientes SAHS. Los niveles de noradrenalina están aumentados en los pacientes SAHS y se relacionan positivamente con el número de despertares/hora, IAH, niveles de insulina y HOMA. En pacientes obesos estas diferencias son más significativas. Hemos observado mayor resistencia a la insulina y niveles más altos de catecolaminas en individuos con IAH elevado.

Conclusiones: hemos comprobado una asociación entre SAHS y activación simpática vía aumento de noradrenalina. También se ha visto una relación entre gravedad del SAHS y resistencia a la insulina. La presencia de sobrepeso empeora estos mecanismos.



INTRODUCCIÓN

Las primeras referencias en cuanto al sueño nos llegan representadas en forma de cuadros o caracterizadas en famosas novelas. Filósofos como Aristóteles, escritores como Shakespeare o Dickens y pintores como van Gogh, pretendían familiarizar a la población con este tipo de patologías, cuanto menos curiosas para ellos, mediante su representación en un lienzo o su exquisita descripción, todo ello de manera apasionada y extraordinariamente precisa mostrando no únicamente una simple condición sino también el peligro que podía conllevar. Sin embargo no es hasta la década de 1950 cuando comienza la era moderna de los estudios del sueño, gracias al descubrimiento del sueño REM y su asociación a las ensoñaciones. Desde entonces hemos podido observar una emergente cantidad de entidades, en cierta manera discriminadas o incomprendidas hasta ese momento, que podemos asociar a ciertas alteraciones producidas durante el sueño, ya sea por causa central, metabólica u obstructiva entre otras. Una de las más importantes patologías relacionadas con el sueño, tanto por su frecuencia como por su impacto sobre la calidad de vida de quien la padece, es el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS).

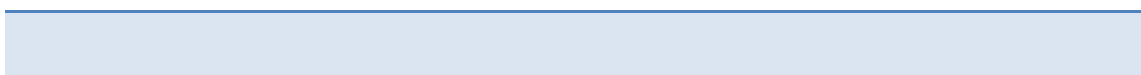
Se trata de una condición muy común caracterizada por episodios reiterados de colapso, parcial o total, de la vía aérea superior que se producen durante el sueño y que conducen a fenómenos de fragmentación del mismo e hipoxia intermitente (1). Su prevalencia estimada es de 4% y en hombres y de 2% en mujeres de edad adulta en la población en general (2) aunque en estudios más recientes se ha mencionado que este porcentaje puede ser mucho más elevado (3). Además de su impacto sobre la calidad del sueño, existe una creciente evidencia del papel que juega sobre la patogénesis de enfermedades sistémicas, particularmente enfermedades cardiovasculares (4). Los factores de riesgo cardiovasculares presentes en este síndrome tales como hipertensión arterial, alteraciones en el

metabolismo de la glucosa y dislipemia se asocian de manera independiente a la obesidad, en contra de lo que se creía hace unos años cuando se asumía que la causa de las alteraciones sistémicas en el SAHS era el exceso de peso (5, 6, 7). Por ello se considera la posibilidad de que el SAHS sea una manifestación del síndrome metabólico y no únicamente represente una afectación a nivel local (8).

La primera manifestación de las alteraciones del metabolismo de la glucosa presentes en el SAHS es la resistencia a la insulina. Esta disminución de la sensibilidad a la insulina es un estado prediabético que ocurre cuando se necesitan niveles más elevados de insulina para disminuir la misma cantidad de glucosa en sangre. Se trata de una respuesta biológica alterada que determina la sensibilidad tisular a la insulina, sobre la cual inciden factores adquiridos como obesidad y sedentarismo, cuya presencia promueve finalmente la manifestación de este fenómeno. Su diagnóstico no está plenamente estandarizado a día de hoy aunque se han propuesto varias técnicas para evaluarla. El patrón de oro para su detección es la pinza euglucémica hiperinsulinémica aunque como métodos alternativos se han utilizado la medición de la insulina plasmática en ayunas o tras el estímulo con glucosa, la relación glucosa/insulina, y el modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) (9, 10, 11).

Este complejo mecanismo está influenciado por el sueño y por las patologías asociadas a el mismo. En individuos normales los niveles sanguíneos de glucosa se mantienen estables o disminuyen mínimamente durante el largo ayuno nocturno gracias a su aporte constante por parte del hígado. Se cree que las alteraciones durante el sueño, en especial el SAHS, están relacionadas de manera independiente de la obesidad con alteraciones del metabolismo de la glucosa (5, 6, 7, 12).

En la actualidad la obesidad es un problema primordial de salud pública en las sociedades desarrolladas. El exceso de peso se asocia con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, varias formas de cáncer y muerte (13,



14, 15, 16). Existe una importante relación entre obesidad y SAHS ya que ambas comparten abundante patología asociada. Además, la prevalencia del SAHS puede superar el 70-80% en individuos con obesidad mórbida (17, 18, 19).

Los posibles mecanismos de intolerancia a la glucosa conocidos y que pueden ser consecuencia de las alteraciones producidas por el SAHS, son:

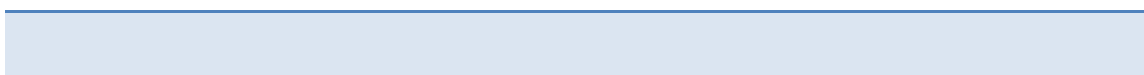
1) Obesidad: numerosos estudios han sugerido que la obesidad contribuye al SAHS comprometiendo el esfuerzo ventilatorio y colapsando las estructuras de la vía aérea superior debido a un cúmulo de grasa alrededor del cuello, cara y lengua. La obesidad central se ha asociado a alteraciones en el metabolismo de la glucosa como resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa (20, 21, 22).

2) Las repercusiones sobre la función del eje hipotálamo-pituitario adrenal debido a la fragmentación del sueño y/o la hipoxemia, la ACTH y el aumento de los niveles de cortisol y obesidad.

3) Aumento de catecolaminas: hasta ahora se han realizado pocos estudios examinado específicamente la posible participación de la fragmentación de sueño en alteraciones del metabolismo de la glucosa (12). Se ha propuesto una vía hormonal mediada por el aumento de catecolaminas como causa de resistencia a la insulina. Según esto se podría pensar que en pacientes con SAHS el aumento de RI está mediado en parte por una activación excesiva de la actividad simpática durante la noche causada por los frecuentes microarousals y la fragmentación de sueño que conllevan, y la hipoxia intermitente como estimulante de los cuerpos carotídeos, a resultas de la hipoxemia tras los eventos obstructivos reiterados.

Hipótesis y objetivos

La hipótesis del presente trabajo es que la resistencia a la insulina en los pacientes SAHS está vehiculizada por el incremento de la actividad simpática secundaria a los fenómenos de apnea-hipopnea. Nuestros objetivos son determinar la actividad simpática y la resistencia a la insulina en pacientes remitidos por sospecha de SAHS. En este grupo de pacientes se relacionará la actividad simpática y la resistencia a la insulina con la gravedad del SAHS.



MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se trata de un estudio transversal de casos y controles de una muestra de 86 pacientes sucesivos, compuesta de hombres de raza blanca, adultos, que fueron remitidos a la unidad de sueño por ser roncadore habituales.

Se incluyeron pacientes varones con síntomas clínicos de sospecha de SAHS:

- a) roncadore
- b) pausas de apnea observadas
- c) somnolencia diurna. Valorada por escala de Epworth >10 (23, 24)

Se excluyeron:

- a) mujeres (debido a la acción hormonal sobre el metabolismo)
- b) patología crónica respiratoria (EPOC, fibrosis pulmonar)
- c) otras patologías crónicas (diabetes mellitas, enfermedad renal, neoplasias)
- d) glucemia basal >120 mg/dl

La muestra se dividió en pacientes no SAHS (n=34) y pacientes SAHS (n=52).

Evaluación del paciente

Durante la primera visita se realizó una anamnesis con especial atención sobre la clínica relacionada con el SAHS. Se determinó el peso (Kg) y la talla (m) mediante las técnicas estándar, y con ello se calculó el IMC (Kg/m²). También se tomaron medidas de cuello, abdomen y cadera (cm), y se evaluó la TA (mmHg) y FC (lpm). Finalmente se realizó el test de la escala Epworth que valora la posible excesiva somnolencia diurna. Se solicitó un consentimiento informado y firmado para la realización de la polisomnografía nocturna y de la extracción de muestras de sangre para la realización de un

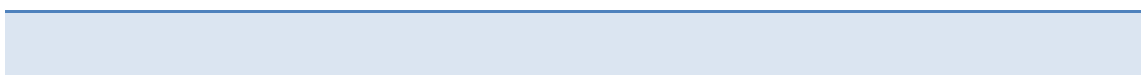
análisis sanguíneo completo con determinaciones bioquímicas y específicas, tras pasar la noche en el laboratorio.

Polisomnografía nocturna

Se realizó una polisomnografía nocturna en el laboratorio. No utilizamos fármacos de inducción al sueño. Se evaluaron los siguientes parámetros: movimiento de la pared abdominal y torácica mediante la utilización de dos bandas respiratorias del sistema de inducción piezo-eléctrico (marca Compumedis, Australia), electrocardiograma para el estudio de la frecuencia cardíaca y observación de posibles arritmias, cánula nasal para detectar los cambios de presión del flujo de aire y poder valorar la presencia de apneas-hipopneas, pulsioximetría para valorar la saturación arterial de O₂, electrocuglograma bilateral, electroencefalograma de 3 canales (C3-A2, C4-A1, O1-O2), electromiografía en mentón y músculo tibial anterior bilaterales, micrófono para registrar los sonidos de los ronquidos y sensor de la posición corporal. Todas las medidas fueron digitalizadas mediante el sistema comercial *Vista de Compumedics profusion 2*, fabricado en Australia, realizándose un registro sincronizado de todos los canales.

La hora de comienzo del estudio fue entre las 22:30-23h y la de finalización entre las 6:30-7h.

La arquitectura del sueño fue evaluada por técnicas estándar de Rechtschaffen (25). Se definió apnea como ausencia o reducción del flujo de aire de >90% con una duración mínima de 10 segundos por episodio. Los tipos de apnea dependen de si persisten o no los movimientos de la pared abdominal y torácica como esfuerzo para vencer el cese del flujo del aire, dando lugar a apneas obstructivas o centrales respectivamente. Un tercer tipo de apnea es la mixta, que en su inicio cesan los movimientos toraco-abdominales, reapareciendo en mitad de la apnea. Se definieron las hipopneas como una disminución del flujo aéreo nasal >30% y <90% del basal de más de 10 segundos de duración, coincidiendo con una disminución



de la saturación de oxígeno $> 3\%$ y/o terminado por un microdespertar en el EEG (26, 27).

El IAH se define como el número de eventos respiratorios por hora del tiempo total de sueño (26).

Se registraron la media de saturación de oxígeno así como sus valores mínimos, máximos y medios, así como el tiempo con saturación menor al 90% ($Tc < 90\%$), en las diferentes posiciones y en los eventos respiratorios.

Se definió arousal (27) como un despertar transitorio o cambio de fase de sueño convirtiéndose éste en más superficial, de un mínimo de 3 segundos de duración, mientras que hablamos de despertar para el mismo concepto con una duración de 10 segundos o más.

Extracción de sangre

Al despertar la mañana siguiente a la realización de la polisomnografía, a cada paciente se le extrajo una muestra de sangre que consistía en un hemograma junto con niveles basales de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, insulina, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, adrenalina, noradrenalina, dopamina y cortisol.

Los niveles de catecolaminas se determinaron por cromatografía líquida de alta eficacia electroquímica, el cortisol e insulina se determinaron mediante radioinmunoensayo (Kit GammaCoat tm Cortisol 125IRIA y kit INSIK-5 respectivamente) y el resto mediante técnicas convencionales.

Análisis de los datos y estadísticas

La población estudiada se distribuye en dos grupos. Los pacientes con IAH < 5 los tomamos como grupo control (No SAHS). Los pacientes con un IAH ≥ 5 los tomamos como grupo a estudio(SAHS).

La resistencia a la insulina se valoró mediante el HOMA. Este método deriva de la estimación de la sensibilidad a la insulina a partir de un modelo

matemático de las concentraciones de glucosa e insulina en ayunas que se esperan en relación a una población de referencia normal (9, 28, 29).

$$\text{HOMA} = [\text{Glucosa plasma (mmol/L)} \times \text{insulina (pmol/L)}] / 22,5$$

$$\text{Factor conversor} = (1\text{mmol/L} = 0,0552 \text{ mg/dl})$$

Se puede definir como resistencia a la insulina a: $\text{HOMA IR} \geq 3.2$

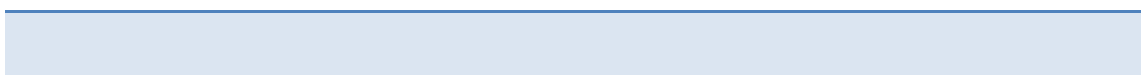
En cuanto al concepto de peso (31, 32) se clasifica como:

normopeso 18.5 – 24.9 Kg/m²;

sobrepeso 25 – 29.9 Kg/m²;

obesidad > 30 Kg/m².

Todos los cálculos fueron realizados mediante el software SPSS (versión 12). El análisis estadístico se realizó usando las medias \pm DE, aplicándose los test paramétricos de T-student y ANOVA para las variables cuantitativas. La relación entre cada una de las diferentes variables se analizó utilizando el coeficiente de correlación de Pearson y la regresión lineal. Se consideraron estadísticamente significativos todos aquellos valores para la $P < 0.05$.



RESULTADOS

La muestra está formada por un total de 86 pacientes varones, con sospecha de SAHS, de entre 20 y 72 años. Agrupados según la clínica y el IAH en: No SAHS (n=34) y en SAHS (n=52). Sus características generales y polisomnográficas están recogidas en las tablas 1 y 2 respectivamente, para cada uno de los grupos objeto de estudio.

TABLA 1. Características generales de pacientes No SAHS y SAHS

	No SAHS (n=34)	SAHS (n=52)
Edad (años)	45,8 ± 13,8	50,6 ± 8,9
IMC (Kg/m ²)	29,0 ± 6,1	30,7 ± 4,1
Cuello (cm)	41,3 ± 2,6 *	43,2 ± 2,8 *
Abdomen (cm)	99,8 ± 8,4	106,0 ± 18,6
Epworth	10,3 ± 4,6 **	16,1 ± 4,5 **
Glucosa (mg/dl)	95,4 ± 10,4	97,7 ± 9,5
Insulina (mU/l)	12,4 ± 10,1	14,8 ± 13,5
Colesterol (mmol/l)	202,9 ± 49,4	217,4 ± 44,2
HDL colesterol (mmol/l)	40,2 ± 12,2	41,4 ± 8,7
Triglicéridos (mmol/l)	155,5 ± 76,5	151,3 ± 81,6
Urea	36,7 ± 7,0	38,2 ± 6,4
Creatinina	1,0 ± 0,2 *	1,0 ± 0,1 *

T-student con *p≤0,05 ** p≤0,01.

IMC, índice de masa corporal. IAH, índice de apnea hipopnea. HDL, lipoproteína de alta densidad.

Hubo escasas diferencias respecto a las características generales en los distintos grupos. No se han incluido pacientes DM o/y glucosa basal >120 mg/dl. Se observa mayores niveles de IMC, diámetro de cuello y de abdomen en los pacientes SAHS, asociación ya conocida entre SAHS y obesidad.

TABLA 2. Características polisomnográficas de pacientes No SAHS y SAHS

	No SAHS (n=34)	SAHS (n=52)
Tiempo total de sueño (minutos)	401,6 ± 79,5	413,7 ± 72,7
Tiempo de sueño NREM (minutos)	346,2 ± 70,3	361,4 ± 71,6
Tiempo de sueño REM (minutos)	58,2 ± 38,4	52,2 ± 42,0
% estadio 1	18,0 ± 9,2	18,2 ± 9,6
% estadio 2	41,2 ± 11,6	44,5 ± 13,6
% estadio 3	5,6 ± 8,0	11,1 ± 33,5
% estadio 4	1,0 ± 1,5	3,0 ± 8,4
% sueño REM	11,0 ± 7,1	14,4 ± 16,6
% Saturación O ₂ mínima	87,4 ± 4,1 **	70,5 ± 16,7 **
% Saturación O ₂ media	94,1 ± 1,6 **	91,6 ± 4,0 **
T Sat <90%	5,8 ± 16,2 **	23,8 ± 32,3 **
IAH	3,8 ± 2,9 **	42,0 ± 24,7 **
Despertar/hora	5,4 ± 9,9	7,1 ± 8,3

T-student con * p≤0,05 ** p≤0,01.

REM, movimientos oculares rápidos; NREM, no movimientos oculares rápidos; IAH, indice de apnea-hipopnea.

El porcentaje de saturación de oxígeno mínima y media es notablemente menor en pacientes del grupo SAHS, así como un mayor tiempo de sueño con una saturación de O₂ por debajo del 90%.

TABLA 3. Características metabólicas en los diferentes grupos de estudio.

	No SAHS (n=34)	SAHS (n=52)
Glucosa (mg/dl)	95,4 ± 10,4	97,7 ± 9,5
Insulina (µU/ml)	13,7 ± 12,5	14,9 ± 13,0
Noradrenalina (pg/ml)	141,1 ± 116,9	230,8 ± 154,3
Adrenalina (pg/ml)	19,4 ± 10,6	21,7 ± 24,5
Dopamina	31,1 ± 17,4	27,5 ± 18,6
HOMA	2,9 ± 2,4	3,6 ± 3,5
TA sistólica	130,3 ± 22,8	138,5 ± 27,8
TA diastólica	81,1 ± 13,7	87,0 ± 12,9

T-student con * p≤0,05 ** p≤0,01.

HOMA, modelo de evaluación de la homeostasia. SAHS, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

Los niveles de noradrenalina están muy aumentados en los pacientes SAHS, aunque los de adrenalina y dopamina son similares en ambos grupos (tabla 3). No se ha observado grandes diferencias en cuanto a la evaluación de la resistencia a la insulina en los diferentes grupos, lo que nos impide concluir según estos datos, que existe una alteración del metabolismo de la glucosa en estos pacientes.

TABLA 4. Correlaciones entre las diferentes variables en relación con la estimulación simpática que se produce durante el SAHS

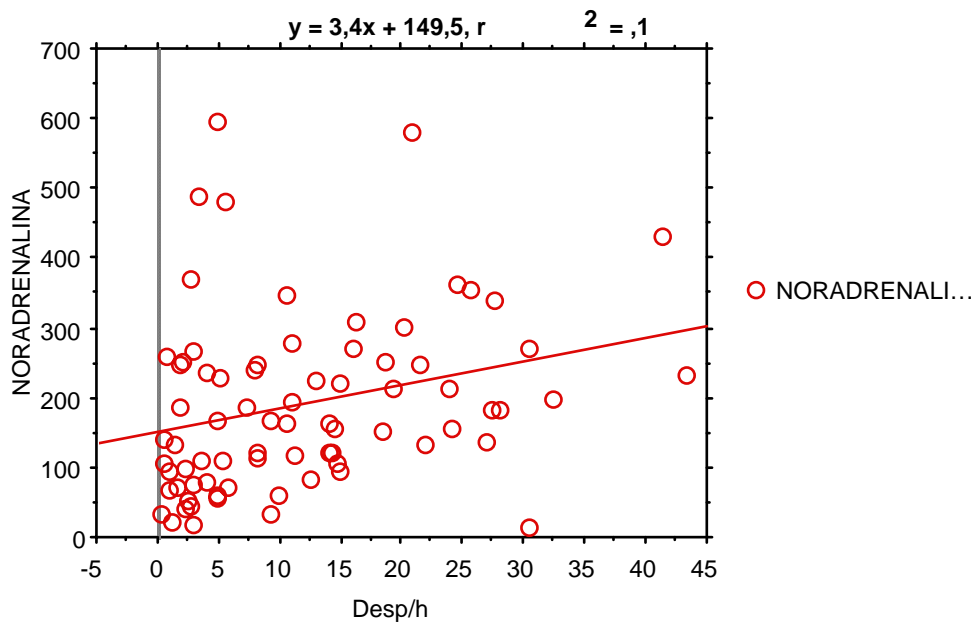
	Adrenalina	Noradrenalina	Dopamina	Suma de catecolaminas
Glucosa (mg/dl)	0,06	0,02	0,01	0,57 **
Insulina (μ U/ml)	0,12	0,19 *	-0,07	0,86 **
Despertares/hora	-0,12	0,27 *	-0,01	0,24 *
IAH (eventos/hora)	0,03	0,29 **	-0,10	0,26 *
% Sat O ₂ mínima	0,11	-0,44 **	0,22 *	-0,26 *
% Sat O ₂ media	0,03	-0,48 **	0,06	-0,44 **
HOMA	0,12	0,14	-0,05	0,136
TA sistólica	-0,05	0,13	-0,12	0,11
TA diastólica	0,03	0,18	-0,01	0,18

Correlación de Pearson con * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$

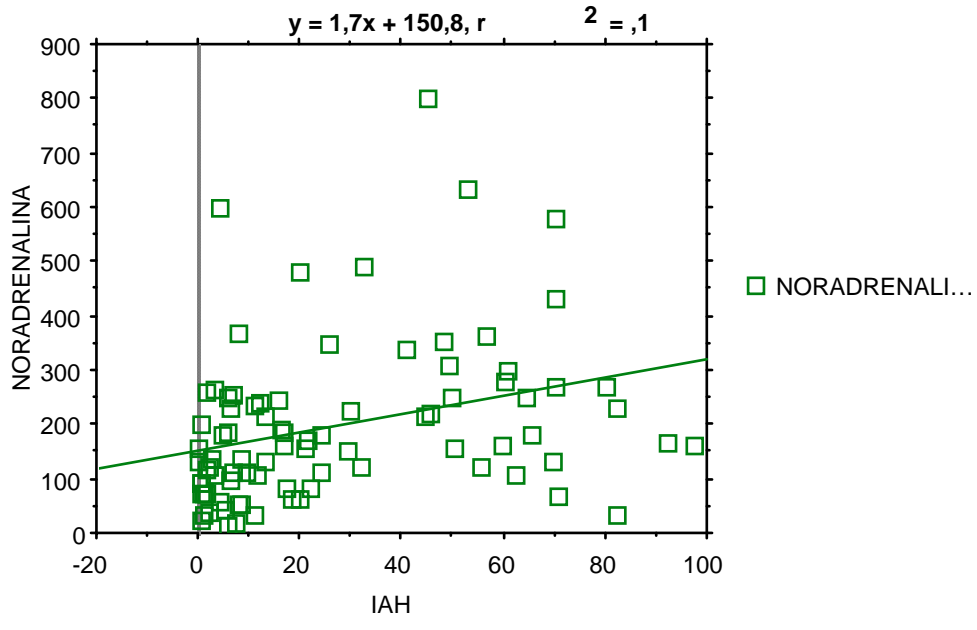
HOMA, modelo de evaluación de la homeostasis; IAH, índice de apnea-hipopnea.

En la tabla número 4 podemos observar como las catecolaminas a expensas de la noradrenalina, se relacionan positivamente con el número de despertares/hora, el IAH y los niveles de insulina. En cambio se correlaciona negativamente con las saturaciones media y mínima de oxígeno, esto quiere decir que una desaturación de oxígeno se acompaña de un aumento en la actividad simpática y una mayor producción de catecolaminas junto con un aumento de la insulina secundaria a la movilización de los depósitos de glucosa (gráficas 1, 2 y 3).

Gráfica 1



Gráfica 2



Gráfica 3

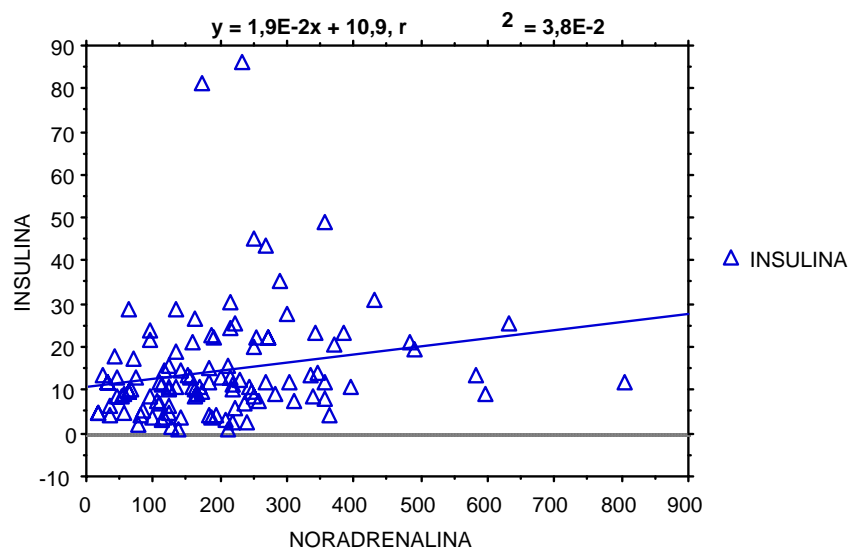


TABLA 5. Características generales de pacientes con normopeso y sobrepeso.

	Normopeso (n=23)	Sobrepeso (n=63)
IAH	2,2 ± 1,8 **	35,9 ± 26,0 **
HOMA-RI	2,9 ± 2,2	3,5 ± 3,4
Glucosa (mg/dl)	95,5 ± 11,2	97,3 ± 9,4
Insulina (mU/l)	12,4 ± 10,1	14,8 ± 13,5
Catecolaminas (pg/ml)	186,2 ± 132,2 *	266,6 ± 162,2 *
Noradrenalina (pg/ml)	135,1 ± 122,7 *	217,3 ± 122,7 *
Adrenalina (pg/ml)	17,7 ± 9,0	21,9 ± 22,8
% Sat O ₂ mínima	88,4 ± 3,6 **	73,2 ± 16,3 **
% Sat O ₂ media	93,9 ± 1,5 *	92,1 ± 3,8 *
T Sat <90%	4,6 ± 16,1 *	20,3 ± 30,1 *

T-student con *p≤0,05 ** p≤0,01.

IMC, índice de masa corporal. IAH, índice de apnea hipopnea. HDL, lipoproteína de alta densidad.

En la tabla 5 vemos que cuando consideramos la variable sobrepeso las diferencias son más significativas. De este modo observamos en pacientes con sobrepeso un aumento del índice de apnea-hipopnea así como mayor porcentaje de desaturaciones y de tiempo de saturación de oxígeno por debajo del 90 %. También se observa una mayor activación simpática a expensas de las catecolaminas, en especial llama la atención el aumento de noradrenalina.

TABLA 6.

	IAH<5	IAH 5-15	IAH 15-30	IAH >30
Insulina (µU/ml)	13 ± 9,1	12,0 ± 11,2 *	11,7 ± 6,7 *	17,1 ± 16,5 *
Noradrenalina	136,0 ± 128,3	152,4 ± 95,2 *	181,9 ± 109,0 *	276,6 ± 174,9 *
Adrenalina	17,6 ± 8,9	25,0 ± 16,7 *	18,4 ± 24,7	21,9 ± 25,0 **
Dopamina	32,9 ± 18,3	33,0 ± 16,3 *	16,2 ± 7,2 *	30,1 ± 21,0 *
HOMA-RI	3,2 ± 2,3	2,8 ± 2,4 *	2,8 ± 1,5 *	4,2 ± 4,3 **
Despertares/hora	5,5 ± 7,9	9,0 ± 9,6	11,3 ± 5,9 *	19,1 ± 10,6 *

T-student con * p≤0,05 ** p≤0,01.

HOMA, modelo de evaluación de la homeostasis

Insulina: la p es significativa para el grupo IAH 5-15 en comparación con el grupo IAH 15-30.

la p es significativa para el grupo IAH >30 en comparación con el grupo IAH 15-30 e IAH<5.

Noradrenalina: la p es significativa para el grupo IAH>30 en comparación con el grupo IAH 5-15 y 15-30.

Adrenalina: la p es significativa en cada uno de los grupos en comparación con el control IAH<5.

Dopamina: la p es muy significativa para el grupo IAH<5 en comparación con el grupo IAH 15-30.

la p es muy significativa para el grupo IAH 5-15 en comparación con el grupo IAH 15-30 y <5.

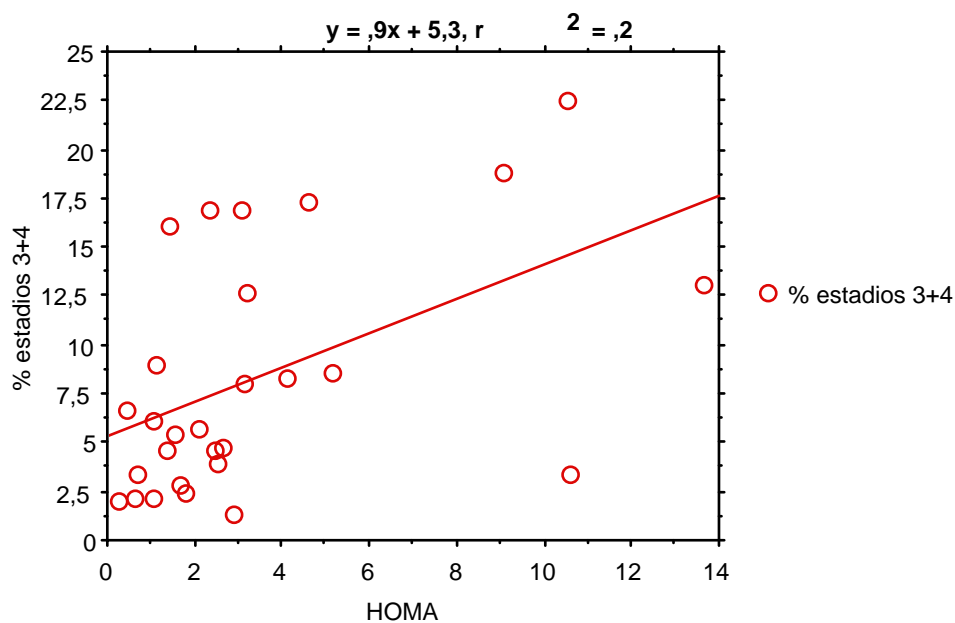
HOMA-RI: la p es significativa para el grupo IAH >30 en comparación con el grupo IAH <5, 5-15 y 15-30.

la p es significativa para el grupo IAH 5-15 en comparación con el grupo IAH 15-30.

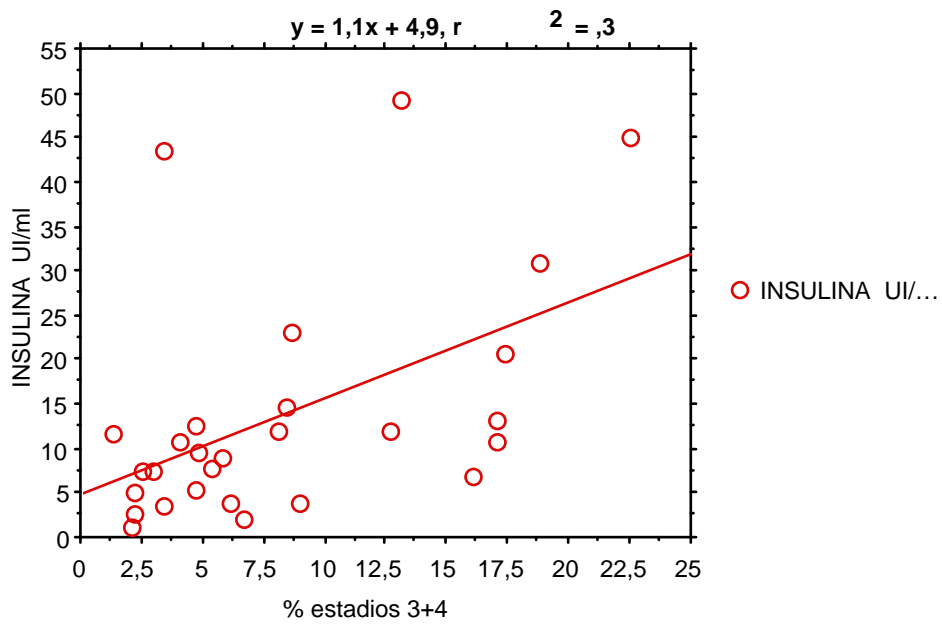
Despertares/hora: la p es significativa para el grupo IAH 15-30 en comparación con el grupo IAH >30.

En el tratamiento global (tabla 3) se insinuaba aunque sin evidencia significativa diferencias respecto al HOMA en SAHS y No SAHS, sin poder confirmar la presencia de una resistencia a la insulina en estos pacientes. Al analizar nuevamente los datos obtenidos dividiendo a los grupos en IAH<5 eventos/hora, IAH 5-15 eventos/hora, IAH 15-30 eventos/hora y en IAH>30 eventos/hora, hemos observado un valor registrado para la resistencia a la insulina mayor en pacientes con IAH>30 que en el resto de grupos junto con mayores niveles de insulina basal en el mismo grupo (tabla 6). En cuanto a la noradrenalina, para una p de gran significación estadística, aparece mucho más elevada en individuos con mayor IAH.

Gráfica 4



Gráfica 5



En las gráficas 4 y 5 podemos observar que las fases 3 y 4 de sueño NREM se correlacionan positivamente con mayor concentración de insulina y mayores puntuaciones en el HOMA.

DISCUSIÓN

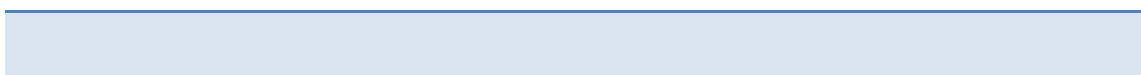
El SAHS es una condición muy común, particularmente en individuos de mediana edad, obesos y sexo masculino. Se caracteriza por episodios reiterados de colapso parcial o total de la vía aérea superior durante el sueño. Además de su impacto sobre la calidad del sueño, existe una creciente evidencia del papel que juega sobre la patogénesis de enfermedades sistémicas, particularmente enfermedades cardiovasculares. Por eso se considera la posibilidad de que el SAHS sea una manifestación del síndrome metabólico más que una simple alteración a nivel local. El síntoma más frecuente es la excesiva somnolencia diurna aunque los pacientes con SAHS también presentan mayor incidencia de morbi/mortalidad cardiovascular.

El SAHS provoca una disminución y fragmentación de sueño, manifestados mediante los microdespertares observados en la polisomnografía, que junto con la hipoxemia resultante de los eventos obstructivos reiterados, producen un aumento de la actividad simpática (4 y 6). En respuesta a la estimulación simpática son liberadas a la circulación sanguínea las hormonas adrenalina y noradrenalina por parte de la médula suprarrenal. De este modo, la activación simpática produce un doble mecanismo, por una parte la estimulación directa de los nervios simpáticos y por otra el efecto que ejercen las catecolaminas citadas anteriormente. Dichas hormonas tienen acciones similares a la estimulación simpática directa pero sus efectos duran de 5-10 veces más ya que se eliminan más lentamente. La liberación de noradrenalina y adrenalina aumenta el metabolismo de muchos tejidos del cuerpo. Estas hormonas provocan glucogenolisis así como otros efectos intracelulares, aumentando la actividad celular. Los hallazgos de nuestro estudio sugieren que cuanto menor es el porcentaje de saturación de oxígeno en sangre mayor es la activación simpática y con ella la producción de catecolaminas, y que los eventos obstructivos seguidos de despertares se relacionan con aumento en

los niveles de insulina basal, lo que también conduce a un mayor estímulo en la producción de catecolaminas a expensas de noradrenalina. De los datos analizados se deduce que el SAHS y la hipoxemia asociada están implicados en una mayor activación simpática vía aumento de noradrenalina, que se hace más notable a medida que se incrementa el IAH. Según esto podemos interpretar que el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, son dos vías intermediarias a través de las que la apnea de sueño puede alterar el metabolismo de la glucosa.

En una situación de normalidad metabólica, los niveles de glucosa en sangre están bien regulados en un estrecho rango para evitar hipo e hiperglucemias, previniendo del deterioro neurológico y de otros efectos adversos. La homeostasis de la glucosa depende de la habilidad de las células beta pancreáticas para liberar insulina y de la habilidad de la insulina para inhibir la producción de la glucosa hepática y promover su captación por los tejidos periféricos y el hígado. El complejo mecanismo encargado del metabolismo de la glucosa está muy influenciado por el sueño y se puede alterar de manera muy negativa con las patologías asociadas al mismo.

La hiperactividad simpática, secundaria a los eventos respiratorios producidos en el SAHS, puede influenciar en la homeostasis de la glucosa incrementándose la glucogenolisis y la gluconeogénesis (6). Así pues, la fragmentación del sueño lleva a un trastorno del metabolismo, y su representación diurna, una excesiva somnolencia expresada mediante un Epworth aumentado, lleva a una menor actividad física por sensación de cansancio y al sobrepeso. En nuestro estudio no hemos encontrado grandes diferencias en cuanto a alteraciones en la sensibilidad de la insulina entre los dos grupos básicos del estudio, quizás por presentar un sesgo de tamaño, pero si las hemos hallado en pacientes con IAH>30 respecto al resto de grupos (IAH<5, IAH 5-15, IAH 15-30). Con ello podemos entender que las alteraciones en el metabolismo de la glucosa se hacen presentes en individuos con SAHS grave, pero en grados menores dicha patología las



alteraciones metabólicas en cuanto a la insulina son inapreciables. En este subgrupo de pacientes también se han encontrado niveles de catecolaminas mayores a mayor IAH, lo que nos hace pensar en que a mayor IAH, se produce una mayor estimulación simpática.

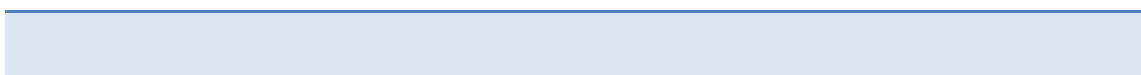
En nuestra opinión, a medida que el IAH aumenta, los mecanismos compensatorios (glucogenogénesis) se hacen insuficientes y por eso el grupo de niveles elevados de IAH (IAH>30) se correlaciona con una mayor resistencia a la insulina. Secundariamente a este fallo en el metabolismo de la glucosa se produce un aumento de lípidos, manifestado como un aumento de la dislipemia, como consecuencia de la acumulación de la energía que ya no puede ser metabolizada por la citada vía. Esta es una de las posibles causas de la relación entre pacientes con SAHS y obesidad.

En las sociedades desarrolladas principalmente, la obesidad se ha convertido en una pandemia y en un problema de primer orden en cuanto a salud pública. Numerosos estudios han sugerido que la obesidad contribuye al SAHS comprometiendo el esfuerzo ventilatorio y colapsando las estructuras de la vía aérea superior debido a una acumulación de grasa alrededor del cuello, cara y lengua (21). El sobrepeso/obesidad es un factor de riesgo conocido para enfermedad cardiovascular y se asocia muy frecuentemente a alteraciones en el metabolismo, algunos tipos de cáncer y también a SAHS. Además, la obesidad de tipo central se ha relacionado directamente con alteraciones en el metabolismo de la glucosa como resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. En pacientes con sobrepeso se observa una sobreactividad del sistema nervioso simpático que, a largo plazo, puede aumentar la presión arterial causando vasoconstricción y otros efectos (14). Sin embargo, y teniendo en cuenta la gran asociación obesidad-SAHS, ésta última se relaciona de manera independiente con el metabolismo de la glucosa. En nuestro estudio hemos comprobado que la presencia de sobrepeso se acompaña de mayor gravedad del SAHS y de mayor activación simpática. Esto nos muestra la supuesta relación

bidireccional que se establece entre SAHS y obesidad, pues el hecho de ser obeso predispone a tener SAHS y viceversa.

La restricción de sueño como consecuencia de los frecuentes despertares o microdespertares que conlleva el SAHS, podría conducir no solo a alteraciones en las vías del metabolismo de la glucosa, sino también a una desregulación del apetito. Se ha observado que tanto en pacientes con SAHS como en obesos hay un aumento de la concentración de gherlina en sangre (20). Aunque todo esto no está aun demostrado, se cree que esta es otra de las posibles causas del aumento de peso en pacientes con SAHS.

Como hallazgo hemos podido observar como en nuestro estudio se correlaciona un mayor porcentaje de sueño lento profundo con un empeoramiento de la resistencia a la insulina, calculado mediante el HOMA, y una consecuente mayor concentración basal de insulina en estas fases de sueño. Estas observaciones deberían ser objeto de futuros estudios cuyos diseños se basaran en la repercusión del sueño lento profundo en el metabolismo.



CONCLUSIONES

Hemos comprobado una asociación entre el SAHS y una mayor activación simpática vía aumento de noradrenalina. También hemos apreciado una relación entre la gravedad del SAHS y alteraciones en cuanto a la sensibilidad a la insulina medido mediante el HOMA. Por último hemos podido observar que la presencia de sobrepeso y obesidad se relaciona con mayor gravedad del SAHS y con mayor activación simpática.

BIBLIOGRAFÍA

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* 22(1999), pp. 667-689.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disorders breathing among middle aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-6.
3. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30-70 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:685-9.
4. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-93.
5. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:207-217.
6. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:1998-2007.
7. Punjabi NM, Bbeamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:235-240.
8. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *Journal of Internal Medicine* 2003;254:32-44.
9. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
10. Lansang MC, Williams GH, Carroll JS. Correlation between the glucose clamp technique and the homeostasis model assessment in hypertension. *American journal of hypertension* 2001;14:51-53.
11. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
12. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Caunter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 99:2008-2019, 2005.

13. Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, Freiberg MS, D'Agostino RB. Estimated risks for developing obesity in the Framingham heart study. *Ann Intern Med* 143:473-480, 2005.
14. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Circulation* 113:898-918, 2006
15. Hall JE. The Kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003;41:625-633.
16. Sironi AM, Gastadelli A, Mari A, Ciociaro D, Postano V, Buzzigoli E, Ghione S, Turchi S, Lombardi M, Ferrannini E. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension. New insights into mechanisms. Hypertension* 2004;44:127-133.
17. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. *Obes Surg* 2003;13:676-683.
18. O'Keefe T, Patterson EJ. Evidence supporting routine polysomnography before bariatric surgery. *Obes Surg* 2004;14:23-6.
19. Foster GD, Sanders MH, Millam R, Zammit G, Borradaie KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Pi Sunyer FX, *et al*. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2009;32:1017-1019.
20. Chasens ER, Weaver TE, Umlauf MG. Insulin resistance and obstructive sleep apnea: in increased Sympathetic stimulation the link? *Biological research for nursing* 5(2):87-96, 2003.
21. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005,99:1592-1599.
22. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 29:115-128, 2007.
23. Johns MW. A new measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 14:540-545, 1991.
24. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 1999;35: 422-7.
25. Rechtschaffen A, Kales A, editors. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968.

26. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño. Normativa SEPAR 2010. Editorial Respira.
27. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the sleep Disorder Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 15:173-184, 1992.
28. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985.
29. Haffner S, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A prospective analysis of the HOMA model. *Diabetes Care* 19(10):1138-1141, 1996.

