



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

EFFECTO DE LA PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA
AÉREA SUPERIOR SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO EN
PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 MAL CONTROLADA Y
SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO PARA LA OBTENCIÓN DEL

GRADO DE DOCTORA EN MEDICINA POR

ELISABET MARTÍNEZ CERÓN

DIRIGIDA POR LOS PROFESORES

FRANCISCO GARCÍA RÍO

Y

RODOLFO ÁLVAREZ-SALA WALTHER

MADRID 2014

“A mi familia, porque sin ellos no hubiera llegado hasta aquí

A mis amigas, por su apoyo incondicional

A ti, Iker, por saber sacarme siempre una sonrisa,

afrontar los problemas desde otro punto de vista

y nunca dejar de estar a mi lado”

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. D. Rodolfo Álvarez-Sala Walther, por su trato siempre cercano y familiar, por compartir su gran experiencia y sus buenos consejos.

Al Profesor Dr. D. Francisco García-Río, por ser un espléndido maestro y un gran compañero, por tener siempre tiempo, paciencia, entusiasmo y, sobre todo, por todas las palabras de ánimo que me ha dado durante todo este trabajo. MUCHAS GRACIAS.

A la Dra. D^a. Beatriz Barquiel, al Dr. D. Alberto Alonso, a la Dra. D^a. Cristina García y a la Dra. D^a. Isabel Bezos por su participación en el reclutamiento de pacientes y al Dr. D. Ángel Hernanz por su colaboración en la determinación de biomarcadores.

A todos los pacientes, por su tiempo y su confianza, sin ellos nada se hubiese conseguido.

A mis enfermeras favoritas, D^a. Asunción Álvarez, D^a. Amparo Pérez, D^a. Pilar Librán y D^a Carmela Suarez, por su confianza, cariño y por saber entenderme. A mi amiga Isabel Marín, por su eterna sonrisa y por enseñarme el significado de la atención y dedicación al paciente.

A todos los miembros del Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Paz, por todo lo aprendido, no sólo en el ámbito laboral, durante todos estos años.

Al Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III, por su ayuda en la financiación de este proyecto (PI10/00642).

En definitiva, a todos los que me han enseñado, me han escuchado y de los que he aprendido algo a lo largo de mi vida, gracias.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. El síndrome de apneas-hipopneas del sueño	3
2. Relación entre las apneas-hipopneas del sueño y la diabetes tipo 2	19
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
1. Hipótesis.....	59
2. Objetivos	61
III. PACIENTES Y MÉTODOS	63
1. Sujetos de estudio	65
2. Protocolo	67
3. Determinaciones	71
4. Variables	83
5. Análisis estadístico	85
IV. RESULTADOS	87
1. Características de los sujetos estudiados	89
2. Comparación de las características generales entre los dos grupos del estudio	91
3. Evaluación del efecto del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior	101
4. Efecto del tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior sobre el metabolismo de los hidratos de carbono	113
5. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre la inflamación, estrés oxidativo y las hormonas del reguladoras del apetito	123

6. Efecto del tratamiento con presión positiva continúa en la vía aérea superior sobre la calidad de vida relacionada con la salud y la actividad física	125
7. Parámetros relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome de apneas-hipopneas del sueño	131
8. Relación entre los cambios inducidos por la presión positiva continúa sobre la vía aérea superior en el metabolismo de los hidratos de carbono y en otras variables	159
9. Parámetros determinantes de la respuesta del metabolismo de los hidratos de carbono a la presión positiva continua en la vía aérea superior	163
V. DISCUSIÓN	175
1. Discusión del método	177
2. Discusión de los resultados	199
VI. CONCLUSIONES	217
VII. BIBLOGRAFÍA	221
VIII. ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS	259
IX. APÉNDICES	265

I. INTRODUCCIÓN

1. EL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

Los trastornos respiratorios del sueño comprenden un amplio abanico de entidades cuyos mecanismos fisiopatológicos, así como posibles tratamientos, están siendo estudiados con mayor intensidad en las últimas décadas. Esto se debe a la gran repercusión que tienen en la población general, no sólo por su alta prevalencia, sino por la morbimortalidad que pueden ocasionar.

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se encuadra dentro de estos trastornos. Se debe a la oclusión intermitente y repetitiva de la vía aérea superior, ya sea por el colapso faríngeo o por la interrupción del esfuerzo respiratorio, dando lugar al cese parcial (hipopnea) o total (apnea) de flujo aéreo durante el periodo de sueño.

Según el Consenso Nacional sobre el SAHS elaborado en 2005 por el Grupo Español de Sueño (1), este síndrome se define como un “*cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivos, conductuales, respiratorios, cardiacos, metabólicos o inflamatorios, secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior*”. En esta definición, que ha sido aceptada en posteriores documentos de consenso (2), queda claro que el SAHS no es un trastorno exclusivo de las vías respiratorias y que puede asociarse a alteraciones en otros muchos niveles.

La prueba de referencia para el diagnóstico de los trastornos respiratorios del sueño es la video-polisomnografía (PSG), que determina tanto parámetros neurológicos (electroencefalograma, electrooculograma y electromiograma) como cardiorrespiratorios durante el sueño (3). Pero su complejidad e importante consumo de recursos, limitan su realización de forma sistemática en un trastorno tan prevalente como el SAHS. Como alternativa validada para muchas indicaciones se encuentra la poligrafía respiratoria

(PR). Es un procedimiento más simple y económico, que requiere menos recursos técnicos y humanos, siendo posible incluso su empleo de forma ambulatoria, sin vigilancia directa por personal sanitario. En la práctica clínica convencional, se estima que entre un 50-75% de los pacientes con sospecha de SAHS pueden ser diagnosticados con PR, aunque este procedimiento puede infradiagnosticar la gravedad del síndrome (4).

El parámetro de sueño incluido en la definición y clasificación del SAHS es el índice de apneas-hiponeas (IAH), que corresponde al cociente entre la suma de los eventos obstructivos nocturnos y las horas de sueño. A partir de una evaluación llevada a cabo en 40 voluntarios sanos (5), se determinó que el límite de la normalidad del IAH se encuentra en cinco. Sin embargo, considerar un IAH mayor de cinco como anormal es discutible, puesto que es probable que el umbral de referencia sea diferente en función del sexo y de la edad (2). En cualquier caso, el IAH desempeña un papel esencial en el diagnóstico y clasificación de gravedad del SAHS. Se estima que el síndrome es leve cuando el IAH está entre 5-14, moderado entre 15-30 y grave cuando resulta mayor de 30 (1). Incluso se discute si la definición de la enfermedad podría estar basada sólo en la identificación de un IAH claramente patológico, con independencia de las manifestaciones clínicas (6).

1.1 Prevalencia y consecuencias económicas

Se conoce que el SAHS resulta muy frecuente en población general, aunque es difícil saber cuál es su verdadera prevalencia, ya que la sintomatología requerida para seleccionar una muestra con sospecha clínica y los procedimientos diagnósticos empleados son muy variables.

Según el estudio de la cohorte de Wisconsin, que incluía a personas entre 30 y 60 años y definía SAHS por un IAH ≥ 5 , la prevalencia alcanzaba el 9% de las mujeres frente al 24% de los hombres. Si además de la alteración del IAH, se requería la presencia de excesiva somnolencia diurna (ESD), la prevalencia era del 2% en mujeres y del 4% en hombres (7). Sin embargo, algún trabajo ha hallado que el SAHS podría afectar hasta al 20% de su población de referencia (8). Si nos centramos en nuestro entorno, se estima que en España existen más de dos millones de personas con SAHS susceptibles de tratamiento, estando sólo diagnosticados y tratados un 10% (9).

A lo largo del tiempo se han intentado validar diversos cuestionarios que ayuden a calcular la prevalencia de esta entidad. Khazaie et al. (10) utilizaron el cuestionario de Berlin para este propósito y objetivaron que la prevalencia de SAHS en una región de Irán fue similar a la obtenida con el mismo cuestionario en Estados Unidos, aproximadamente de un 26%. Quizá la escala más usada en la práctica clínica sea la escala de somnolencia de Epworth (ESE) (11). Es un cuestionario autoadministrado que valora la probabilidad de quedarse dormido durante ocho situaciones hipotéticas, puntuando como cero la mínima posibilidad y como tres la máxima. Algunos autores (12) piensan que esta escala es un método de cribado sencillo y barato, muy útil para la aproximación diagnóstica en medicina primaria. No obstante, existe la dificultad añadida de saber si esta escala se puede enfocar en todos los grupos étnicos y con independencia de la edad y sexo del paciente. En esta línea, Hesselbacher et al. (13) evaluaron retrospectivamente si existían diferencias en la puntuación de la ESE entre diferentes grupos demográficos de una cohorte de pacientes que habían sido diagnosticados de SAHS por PSG. Demostraron que la ESE difería según etnia, sexo y características morfológicas de los pacientes, obteniendo puntuaciones más elevadas los

hombres obesos de etnia hispana y caucásica y menores las mujeres no obesas así como los caucásicos no obesos (13).

Diversos estudios han demostrado que los trastornos respiratorios del sueño son dos o tres veces más frecuentes en hombres que en mujeres (5,11). Como posibles justificaciones se han propuesto diferencias en la anatomía de la vía aérea superior, la distinta distribución de la grasa que existe entre ambos sexos, el control ventilatorio o las diferencias hormonales. Así mismo, se conoce que la presentación clínica también puede ser distinta entre hombres y mujeres (14,15). Las manifestaciones típicas de la enfermedad, ya sean síntomas nocturnos (ronquidos, pausas de apnea, asfixia o movimientos bruscos) o diurnos (ESD o cansancio) son muy frecuentes en los varones. Sin embargo, en las mujeres la presentación clínica del SAHS puede ser atípica (disminución de la libido, cambios de humor, cefaleas matutinas o cambios de personalidad), retrasando la sospecha del síndrome y contribuyendo a su infradiagnóstico en este sector de la población.

Otro aspecto de importancia es la relación entre la edad y la prevalencia del SAHS. Resulta conocido que los sujetos mayores de 65 años tienen más riesgo de sufrir apneas o hipopneas (14), lo que se ha tratado de justificar por diferencias en el funcionamiento y la debilidad muscular de la región faríngea o cambios en el depósito de grasa. Tampoco debe olvidarse que los ancianos suelen tener más comorbilidades, consumen más medicamentos y experimentan cambios, tanto en su ritmo circadiano como en su actividad física-mental diaria. Todo esto debe ser valorado para definir los límites de normalidad del IAH en ancianos.

Más allá de las controversias epidemiológicas todavía planteadas, el SAHS es un importante problema de salud, con una elevada prevalencia, especialmente en varones, y

un alarmante infradiagnóstico, pese a su importante impacto socio-económico (Figura 1).

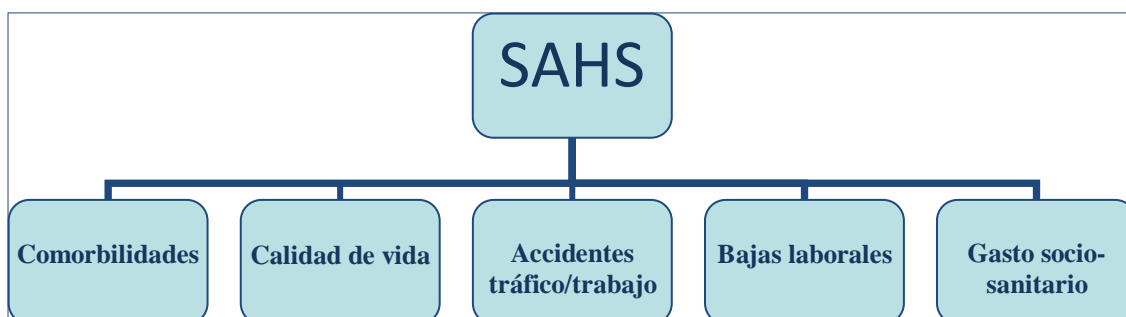


Figura 1. Principales áreas de expresión que contribuyen al impacto socio-sanitario del síndrome de apneas-hipopneas del sueño

Un dato que no se debe pasar por alto, sobre todo ante la situación económica actual, es el coste sanitario que origina el SAHS, no sólo en cuanto a diagnóstico y tratamiento, sino por el descenso de calidad de vida, consecuencias médicas, absentismo laboral y accidentes de tráfico o laborales. En 2004, Sassani et al. (16) calcularon que el coste de los accidentes de tráfico atribuidos al SAHS ocurridos en Estados Unidos durante el año 2000 ascendía a 15,9 billones de dólares. Siguiendo este razonamiento, también en Estados Unidos se ha comprobado que el coste anual que ocasiona un paciente con SAHS en el año previo a su diagnóstico es 1.345 dólares mayor al de un sujeto tratado (17).

1.2 Principales comorbilidades

La frecuente coexistencia del síndrome de apneas-hipopneas del sueño con enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y endocrino-metabólicas, ha llevado a plantear si existe una relación de causalidad entre ellas o simplemente coinciden

debido a sus altas prevalencias en la población general. Numerosos trabajos han intentado resolver este enigma, aunque con resultados dispares. Si bien es cierto que, algunos trastornos que tienen los pacientes con SAHS durante el sueño, pueden hacer que sean más susceptibles para desarrollar otras enfermedades.

Los mecanismos fisiopatológicos del SAHS no están plenamente establecidos y es probable que su origen sea multifactorial, de forma que varios elementos jueguen un papel importante. Algunas alteraciones anatómicas pueden facilitar su presencia, como el aumento del tamaño de las paredes laterales de la faringe o de la úvula o del paladar, la existencia de macroglosia o alteraciones craneoencefálicas. Pero también pueden contribuir al desarrollo de SAHS las alteraciones en el funcionamiento de la musculatura dilatadora de la faringe. El colapso de la faringe se suele originar al final de la espiración o al inicio de la inspiración, de forma que, aproximadamente, la región retropalatina y orofaríngea es la más afectada en el 70% de los pacientes, seguida por la extensión caudal de la lengua y, finalmente, por alteraciones en la hipofaringe en un 33% de los casos (18). Generalmente, la disminución de actividad de los músculos dilatadores de la vía aérea superior durante el sueño va a dar lugar a una mayor colapsabilidad de la misma.

A su vez, diversos autores (19) han demostrado que los pacientes con SAHS tiene alteraciones en la sensibilidad de sus quimiorreceptores periféricos, situados en los cuerpos carotídeos y sensibles a los cambios en el pH y presiones arteriales de oxígeno y anhídrido carbónico (7,17). La alteración en la función de los quimiorreceptores determina en los enfermos con SAHS una mayor inestabilidad en el control de la ventilación (7) y un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (20), que se caracteriza por una mayor producción de catecolaminas plasmáticas, urinarias y una

alteración en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (21). Esta cascada de acontecimientos se complementa con la producción de especies reactivas oxidantes, como consecuencia de los episodios de desoxigenación-reoxigenación que acompañan a las apneas-hipopneas, un incremento del tono inflamatorio sistémico y alteraciones en la función endotelial.

Varios estudios (22-27) apoyan esta hipótesis y confirman que la inflamación sistémica es un punto crucial en el desarrollo de comorbilidad cardiovascular en pacientes con SAHS. Los enfermos con SAHS grave tienen mayores niveles plasmáticos de biomarcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) (22) o la interleucina 6 (IL-6), que los sujetos control (23). Además, la presión positiva continua sobre la vía aérea superior (CPAP) logra reducir los niveles de algunos de estos biomarcadores, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (24) o su receptor soluble (25). Más evidencias demuestran que la sucesión de episodios de desoxigenación-reoxigenación favorece la liberación de especies reactivas oxidantes y, en consecuencia, potencia el estrés oxidativo en los pacientes que presentan apneas-hipopneas del sueño (26), parcialmente reversibles después del tratamiento con CPAP (27).

Tanto el estrés oxidativo como la inflamación sistémica determinan que los pacientes con SAHS desarrollen daño endotelial (28,29) y alteraciones pro-trombóticas, con aumento de la viscosidad de la sangre, de los niveles de fibrinógeno y de la activación plaquetaria (30). Además del mejor conocimiento de posibles vías patogénicas, en las últimas décadas también han incrementado las evidencias clínicas y epidemiológicas que asocian al SAHS con un mayor riesgo cardiovascular (31). Sin duda, el *Sleep Heart Health Study* ha constituido una de las principales fuentes de

evidencia en este campo (32). Se trata de un estudio prospectivo y longitudinal, que incluyó a 4.422 pacientes (44% hombres) de 40 o más años, libres de enfermedad cardiovascular en el momento de la práctica de la PSG, a los que se siguió durante una media de 8,7 años. El 24% de los hombres y al 11% de las mujeres incluidas en el protocolo tenían un SAHS moderado-grave. Durante el seguimiento, se comprobó que la tasa de eventos cardiovasculares fue de 20,1/1.000 personas x año en varones y de 8,7/1.000 personas x año en mujeres, aumentando con la gravedad del SAHS en los varones. Una vez ajustadas estas tasas según edad, raza, índice de masa corporal (IMC) y tabaquismo, se apreciaba una clara relación del IAH con la incidencia de eventos cardiovasculares en hombres menores de 70 años, circunstancia que no sucedía en mujeres. La diferencia relacionada con el sexo ha sido atribuida a diversas circunstancias, como la menor prevalencia del SAHS en mujeres, la mayor edad de las mujeres en el momento del diagnóstico (más frecuente en periodo post-menopáusic) o por alteraciones en la homeostasis cardiovascular (menores respuestas vasoconstrictora y ventilatoria secundarias a la hipoxemia que en varones) (32).

Durante años, se ha mantenido una encendida disputa sobre si el SAHS aumenta de forma independiente el riesgo cardiovascular o su efecto es debido a la obesidad. Ya en 1980, Lugresi et al. (33), indicaban la existencia de una relación independiente entre hipertensión arterial (HTA) y ronquido. Desde hace años, se acepta el efecto independiente del SAHS, e incluso, se ha avanzado en la posible causalidad, estableciendo ya no sólo una relación independiente sino una asociación. Los primeros datos sobre dicha asociación proceden de la *Wisconsin Sleep Cohort* (34), que hizo un seguimiento prospectivo a trabajadores del estado de Wisconsin. En el mismo, se demostró que los pacientes con un mayor IAH tenían más riesgo de desarrollar hipertensión. Después de ajustar los datos por IMC, sexo, circunferencia cuello-cintura

y consumo de tabaco o alcohol, los pacientes con un IAH ≥ 15 tenían un riesgo tres veces superior de desarrollar hipertensión que los que tenían IAH de 0 (34).

Parece ser que el aumento aislado de la presión arterial diastólica es el dato más temprano asociado al SAHS (35). Aunque la evidencia sobre el efecto de la CPAP en el control de la presión arterial de enfermos hipertensos con SAHS todavía es limitada (36), un reciente estudio del Grupo Español de Sueño demuestra un efecto hipotensor sostenido a largo plazo cuando se alcanza un nivel de cumplimiento óptimo (37). Además, la fuerte evidencia que avala al SAHS como un factor independiente para el mal control de la hipertensión (17,25,38), sugiere que muchos pacientes con hipertensión arterial refractaria podrían tener un SAHS subyacente no diagnosticado (39).

En el ámbito cardiovascular, también se ha investigado la relación entre los trastornos respiratorios del sueño y la enfermedad coronaria. Hasta el momento, existen discrepancias sobre el impacto del SAHS no tratado en el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica. Mientras que algunas series de pequeño tamaño muestran un efecto negativo (40), otras no identifican una peor evolución (41). No obstante, algunas evidencias procedentes de la experimentación animal sugieren un efecto deletéreo. En ratas a las que se les indujo un infarto de miocardio, se objetivó que la repetición de episodios hipoxia-reoxigenación durante ocho horas al día en 35 días consecutivos, aumentaba el tamaño de la zona infartada (20). Un reciente estudio de nuestro grupo demuestra que un IAH > 5 prácticamente quintuplica el riesgo de sufrir un infarto de miocardio y que el tratamiento con CPAP disminuye de forma muy relevante el riesgo de nuevos episodios de infarto de miocardio así como la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización (42).

En cuanto a la relación del SAHS con la insuficiencia cardiaca (43), que según algunos autores (38) podría afectar hasta a un 37% de los enfermos, se atribuye a la confluencia de diversos mecanismos, entre los que destacan los cambios de presión intratorácicos producidos por las apneas-hipopneas, que pueden originar cierto remodelado de las cavidades cardiacas dando lugar a una disfunción sistólica y diastólica (43-45). Además, parecen intervenir otros factores como la hipertensión arterial, la activación del sistema nervioso simpático, el estado pro-inflamatorio sistémico y el desarrollo de arritmias durante el sueño (46).

También se ha descrito la relación del SAHS con diversas arritmias (47), entre las que destaca la fibrilación auricular (48). Así, por ejemplo, se ha referido que tras una cardioversión exitosa, el riesgo de recurrencia aumenta un 82% si el paciente presenta un SAHS no tratado (49). Recientemente, también se ha propuesto que el SAHS podría estar asociado a algunas arritmias malignas, como taquicardias ventriculares, el síndrome de Brugada e, incluso, la muerte súbita durante el sueño (50). Generalmente todos estos eventos, incluida la muerte súbita, parecen estar relacionados con la gravedad del SAHS. Por lo tanto, a mayor IAH mayor riesgo de arritmias mortales durante la noche, sobre todo en el periodo de tiempo comprendido entre la medianoche y las seis de la madrugada, a diferencia de lo que sucede en los sujetos sin SAHS, que tienen un riesgo de mortalidad más elevado durante el periodo de vigilia (51).

En definitiva, existen suficientes indicios para considerar que las enfermedades cardiacas constituyen una importante fuente de comorbilidad del SAHS. Además, también se ha demostrado que el tratamiento con CPAP disminuye la morbilidad cardiovascular de pacientes con SAHS (52), incluso en aquellos que se encuentran paucisintomáticos (53). Sin embargo, no queda claro si esta relación es uni o

bidireccional. En este sentido, Chami et al. (54) son partidarios de la hipótesis de la bidireccionalidad, por la que el agravamiento de una enfermedad cardiaca también podría empeorar los trastornos respiratorios del sueño, aunque no cause SAHS de *novo*.

Pero la morbilidad cardiovascular del SAHS no se limita a nivel cardiaco, sino que se extiende a otros territorios vasculares. De forma especial, se ha descrito su relación con la hipertensión pulmonar (55) y con enfermedades cerebro-vasculares. En 1985, Tikare y Chaudhary (56) comunicaron el caso clínico de un varón de 34 años, obeso e hipertenso, con clínica de hemiparesia derecha, cuya PSG desvelaba un SAHS grave con un IAH de 78. Este y otros casos similares llevaron a sugerir que podía existir una relación entre infarto cerebral y gravedad de la apnea del sueño, en relación con la hipoxia nocturna de estos pacientes. Los primeros estudios de casos y controles, con un tamaño muestral muy limitado (57), objetivaron un aumento de la prevalencia de infarto cerebral en pacientes con SAHS (71%) frente a sujetos control (19%). Trabajos más recientes (58) confirman la asociación entre SAHS e infarto cerebral, como factor de riesgo independiente después de ajustarlo por edad, sexo, consumo de tabaco, diabetes *mellitus* (DM), hipertensión, fibrilación auricular, IMC, función del ventrículo izquierdo, infarto previo e, incluso, tratamiento del SAHS. En la misma línea, Chan et al. (59) evaluaron la posible relación del SAHS con los accidentes isquémicos transitorios (AIT). Comprobaron que el 71% de los pacientes que habían sufrido un AIT tenía un SAHS, siendo moderado-grave (IAH > 15) en el 44%. La mayoría no tenía sintomatología diurna típica de SAHS y tres meses después de la total resolución de su cuadro neurológico seguían con un SAHS. Además de los mecanismos patogénicos de daño cardiovascular anteriormente referidos, algunos autores (58) postulan que el aumento de dos proteínas activadoras de las plaquetas (CD40 y P-selectina) podría estar asociado a infartos cerebrales silentes en enfermos con SAHS.

La comorbilidad asociada al SAHS incluye también alteraciones endocrino-metabólicas, entre las que destaca de forma muy especial la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Esta enfermedad constituye uno de los problemas sanitarios más importantes en las sociedades desarrolladas, estimándose que en 2015 consumirá el 7-13 % del presupuesto sanitario mundial y que en el 2030 afectará a más de 360 millones de personas en todo el mundo (60). Pero la DM2 no sólo es importante por su elevada prevalencia, sino por las comorbilidades que asocia a nivel cardiovascular y en otros órganos diana (riñones, ojos y nervios periféricos, entre otros). Los factores más importantes para su desarrollo son la obesidad y los malos hábitos de estilo de vida, circunstancias en claro incremento en las sociedades occidentales. Además, el aumento tan acusado de la prevalencia e incidencia de DM2 puede ser debido a otros factores, entre los que destacan (61):

- El cambio de los criterios diagnósticos. Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1999, se decide reducir el punto de corte de la glucemia en ayunas de 140 a 126 mg/dl, permaneciendo sin cambios el punto de corte de la sobrecarga oral de glucosa (≥ 200 mg/dl). Se estima que este cambio puede originar un incremento en el diagnóstico de un 1,4%-3,5% (Figura 2) (62).
- El envejecimiento progresivo de la población, puesto que la edad también influye en la aparición de DM2.
- Descenso de la mortalidad de los enfermos con DM2, probablemente por los nuevos tratamientos tanto de la diabetes como de sus complicaciones.
- Mayor conciencia de la enfermedad y control analítico en la población de riesgo.

OMS 1999	OMS 1985
<ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas de diabetes y determinación casual de una concentración de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl 2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl 3. Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa oral 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas de diabetes y determinación casual de una concentración de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl 2. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 140 mg/dl 3. Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa oral

Figura 2. Cambio en la definición de alteraciones del metabolismo de la glucosa según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Modificado de Aguilar (62)

Se estima que aproximadamente el 70% de los pacientes en estado pre-diabético, o de resistencia a la insulina, desarrollarán DM2. En sujetos sanos, la resistencia a la insulina está compensada por un sistema de autorregulación hormonal (secreción de insulina) que mantiene los niveles correctos de glucosa en el organismo. Sin embargo, en los sujetos con riesgo de DM2 este mecanismo de compensación no actúa correctamente, de tal forma que en la DM2 concurren dos elementos clave: la resistencia a la insulina y la disminución de su secreción por el fallo progresivo en la función de las células beta pancreáticas.

Las primeras investigaciones que asociaron DM2 y SAHS datan de 1981. Rees et al. (63) seleccionaron ocho diabéticos que tenían afectación neuropática a distintos niveles (retinopatía, nefropatía, vascular periférica y amiotrofia diabética) y otros ocho sin ella. Tres de los pacientes con peor control diabético, tenían más de 30 episodios de apnea durante una noche, mientras que el mayor número de apneas objetivado en pacientes sin complicaciones fue de seis. Evidentemente, se trataba de un estudio con

pocos pacientes para extraer conclusiones robustas, pero, los autores sugirieron que podría existir una relación entre el desarrollo de neuropatía diabética y las alteraciones ventilatorias. Cuatro años más tarde, Mondini (64) valoró a 19 pacientes diabéticos tipo 1 (DM1) y otros siete DM2 que no eran insulino dependientes. A ambos grupos se les practicó un estudio de sueño y se halló que casi el 42% de los pacientes DM1 tenían alteraciones del sueño comparado con un 14% de los DM2. Esto parecía señalar que la relación diabetes-trastornos respiratorios del sueño dependía esencialmente de la DM1. Un trabajo con un número de casos muy elevado situó de forma más adecuada el problema. Katsumata et al. (65) examinaron a 12.787 pacientes en un hospital japonés, de los que 35 varones y 5 mujeres fueron diagnosticados de SAHS. De los 40 pacientes con SAHS, 34 fueron sometidos a una sobrecarga oral de glucosa, según la cual un 38% fueron diagnosticados de diabetes no insulino dependiente y un 35% de hiperglucemia basal, mientras que el restante 26% tenía un patrón de glucemia normal.

En definitiva, todas las comorbilidades mencionadas del SAHS probablemente tengan orígenes y mecanismos fisiopatológicos comunes (Figura 3), lo que supone una dificultad añadida para delimitar la contribución independiente de cada una de ellas. No obstante, a continuación, se tratará de profundizar en los mecanismos implicados y consecuencias clínicas de la relación entre el SAHS y la DM2.

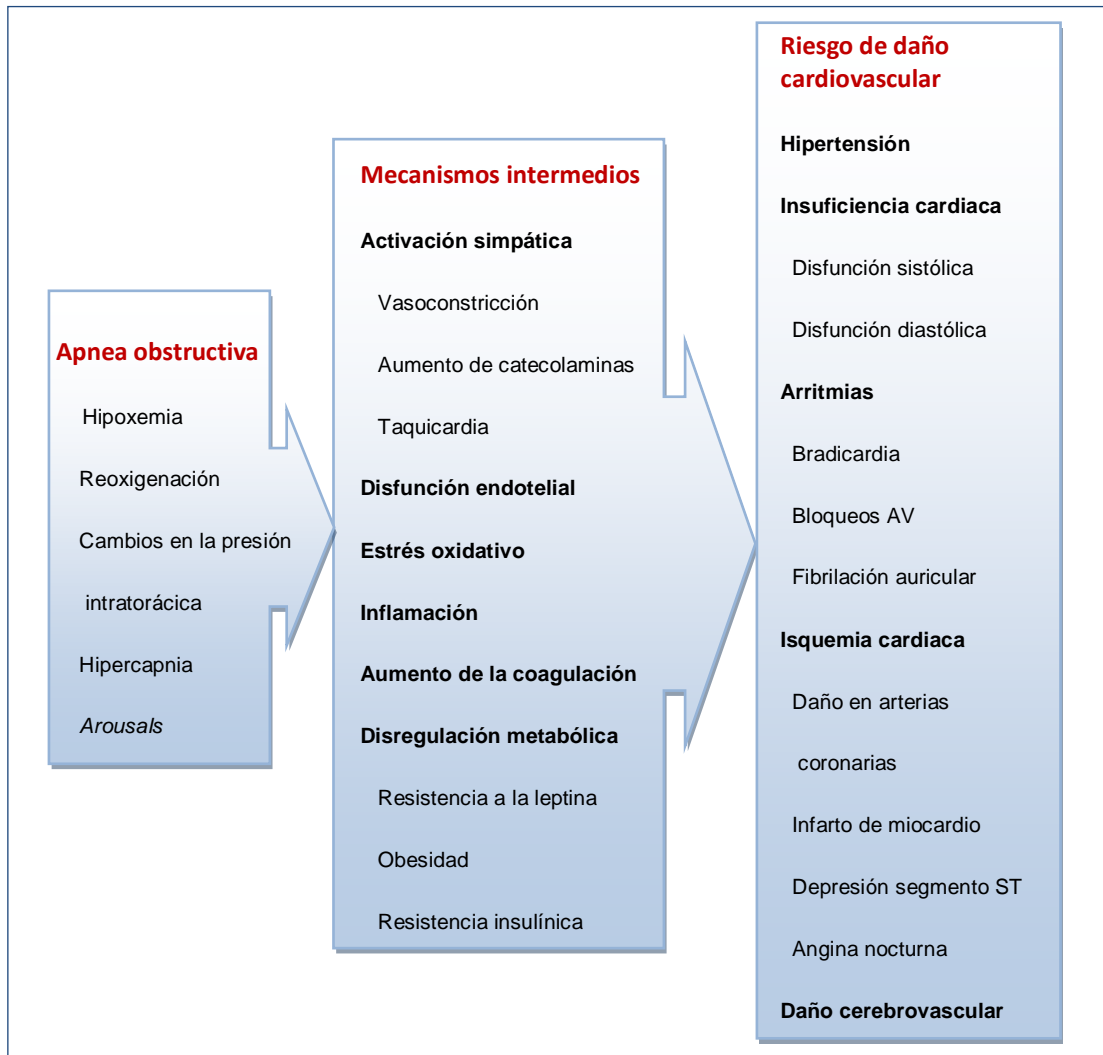


Figura 3. Resumen de los principales mecanismos fisiopatológicos responsables de la comorbilidad del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Modificado de Shamsuzzaman et al. (66). Abreviatura: AV: auriculo-ventriculares

2. RELACIÓN ENTRE LAS APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO Y LA DIABETES TIPO 2

2.1 Posibles mecanismos patogénicos

Como ya se ha mencionado, la relación SAHS-DM2 no es simple, sino que se justifica por la compleja interacción de diversos mecanismos fisiopatológicos. Además de los descritos en el apartado anterior, muchos de ellos tienen que ver con las alteraciones de la arquitectura del sueño que caracterizan al SAHS, puesto que la duración y la calidad del sueño desempeñan un importante papel en la regulación hormonal de los sistemas fisiológicos humanos.

La importancia de la fragmentación y duración total del sueño fue destacada por Vgontzas et al. (67), quienes evaluaron el riesgo de DM2 en función de la duración objetiva del sueño, comprobando que aquellos sujetos que dormían cinco o menos horas tenían tres veces más riesgo que los que dormían una media de seis o más horas.

La falta de sueño empeora la tolerancia a la glucosa, favorece la ganancia de peso y el desarrollo de resistencia a la insulina, considerada como el estado de falta de eficacia de la insulina plasmática, en concentraciones normales, para promover la correcta captación de la glucosa periférica, la supresión hepática de la glucógeno génesis e inhibir la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Por tanto, la resistencia a la insulina no sólo influye en el control hormonal, sino también en el lipídico. Resulta conocida su capacidad para mejorar la oxidación de los ácidos grasos libres, que son el sustrato para la producción de los triglicéridos (TG), y esto hace que en el hígado sea más frecuente la transformación de TG hacia una mayor cantidad de VLDL. Al mismo tiempo, la producción de VLDL aumentará la síntesis de

TG y disminuirá la producción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentando la de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (68).

Más allá de los procesos desencadenantes, se proponen diversos mecanismos fisiopatológicos intermedios que relacionan la DM2 y el SAHS, entre los que destacan los siguientes.

2.1.1. Hipoxia intermitente y estrés oxidativo

Los episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior dan lugar a la sucesión de ciclos de hipoxia intermitente, que se relacionan con alteraciones endocrino-metabólicas. La exposición de las células β pancreáticas a hipoxia intermitente (ciclos alternos de oxígeno al 5,7 y al 21%, durante 24 horas) afecta a su proliferación y favorece la muerte celular, probablemente secundaria al estrés oxidativo (69). En modelos animales se demuestra que la hipoxia intermitente puede desencadenar aumento de los niveles plasmáticos de colesterol e inhibición de su captación por el hígado (70), desarrollo de resistencia a la insulina, aumento de los niveles de insulina en ayunas empeorando la tolerancia a la glucosa (71), incremento del estrés oxidativo por la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ERO) y lesión inflamatoria (72). En voluntarios sanos también se han generado datos que apoyan esta vía patogénica. Se ha comprobado que seis horas de hipoxia intermitente al día durante cuatro días logran incrementar la producción de ERO (73). No obstante, todavía se dispone de poca información de calidad que permita relacionar el estrés oxidativo desarrollado por la hipoxia intermitente con las alteraciones endocrinas. Aún así, existen aportaciones relevantes, como un estudio de Louis y Punjabi (74), en el que durante dos días sometieron de forma aleatoria a 13 voluntarios sanos a condiciones de hipoxia intermitente o normoxia diurna. Mediante este experimento, pudieron verificar que la

hipoxia intermitente disminuye la sensibilidad insulínica, la secreción de insulina, la efectividad de la glucosa y provoca una activación del sistema nervioso autónomo.

Además, existen propuestas que van un paso más allá, asociando la hipoxia intermitente con una posible modificación en el genotipo de estos pacientes. En esta línea, recientes trabajos se centran en la modificación del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1), un complejo proteico que incrementa la expresión de genes específicos en presencia de una baja concentración de oxígeno (75). En ratas diabéticas, se ha objetivado un aumento de la expresión de HIF-1 a nivel de los islotes de células β pancreáticas, lo que inhibe el transporte de glucosa mediante la inducción de secreción de IL-6 y la activación de enzimas glicolíticas y hace que exista un estado permanente de resistencia a la insulina (76).

2.1.2. Inflamación sistémica

La inflamación sistémica es uno de los puntos más importantes de toda esta cascada ya que, no sólo soporta la relación del SAHS con la DM2, sino con otras muchas enfermedades crónicas prevalentes como el cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal u obesidad.

Clínicamente, se han evaluado diversos marcadores de inflamación sistémica mediante la detección de citoquinas inflamatorias circulantes como la IL-6, TNF- α , PCR y la IL-18, en los pacientes con enfermedades crónicas (77). Del mismo modo, hay estudios que refieren mayores niveles de estas citoquinas inflamatorias (IL-6, TNF- α) en pacientes con SAHS en comparación con controles sanos, con una distribución dependiente de la gravedad (78).

No obstante, resulta necesario diferenciar la inflamación aguda de la crónica asociada a estas enfermedades. El proceso agudo supone una respuesta ante un daño tisular o una infección, tiene una duración limitada y en él se liberan múltiples células plasmáticas para defender el organismo y un infiltrado tisular compuesto fundamentalmente por polimorfonucleares. La respuesta externa de la inflamación aguda se evidencia por cuatro signos cardinales (rubor, tumor, calor y dolor). Este hecho es muy distinto al que se origina cuando el daño que desencadena la respuesta se mantiene en el tiempo, lo que determina una reacción inflamatoria crónica, en la que coexisten el daño y el mecanismo de reparación del mismo.

La relación entre la inflamación crónica y el SAHS puede resultar condicionada por diversos factores, entre ellos la obesidad. Resulta conocido que la obesidad, uno de los factores determinantes del SAHS, induce por sí misma un estado mantenido de bajo grado de inflamación, con predominio de adipocitos y macrófagos. El tejido adiposo secreta varias citoquinas inflamatorias (IL-6 y TNF- α , principalmente) y promueve la génesis de ácidos grasos libres que activan la lipólisis. Además, la inflamación crónica hace que los macrófagos se activen, se produzca destrucción del tejido afecto y se inicie un proceso de angiogénesis para intentar reparar la lesión.

En el tejido adiposo de los obesos predominan los macrófagos tipo 1 que son los que tienen actividad pro-inflamatoria y hay una disminución de los tipo 2, cuya función es controlar la respuesta inflamatoria, lo que hace posible el estado inflamatorio crónico de estos pacientes (79). Lo mismo ocurre con los linfocitos. El tejido adiposo tiene gran cantidad de la clase T CD8⁺ (ocupan el 10% del estroma celular) (80), que propagan la inflamación activando a los macrófagos, y, sin embargo cuenta con pocos CD4⁺, que son los linfocitos que regulan de dicho efecto. El reclutamiento de células B y de

eosinófilos, por la vía de activación de la producción de IL-4, también ayudan a la propagación de la inflamación (Figura 4).

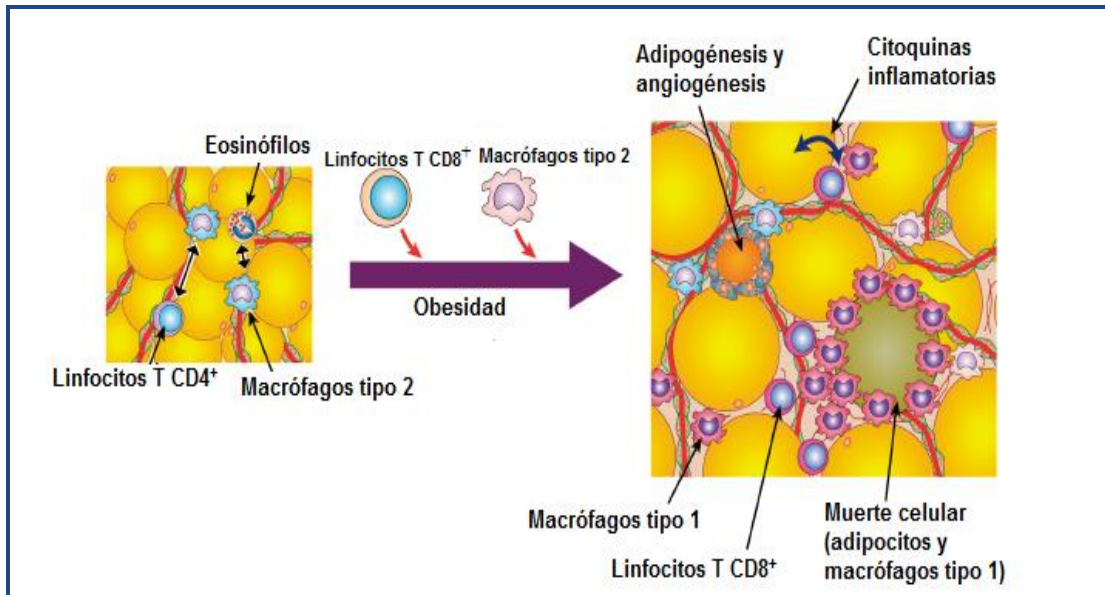


Figura 4. Inflamación crónica del tejido adiposo en pacientes obesos. Modificado de Manable (79)

La información más específica sobre la implicación del proceso inflamatorio crónico en el desarrollo de DM es menos numerosa. No obstante, algunos autores (81,82) han descrito un acumulo de macrófagos dentro de los islotes pancreáticos de los pacientes con DM2, lo que apoya un posible papel patogénico de la inflamación crónica. A su vez, el proceso de inflamación crónica también puede ejercer un efecto protector a nivel del tejido adiposo. La producción de ácidos grasos libres activa, a su vez, el reclutamiento de macrófagos que fagocitan el exceso de lípidos, manteniendo un equilibrio homeostático y evitando un estrés oxidativo excesivo y una inflamación descontrolada, que podrían tener efectos secundarios más graves.

2.1.3. Activación del sistema nervioso simpático

La sucesión de periodos de los hipoxemia-hipercapnia que acompañan a las apneas e hipopneas modifica la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos de los enfermos con SAHS (21). La estimulación de estos receptores potencia la acción del sistema nervioso simpático que desencadena una inhibición de la secreción de leptina y una estimulación del eje hipotalámico-hipofiso-adrenal, lo que favorece la obesidad y altera la homeostasis de los hidratos de carbono, incrementando el riesgo de desarrollar DM2 (83).

La excitación del sistema nervioso autónomo se ha objetivado en varios estudios, tanto en humanos como en animales, que documentan un aumento de la excreción urinaria de catecolaminas en pacientes con SAHS y una disminución de la misma después de la supresión de las apneas-hipopneas con CPAP (20). A su vez, la exposición de voluntarios sanos a periodos de hipoxia aguda, capaces de disminuir la saturación de oxihemoglobina hasta el 75% durante 30 minutos, genera intolerancia a la glucosa asociada a un aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas (84).

2.1.4. Activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal

Regula la interacción del hipotálamo, la glándula pituitaria y las glándulas suprarrenales, lo que resulta esencial en la función del sistema neuroendocrino que controla las reacciones de estrés y regula varios procesos como la digestión, el sistema inmune, la conducta sexual, las emociones, el metabolismo energético y el ritmo sueño-vigilia.

El hipotálamo tiene neuronas neuroendocrinas capaces de secretar hormona liberadora de corticotropina, que actúa sobre la hipófisis dando lugar a la producción de

hormona adrenocorticotropa (ACTH), que a su vez desencadena la liberación de glucocorticoides, principalmente cortisol, por las glándulas suprarrenales. En último término, el cortisol tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la liberación de las hormonas allí secretadas (85).

Como ya se ha mencionado, la activación del sistema nervioso simpático por las apneas-hipopneas estimulará el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, generando un incremento en la síntesis de cortisol, que favorece el desarrollo de resistencia insulínica, y la ganancia de peso, promueve la formación de glucosa y disminuye la utilización de la misma, por lo que aumenta la glucemia. Del mismo modo, también estimula la lipólisis y la ganancia de peso, por lo que participa en el desarrollo de síndrome metabólico.

2.1.5. Alteración de las hormonas reguladoras del apetito

Recientemente, se ha relacionado la fragmentación del sueño con una alteración de la regulación del apetito, caracterizada por una disminución de la sensación de saciedad y un incremento del consumo calórico (86). Existen varias hormonas implicadas en este proceso, pero una de las más importantes es la leptina. Es segregada principalmente por los adipocitos y su nivel sanguíneo es proporcional a la masa grasa del cuerpo. Un incremento de la masa de tejido adiposo conlleva el aumento de la síntesis y secreción de leptina, lo que desencadena varios efectos compensadores en el hipotálamo. Favorece la disminución del apetito, por estimulación de péptidos anorexigénicos, e inhibe la producción de péptidos orexigénicos (que generan apetito). De esta forma, crece el gasto energético y se estimula la lipólisis en el tejido adiposo para elaborar dicha energía (87). Como la mayoría de los obesos tienen altos niveles de

leptina circulante, se ha sugerido que la obesidad podría estar asociada a un estado de resistencia a la leptina (Figura 5) (59).

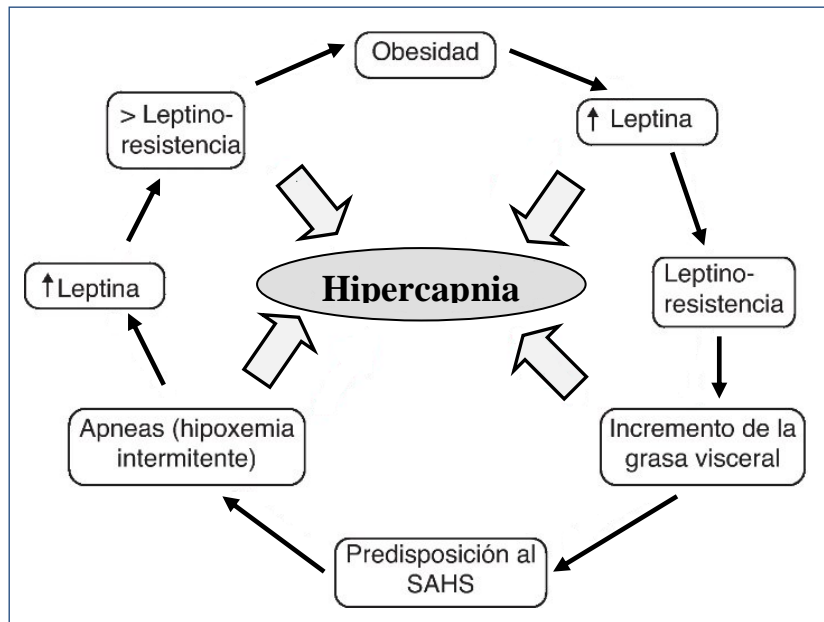


Figura 5. Relación entre la leptina y el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Modificado de Rabec et al. (83)

Algunos de los mecanismos propuestos para explicar la resistencia a la leptina son la limitación de su transporte al cerebro, la inhibición de sus vías de señalización en las neuronas hipotalámicas o alteraciones genéticas en su receptor. Como es de esperar, este estado de resistencia a la leptina relacionado con el sobrepeso se asocia a los niveles plasmáticos de insulina, al IAH y al tiempo de desaturación (78). Además, algunos autores (88) han comprobado que la concentración plasmática de esta hormona también está elevada en pacientes con SAHS con respecto a controles sanos, pero los datos en este sentido son muy controvertidos ya que la obesidad es un factor de confusión muy importante.

La grelina tiene un comportamiento opuesto al de la leptina. Se trata de una hormona sintetizada fundamentalmente por el estómago, que es inhibida rápidamente tras la ingesta de comida. Su principal función es la activación de ciertas neuronas del hipotálamo para estimular el apetito. También aumenta la secreción de la hormona de crecimiento y posee un efecto vasoactivo (87). En los pacientes con SAHS, la disminución de los niveles de leptina se suele acompañar de un aumento de la concentración de grelina. Spiegel et al. (89) observaron que, tras 48 horas de restricción de sueño, en 12 varones sanos los niveles de esta hormona aumentaban hasta un 21% en sangre circulante, mientras que los de leptina se reducían hasta en un 18%, por lo que aumentaba su apetito.

Las orexinas o hipocretinas también influyen en el control del apetito. Son hormonas neuropépticas excitantes que se localizan principalmente en el hipotálamo, con dos tipos específicos, orexina A (hipocretina-1) y la orexina B (hipocretina-2), que se activan por el efecto de la grelina. Estas sustancias participan en el estímulo para la toma de alimentos, en el aumento del gasto energético, en el mantenimiento del insomnio y, al mismo tiempo, en la excitación del sistema nervioso autónomo.

En definitiva, los pacientes con SAHS pueden, mediante la concurrencia de todas estas vías y hormonas, desarrollar una ganancia de apetito, aumento de peso y mayor probabilidad de obesidad, que es el factor de riesgo más importante tanto para la DM2 como para el propio SAHS (Figura 6).

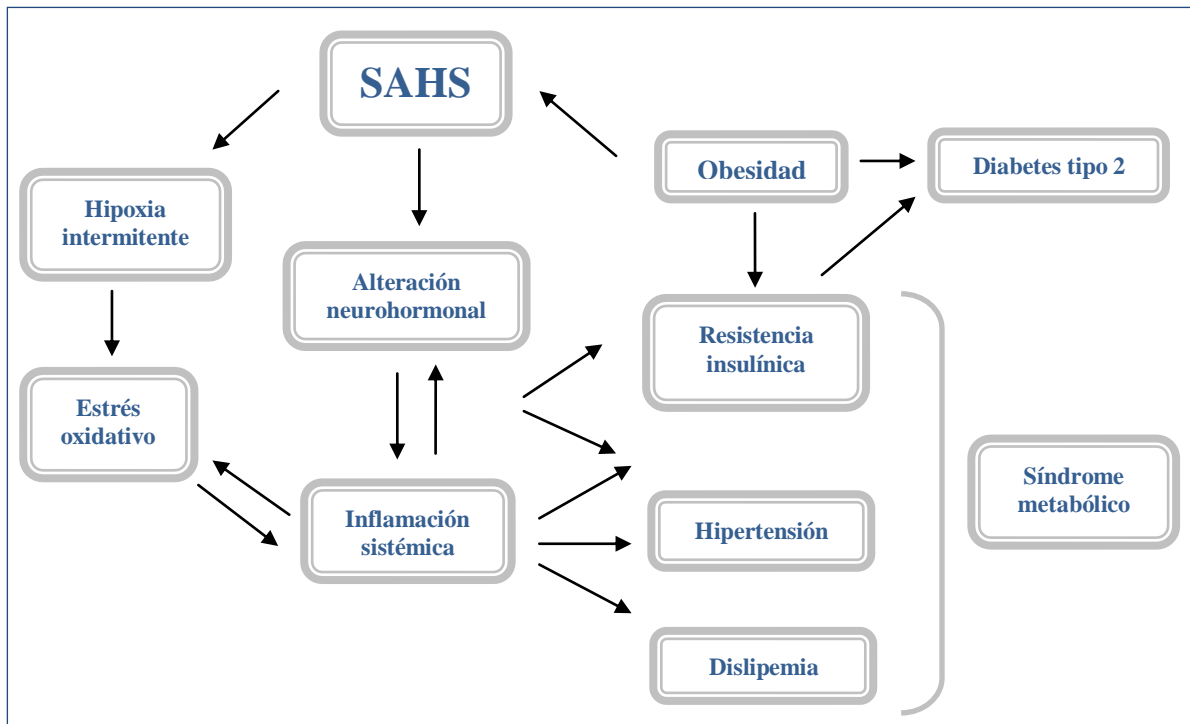


Figura 6. Representación esquemática de las posibles vías patogénicas que relacionan el síndrome de apneas-hipopneas del sueño con la diabetes *mellitus* tipo 2. Modificado de Tasali e Ip. (90)

2.1.6. Síndrome metabólico

Su concepto es complejo y ha variado a lo largo del tiempo, puesto que inicialmente también se le denominó “síndrome X”. Sus diferentes definiciones han dependido de las organizaciones que las han formulado, incluyendo o excluyendo diversos criterios en la composición del síndrome. La primera definición oficial del síndrome metabólico propuesta por la OMS en 1999, incluye la resistencia a la insulina, un IMC > 30 Kg/m², un incremento de los triglicéridos plasmáticos con disminución del colesterol HDL, un aumento de la presión arterial y una alteración en la secreción urinaria de albúmina (91). Posteriormente, se han manejado otras tres definiciones, en 1999, 2001 y, la más reciente, en 2005, por la Federación Internacional de Diabetes. En

ambas, el punto principal ya no es la resistencia a la insulina sino el diámetro de la cintura del paciente conjuntamente con dos o más criterios menores como: trigliceridemia ≥ 17 mmol/l o usar medicación hipolipemiente, colesterol HDL $< 1,03$ mmol/l (en hombres) o $< 1,29$ mmol/l (en mujeres), hipertensión arterial ($> 130/85$ mmHg) o estar medicado y DM2 o glucosa plasmática en ayunas $> 5,6$ mmol/l (92) (Figura 7). Como es de suponer, la diferencia en las definiciones influye en las investigaciones efectuadas sobre el síndrome metabólico y dificulta su comparación, ya que conlleva una selección de pacientes distinta. De un modo simplificado, la DM2 constituye uno de los cuatro pilares del síndrome metabólico, junto con la hipertensión arterial, la obesidad abdominal y la dislipemia.

Se estima que aproximadamente un 40% de los adultos norteamericanos de 60 o más años tienen síndrome metabólico y que la prevalencia en Asia está aumentando progresivamente, afectando a un 8-13% de hombres y un 2-18% de mujeres (93). Además, el síndrome metabólico se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

En España, hasta un 41% de los pacientes con enfermedad cardiovascular crónica estable padecen este síndrome (94). En el resto de Europa y en Estados Unidos, se detecta en un 41-50% de los pacientes con enfermedad cardiovascular aguda. Recientemente, Jover et al. (95) han demostrado que en España también existe una alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con enfermedad cardiovascular aguda, fundamentalmente en mujeres (66,3%, frente a un 47,3% en los hombres). Además, comprobaron que la alteración más frecuente de las que conforman este síndrome es la hiperglucemia (85,3%), seguida de la disminución del colesterol HDL (80,5%).

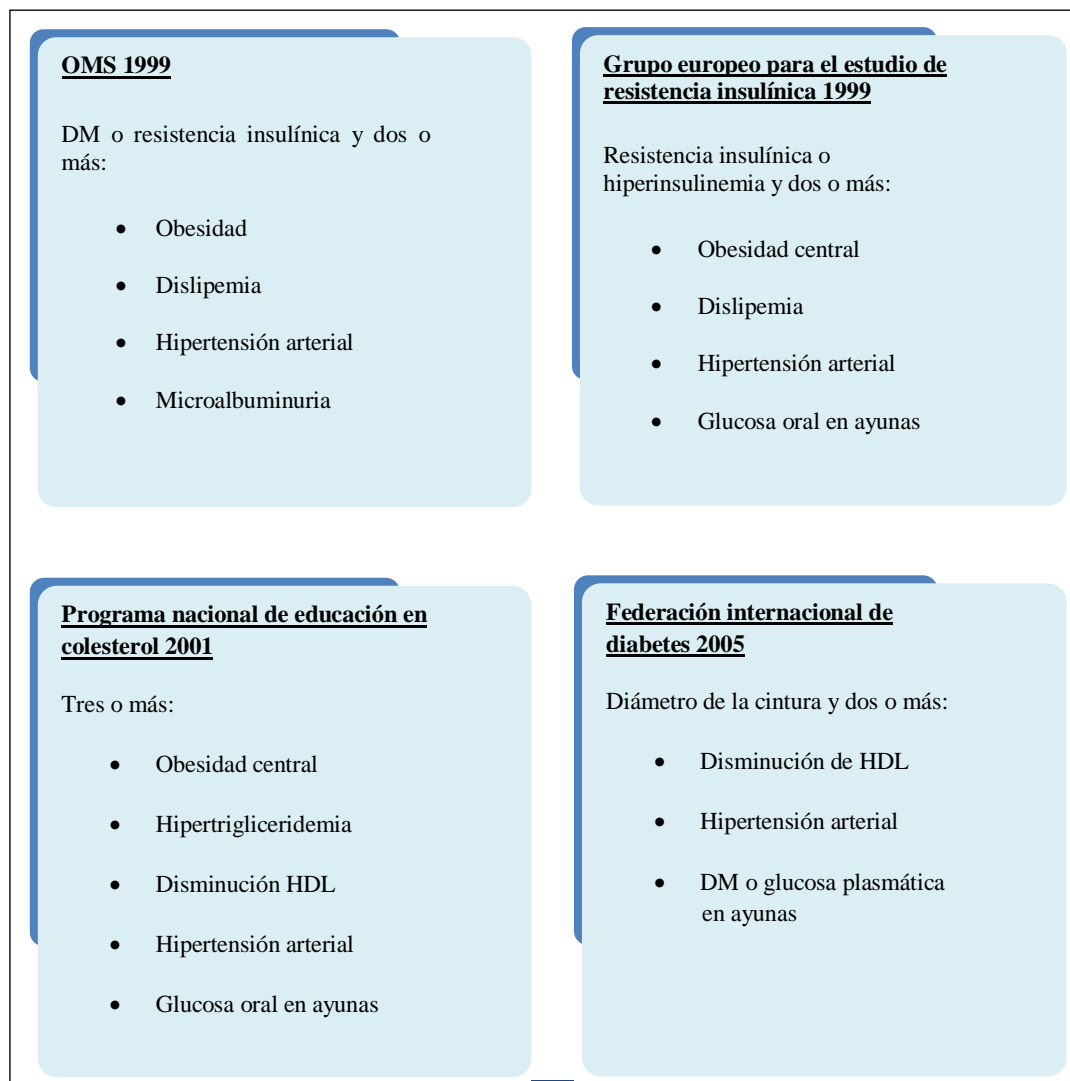


Figura 7. Distintas definiciones del síndrome metabólico. Modificado de Zimmet et al. (91)

El síndrome metabólico se relaciona con los trastornos respiratorios del sueño. Troxel et al. (96) hallaron que algunas alteraciones del sueño, como los ronquidos y el insomnio, se asociaban al desarrollo de varios componentes del síndrome metabólico, fundamentalmente la diabetes, la hipertensión y la obesidad, aunque los datos relacionados con las alteraciones del sueño se recogían mediante cuestionarios auto-

administrados y no se confirmaban de forma objetiva con registros nocturnos. No obstante, la estrecha relación entre la obesidad y el síndrome metabólico complica el análisis de la relación entre el SAHS y dicho síndrome, y hace difícil determinar si el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de síndrome metabólico o simplemente se trata de otra asociación causal del exceso de peso. En una de las aproximaciones más rigurosas, Parish et al. (97) identificaron una relación independiente entre SAHS y síndrome metabólico, con una mayor frecuencia en pacientes con un IAH elevado. Por todo ello, parece claro que el síndrome metabólico se asocia a la gravedad del SAHS, que la obesidad es su principal factor y que predispone tanto a la DM como a la dislipemia. Dada la alta prevalencia del SAHS en pacientes con síndrome metabólico (un 22,8% en varones y un 22,6 % en mujeres americanas) (97), algunos autores (98) han sugerido que el SAHS debería estar incluido en la definición de síndrome metabólico y que entre ellos existe una relación de bidireccionalidad (99).

2.2 Evidencias clínicas y epidemiológicas

Como ya se ha mencionado, distintos mecanismos patogénicos pueden explicar las interacciones entre el SAHS y la DM2. En paralelo, se dispone de otras evidencias que confirman dicha relación, procedentes en su mayoría de artículos con series clínicas o de ámbito epidemiológico, con resultados no siempre concordantes y con diversas limitaciones.

2.2.1. Relación entre apnea del sueño, obesidad y síndrome metabólico

Una de las principales evidencias científicas en las que la mayoría de los autores (92,100) coinciden, y que ya se ha destacado previamente, es la importante asociación entre el SAHS, la obesidad y el síndrome metabólico. A modo de resumen, baste señalar que la prevalencia de SAHS en pacientes obesos es de un 30% y que hasta un 60-90 % de los adultos con SAHS tienen sobrepeso. Además, un aumento de 6 kg/m^2 en el IMC se asocia a un incremento de hasta cuatro veces en el riesgo de desarrollar un SAHS. Kashine et al. (100) son más explícitos y, no sólo confirman esta asociación, sino que demuestran que de los distintos parámetros de obesidad los que más se relacionan con el SAHS son el índice de masa corporal, la circunferencia del cuello y, sobre todo, el perímetro abdominal (grasa visceral abdominal), cuya disminución es el parámetro que mejor se correlaciona con el descenso del IAH.

Por otro lado, es ineludible la relación del síndrome metabólico con la obesidad, la DM y las alteraciones del sueño. Varios trabajos de investigación han intentado dilucidar los mecanismos que explican esta asociación o la posible causa-efecto de los mismos. Entre los estudios observacionales, destaca el de Takama y Kurabayashi (101), en el que a 195 pacientes con afectación cardiovascular se les efectuó una oximetría nocturna con pletismografía inductiva, estimando el IAH a partir del registro de desaturaciones. Comprobaron que aproximadamente un 29% de los pacientes tenían síndrome metabólico y que, de éstos, hasta un 77% cumplían criterios de SAHS moderado-grave ($\text{IAH} \geq 15$). Probablemente estos datos serían más llamativos si se utilizara como criterio de SAHS un $\text{IAH} \geq 5$, aunque la limitación más importante es debida a que el diagnóstico de SAHS no se hizo con PSG ni PR.

También se han llevado a cabo varios estudios caso-control, entre los que destaca el de Coughlin et al. (102), con 61 varones con SAHS (IAH \geq 15/h) frente a un grupo control de 41 sujetos. Permitted detectar una relación independiente entre SAHS y síndrome metabólico (incluyendo presión arterial sistólica, insulina en ayunas, colesterol y triglicéridos). Han sido descritos resultados similares por Gruber et al. (103) con la única diferencia que, en este trabajo, no se apreció una relación entre SAHS y la resistencia a la insulina.

Dentro de los estudios cruzados prospectivos, destaca el de Gasa et al. (104) para contrastar si las alteraciones metabólicas en pacientes obesos mórbidos son mayores cuando tienen un SAHS asociado que si no lo presentan. Para ello consideraron a 159 obesos mórbidos y detectaron que el síndrome metabólico era más prevalente en pacientes con SAHS (70% frente al 36%) y que la detección de SAHS se asociaba a un peor control lipídico y glucémico de forma independiente de la obesidad y la DM. Estos hallazgos se han visto reforzados por otros trabajos que demuestran que una mayor gravedad del SAHS se correlaciona con un peor control del síndrome metabólico, mientras que los pacientes con síndrome metabólico tienen un mayor índice de desaturaciones y una menor saturación basal nocturna (105). De igual modo, Hasan et al. (106) verificaron que los pacientes con SAHS (IAH $>$ 5) tenían un riesgo tres veces superior de síndrome metabólico que los sujetos sin trastornos del sueño.

Otra investigación (107), en este caso poblacional, que incluyó a 400 mujeres de 20 a 70 años obtuvo una frecuencia del síndrome metabólico del 26%, que aumentaba en un 10% cuando el IAH era mayor de 5 en la PSG y hasta en un 57% cuando el IAH superaba al 30. En contraposición a todos estos datos, algunos autores (108) aseguran que el SAHS no se asocia de manera independiente a componente alguno del síndrome

metabólico, incluyendo la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, la dislipemia, puesto que parecen ser dependientes de la obesidad.

Existe un número no desdeñable de trabajos sobre la relación entre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño y el síndrome metabólico (Tabla 1). Mientras que la mayoría identifican dicha asociación, ninguno ha podido determinar de forma contundente si hay algún factor determinante o de confusión que tenga un papel fundamental en esta relación.

Tabla 1. Resumen de los principales estudios clínico-epidemiológicos sobre la relación entre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño y el síndrome metabólico*

Autor y año	Diseño	Conclusiones
Coughlin (102), 2004	Caso-control (61 SAHS/ 41 controles)	Asociación: SdMtb y SAHS SAHS: TA, TG, colesterol y resistencia insulínica
Gruber (103), 2006	Caso-control (38 SAHS/ 41 controles)	Asociación: SdMtb y SAHS No asociación: SAHS y resistencia insulínica
Sharma (108), 2007	Caso-control (40 SAHS/40 no SAHS/40 no obesos)	No asociación entre SdMtb y SAHS Obesidad causa alteración metabólica
Gasa (104), 2011	Cruzado (n= 159 obesos mórbidos)	70% de SAHS tienen SdMtb 36% de no SAHS tienen SdMtb
Ozol (105), 2011	Observacional (n= 125)	Relación bidireccional entre SAHS y SdMtb
Theorell-Haglow (107), 2011	Poblacional mujeres (n= 400)	Los SAHS tienen mayor riesgo de presentar SdMtb
Hasan (106), 2012	Retrospectivo (n= 234)	Mayor riesgo de SdMtb cuanto mayor IAH

*Abreviaturas: SdMtb=síndrome metabólico, TA=tensión arterial, TG=triglicéridos

2.2.2. Alteración del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con trastornos respiratorios del sueño

Diversos protocolos han evaluado, tanto a nivel experimental como poblacional, el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en pacientes con SAHS (Tabla 2). En 1969, Kuhn et al. (109) describieron que la interrupción del sueño originaba un aumento de los niveles de glucosa. Tres décadas más tarde, estos mismos autores (110) comprobaron que sujetos sanos sometidos a restricción de sueño de cuatro horas por noche, durante seis noches consecutivas, desarrollaban intolerancia a la glucosa. Desde estos artículos iniciales y hasta el momento actual, se han generado múltiples publicaciones que proporcionan datos que avalan el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con SAHS. Además, también se ha valorado el efecto de la calidad de sueño sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. En sujetos obesos y ancianos, incluso en ausencia de SAHS, se ha descrito que la menor duración de las ondas lentas del sueño se asocia a un mayor riesgo de desarrollar diabetes (111). Por ello, se ha sugerido que el acortamiento de la duración de estas ondas puede ser otro factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. Para confirmar esta hipótesis, en pacientes no diabéticos, se ha verificado que la supresión de las ondas lentas del sueño mediante estímulos sonoros disminuye la sensibilidad a la insulina, lo que reduce la tolerancia a la glucosa y aumenta el riesgo de desarrollar dicha patología (111).

En estudios poblacionales, el simple hecho de roncar es valorado como un posible factor de riesgo para la aparición de trastornos endocrinológicos. Utilizando una serie poblacional de 2.719 coreanos de edad media, Shin et al. (112) hallaron que los roncadores tenían con más frecuencia resistencia a la insulina que los no roncadores y

un mayor riesgo de desarrollar DM. Sin embargo, este trabajo tiene importantes limitaciones, entre las que destacan que la identificación de los ronquidos se estimó únicamente por un cuestionario y no por medidas objetivas. Con un diseño similar, Joo et al. (113) comprobaron en una muestra poblacional de casi 7.000 sujetos no obesos de edad media, que el ronquido se asociaba a un aumento de la concentración plasmática de la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Tras valorar a 119 pacientes, Onat et al. (114) no identificaron una relación entre el ronquido y la resistencia a la insulina, aunque en su caso tampoco se clasificaron a los pacientes por medidas objetivas, sino mediante la valoración de ciertas características recogidas de la historia.

Aunque los estudios transversales son útiles para identificar relación, la demostración de una asociación requiere diseños longitudinales. Uno de los primeras aportaciones en esta dirección procede del *Nurses Health Study* (115). En este artículo, se siguió durante 10 años a 70.026 enfermeras no diabéticas con una edad comprendida entre los 30-55 años. Cada dos años se les pasaba un cuestionario vía correo electrónico para obtener información sobre estilos de vida, horas de sueño, síntomas y datos objetivos de diabetes. Con respecto a la duración media del sueño (6-8 horas) y una vez ajustado por el índice de masa corporal, hipertensión, consumo de tabaco, actividad física, ingesta de alcohol y existencia de depresión, se comprobó que el riesgo relativo para el desarrollo de diabetes era de 1,57 en las que dormían cinco o menos horas al día y de 1,47 en las que lo hacían nueve o más horas al día.

En 2004, Punjabi et al. (116) publicaron datos del *Sleep Heart Health Study*, en el que se evaluó el SAHS en 2.656 sujetos mediante PSG, considerando como valor de referencia un índice de desaturaciones menor de 5/h. Los resultados logrados también mostraron una asociación independiente entre la resistencia a la insulina (medida con el

índice HOMA: *homeostasis model assessment*) y la gravedad del SAHS. En otro análisis longitudinal sobre 1.387 sujetos de la *Winsconsin Sleep Cohort*, Reichmuth et al. (117), corroboraron la existencia de una asociación independiente entre SAHS y DM, aunque un seguimiento de cuatro años no consiguió identificar una relación entre el SAHS y la incidencia de diabetes de *novo*.

Para evaluar el efecto sobre las fases precoces del metabolismo hidrocarbonado de los distintos factores relacionados con el SAHS, Sulit et al. (118) pautaron una prueba de tolerancia oral de glucosa a 384 pacientes con SAHS y comprobaron que tanto el riesgo de hipertensión como el de intolerancia a la glucosa se relacionaban con el índice de *arousals*. Por el contrario, West et al. (119) no identificaron una relación entre el índice de desaturaciones de 240 diabéticos y el control diabético, determinado por la concentración plasmática de HbA1c. Desde una perspectiva epidemiológica, parece probable que la fragmentación del sueño sea uno de los principales mecanismos por los que el SAHS favorece el desarrollo de diabetes, como se desprende de los resultados proporcionados por el primer *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I) (120). En este protocolo se examinó la repercusión de la duración del sueño sobre el desarrollo de diabetes durante 8-10 años de seguimiento en una muestra poblacional de 9.000 sujetos. Se comprobó que las personas que dormían ≤ 5 h/noche tenían mayor riesgo de desarrollo de DM que las que dormían 7 h/noche.

Algunos autores se han centrado en determinar si estos hallazgos se pueden extrapolar al sexo femenino, ya que muchos de los datos previos fueron obtenidos en muestras compuestas principalmente por varones. En este sentido, Theorell-Haglöw et al. (121) realizaron una PSG y determinaciones de glucemia, sensibilidad a la insulina y sobrecarga oral de glucosa a 374 mujeres de 20 a 70 años. Demostraron que aquellas

con un IAH ≥ 5 tenían mayores niveles séricos de insulina en ayunas que las que tenían un IAH < 5 . Además, la hipoxemia nocturna se relacionaba independientemente con la respuesta tardía de la insulina en suero tras la ingesta de 75 g de glucosa. Estos hallazgos muestran que la asociación entre el SAHS y la diabetes parece resultar independiente del sexo.

Una vez identificada la asociación entre estas dos entidades, en los últimos años se ha profundizado en los mecanismos y aspectos que determinan dicha relación. Así, por ejemplo, se ha apreciado que la excesiva somnolencia diurna se asocia a un deterioro en la sensibilidad a la insulina, la efectividad de la glucosa y la alteración de la capacidad secretora de las células β pancreáticas (93,94). Otros autores (123,124) han sugerido que los pacientes con SAHS sólo mantenían esta asociación si desarrollaban clínica diurna. Así mismo, algunos investigadores (125) destacan la importancia de la oxigenación nocturna. De hecho, aquellos pacientes con SAHS con una saturación media de oxihemoglobina (SpO_2) nocturna $<92\%$ tienen más riesgo de desarrollar DM2, aunque esto no ha sido detectado para otros puntos de corte (por ejemplo, SpO_2 media nocturna $< 90\%$).

En la actualidad, existe una firme evidencia de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en los pacientes con SAHS. Además, es probable que estos trastornos tengan importantes implicaciones en el futuro desarrollo de otras comorbilidades. Así, recientemente, se ha descrito que pacientes con SAHS de edad media y sin comorbilidades conocidas evidencian una disminución de la sensibilidad a la insulina y un incremento de los productos finales de la glicación de azúcares (126), que tienen importantes efectos deletéreos, como el aumento de la coagulación, la activación de vías citotóxicas o la inflamación y daño a nivel de las membranas

celulares. Este hallazgo resulta especialmente importante, dado que precede al desarrollo de morbilidad cardiovascular y sólo se relaciona con la gravedad del SAHS (126).

Tabla 2. Características de los principales estudios que evalúan la presencia de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño*

Autor,año	Diseño	Conclusiones
Ayas (115), 2003	Longitudinal, 10 años seguimiento (n= 70.062 enfermeras)	Asociación: menos horas de sueño y DM
Punjabi (116), 2004	Transversal (n= 2.656)	Asociación: IAH con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina
Reichmuth (117), 2005	Longitudinal, 4 años seguimiento (n= 1.387)	Asociación: DM y SAHS SAHS no produce DM
Sulit (118), 2006	Cohorte del <i>Cleveland Family Study</i> (n= 394)	Asociación: <i>Arousal</i> e intolerancia a la glucosa e hipertensión
West (119), 2006	Población diabética (n = 240)	No asociación: índice de desaturaciones y niveles de HbA1c
Gangwisch (120), 2007	Longitudinal, 8-10 años seguimiento (n= 9.000)	Asociación: menos horas de sueño y riesgo de DM
Theorell- Haglöw (121), 2008	Poblacional, mujeres (n= 374)	Asociación: IAH y niveles séricos de insulina en ayunas
Punjabi (122), 2009	Pacientes no diabéticos (n= 118)	Excesiva somnolencia diurna se asocia con sensibilidad a la insulina y función células pancreáticas
Ronksley (124), 2009	Transversal, serie clínica (n= 2.149)	Asociación: gravedad SAHS con DM , pero sólo en pacientes con excesiva somnolencia diurna
Pallayova (123), 2010	Población de obesos (n= 45)	SAHS asociado a la alteración de la función de las células pancreáticas
Van Dijk (127), 2011	Casos y controles (n= 99 DM1/ n= 99 controles)	Los DM presentan mayores alteraciones del sueño que los casos
Lam (126), 2012	Población masculina sana (n= 115)	Asociación: gravedad del SAHS con productos degradación de azúcares

*Abreviaturas: HbA1c=hemoglobina glucosilada

2.2.3. Prevalencia de los trastornos respiratorios del sueño en pacientes diabéticos

Esta aproximación constituye un enfoque alternativo y complementario al anterior. En la misma, se han tratado de evaluar los trastornos respiratorios del sueño en pacientes con diabetes o alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (127). Desde un punto de vista teórico, la cada vez mayor difusión de las dietas de comida rápida y el progresivo sedentarismo de la población en los países desarrollados favorecen un incremento casi epidémico de la obesidad, que constituye un factor de riesgo tanto para el desarrollo de DM como de SAHS. Sin embargo, existen algunas dificultades para la interpretación de las investigaciones que han llevado a cabo esta aproximación, dado que con frecuencia utilizan distintos criterios diagnósticos, tanto para la DM como para el SAHS. Con respecto a estos últimos, el diagnóstico de SAHS se efectuó en muchos de ellos mediante cuestionarios de calidad de sueño, por lo no proporcionan datos objetivos de las alteraciones respiratorias durante el sueño.

A modo de ejemplo, Lou et al. (128) seleccionaron a casi 17.000 voluntarios chinos de 18 a 75 años, en los que valoraron la existencia de DM mediante una determinación de glucemia en ayunas y de SAHS a través de un cuestionario de calidad de sueño. Comprobaron que en los sujetos diagnosticados de DM, existía una peor calidad de sueño así como una menor duración del mismo (< 6 horas/noche). Del mismo modo, también se ha identificado una asociación entre el desarrollo de DM y otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, con la presencia de alteraciones del sueño, especialmente en sujetos menores de 45 años de edad y en mujeres (129).

Con el mismo enfoque, recientemente se ha examinado la incidencia de alteraciones del sueño en una población de diabéticos norteamericanos durante un

periodo de tres años (130). En casi 10.000 enfermos con diabetes, se analizaron mediante cuestionarios aspectos como horas de sueño, nicturia, movimientos de piernas, condiciones de salud y hábitos tóxicos. Resultó muy llamativo que hasta el 93% de los pacientes refería al menos un problema de los examinados, siendo el más frecuente los movimientos de piernas, seguido por el sueño no reparador y la privación de sueño (130). De este modo, se demuestra con contundencia que la DM se asocia independientemente con un mayor riesgo de desencadenar problemas durante el sueño.

De forma todavía más específica, Shim et al. (131) calcularon el riesgo de desarrollar SAHS en 784 pacientes diabéticos tipo 2 mediante dos cuestionarios autoadministrados. En concordancia con los trabajos anteriores, verificaron que los pacientes con DM2 tenían mayor riesgo de desarrollar SAHS que en la población general, especialmente los varones (24% frente a un 9% en mujeres) y los sujetos de mayor edad.

En un intento de mejorar la precisión diagnóstica de SAHS alcanzada con los cuestionarios, otros investigadores (119) utilizaron la oximetría nocturna, estableciendo el diagnóstico de SAHS a partir del índice de desaturaciones. De este modo, tras evaluar el riesgo de SAHS en 938 varones con DM2 mediante el cuestionario de Berlín y la oximetría nocturna, apreciaron que un 56% de los enfermos con DM2 evaluados tenía un SAHS según el cuestionario, mientras que un 22% cumplía también criterios oximétricos de SAHS. En cualquier caso, se trata de cifras de prevalencia muy superiores a las identificadas habitualmente en la población general.

Lamentablemente, todavía son escasos los estudios que han usado métodos universalmente aceptados para el diagnóstico de SAHS, como la PR o la PSG. En el *Sleep Heart Health Study* (32), se evaluó mediante PSG el SAHS en pacientes con

DM2. Ello permitió comprobar que la prevalencia de SAHS en este grupo de enfermos alcanzaba el 58%. Otros dos artículos (132,133), también basados en datos objetivos de alteraciones del sueño, coinciden en la identificación de unas altas tasas de prevalencia de SAHS en pacientes con DM2: 63% (132) y 86% (133), aunque este último limitaba la selección a diabéticos con obesidad.

También se han intentado dilucidar si esta prevalencia ocurre de la misma forma en función del sexo y de la raza. En este sentido, el *Swan Sleep Study* (134) llevó a cabo un examen transversal en 368 mujeres de mediana edad y de distintas razas (caucásica, china y afroamericana) para determinar la posible asociación del SAHS con el síndrome metabólico. Se comprobó que el 56,7% de las participantes con un SAHS moderado tenían síndrome metabólico frente al 23% de las que tenían un IAH < 15, por lo que los autores (134) concluyen que en un grupo tan dispar de mujeres también se identifica la asociación entre DM, dentro del conjunto del síndrome metabólico, y el SAHS.

2.2.4. Incidencia de diabetes en pacientes con trastornos respiratorios del sueño

En esta dirección, el *Buselton Health Study* (135) incluyó a 295 pacientes sin DM, a los que se practicó una PR con el criterio de desaturación del 3% para definir las hipopneas. Después de cuatro años de seguimiento, hasta el 20% de los pacientes con SAHS moderado-grave había sido diagnosticado de DM2, por lo que los trastornos de sueño se constituían en un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes. Botros et al. (136), también comprobaron que los pacientes diagnosticados de SAHS grave tenían un riesgo elevado de desarrollar diabetes en los tres años siguientes.

Aunque la información sobre este aspecto todavía es limitada, existe alguna controversia sobre el efecto del sexo. Después de un periodo de seguimiento de 16 años de un grupo de 168 pacientes de edad media diagnosticados de SAHS, sólo se apreció una mayor incidencia de diabetes en las mujeres (137) y de forma proporcional a la gravedad del SAHS. Además, mientras que en los hombres la incidencia de DM mantenía una relación directamente proporcional con el IMC, en las mujeres lo hacía con la edad.

La relación entre la gravedad del SAHS y el desarrollo de DM2 fue mostrada con mayor consistencia por Samson et al. (138). Estos autores calcularon la prevalencia de SAHS en 596 enfermos diagnosticados de SAHS mediante PSG y comprobaron que la DM2 afectaba al 98% de los pacientes con SAHS grave, al 44% de los moderados y al 69% de los leves, frente al 33% de los pacientes sin trastornos respiratorios del sueño (138).

El conjunto de la información referida hasta ahora demuestra con relativa solidez la existencia de una asociación entre SAHS y DM2, pero todavía tiene limitaciones en la faceta de la causalidad. Todavía es difícil confirmar si la diabetes puede producir directamente un SAHS o viceversa o si la asociación está originada por la coexistencia de vías patogénicas comunes. También es necesario evaluar el impacto pronóstico del SAHS en la evolución de la DM2 y los resultados alcanzados tras la supresión de las apneas-hipopneas mediante tratamiento con CPAP.

2.3. Implicaciones pronósticas del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en la diabetes tipo 2

No se conoce con exactitud si el hecho de tener un SAHS empeora el pronóstico de la DM o si la DM descontrolada puede tener un impacto negativo en el control del SAHS.

Recientemente, se comprobó en 60 pacientes con DM2 y SAHS diagnosticado por PSG, que la concentración plasmática de HbA1c, como medida de control de la diabetes, aumentaba en función de la gravedad del SAHS (139). Por tanto, parece asumible que los trastornos respiratorios del sueño afectan negativamente al control de la diabetes y, por tanto, pueden afectar al control de problemas secundarios a la misma y empeorar el pronóstico de estos enfermos.

A su vez, algunos estudios (140-143) han evaluado si el hecho de presentar un SAHS puede empeorar ciertas comorbilidades típicas de los pacientes diabéticos como la retinopatía, nefropatía y la neuropatía.

West et al. (140) clasificaron a un grupo de 180 hombres diabéticos en función de la presencia o no de SAHS para comprobar si el riesgo de retinopatía resultaba mayor en los diabéticos con SAHS que en los diabéticos sin apneas-hipopneas. Los dos grupos eran homogéneos en función de la duración y control de la diabetes, tratamiento habitual, historia de tabaquismo e hipertensión arterial, aunque los diabéticos con SAHS eran más obesos. El análisis demostró que el SAHS era el único factor independiente para el desarrollo de maculopatía, mientras que tanto el SAHS como la HbA1c eran predictores de retinopatía. Por tanto, el SAHS en los pacientes con diabetes parece aumentar el riesgo de complicaciones y, por ende, empeora su pronóstico.

Otra de las complicaciones más importantes de la diabetes es la nefropatía, que también condiciona el pronóstico de la enfermedad. Existen datos contradictorios sobre la implicación del SAHS en su génesis. No se identificó una relación entre la existencia de un SAHS y la microalbuminuria en 52 pacientes diabéticos (141). Sin embargo, otros autores (142) si han hallado que la presencia de un SAHS se relaciona con un mayor riesgo de hemodiálisis, obesidad, diabetes e hipertensión arterial en un grupo de 227 pacientes con insuficiencia renal secundaria a la diabetes. No obstante, en este último estudio, la existencia de un SAHS fue valorada mediante cuestionarios, sin disponer de registros nocturnos.

Por último, Raman et al. (143) analizaron el riesgo de neuropatía en 1.414 diabéticos tipo 2 a los que se les evaluó mediante la escala de somnolencia de Epworth. Comprobaron que la excesiva somnolencia diurna era más prevalente en la población diabética frente a la no diabética (14,8 vs. 6,6%), especialmente en mujeres (15,7% vs 5,6%) y que el subgrupo de mujeres diabéticas con alteración en el patrón de sueño tiene un mayor riesgo de neuropatía. Sin embargo, otro estudio previo (100) que evaluó a 40 diabéticos mediante una PR, no identificó una asociación entre el IAH y la presencia de neuropatía diabética.

2.4. Efecto del tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño sobre el control de la diabetes tipo 2

Como ya se ha comentado previamente, una de las áreas más conflictivas en los pacientes con SAHS es la región retropalatina, seguida de la oro e hipofaringe. Estas localizaciones son las más propensas a sufrir el colapso de la vía aérea durante el sueño. Por ello, el tratamiento de primera línea en estos pacientes es la CPAP, cuya acción se explica fácilmente por un efecto mecánico a este nivel (Figura 8). Mediante la aplicación a través de una *interface* de aire ambiente a una presión fija, previamente determinada, se consigue mantener abiertas las zonas de la vía aérea superior con tendencia al colapso.

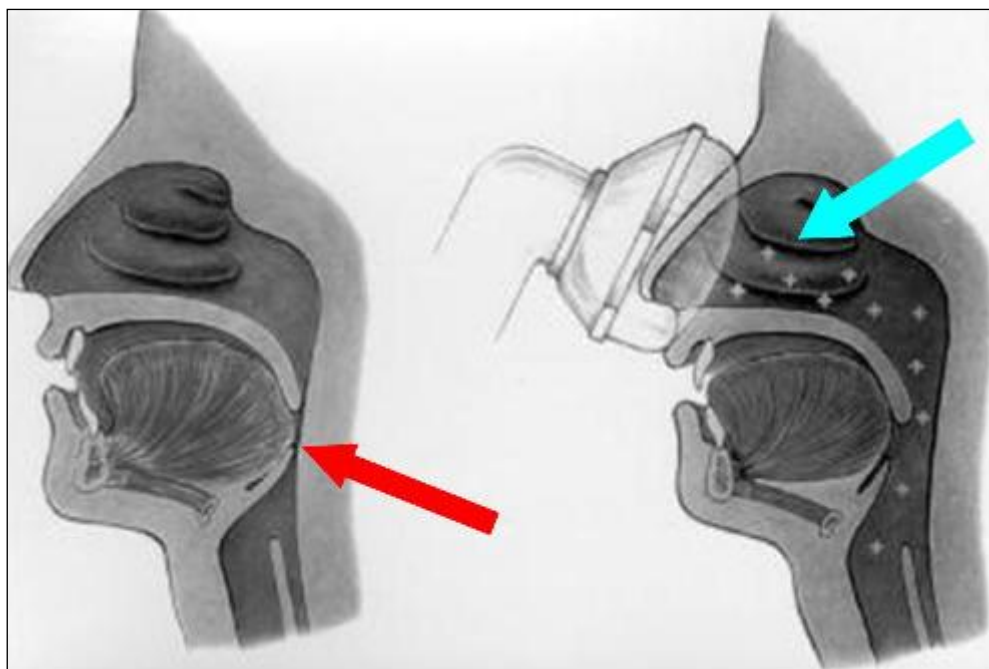


Figura 8. Efecto de la presión positiva continua sobre la vía aérea superior

Cada vez se dispone de más tipos de *interfaces* (mascarillas nasales u oronasales y olivas nasales), que permiten seleccionar las que resulten más cómodas para el paciente, con objeto de mejorar su adaptación al tratamiento.

A la hora de examinar la eficacia de la CPAP es interesante considerar si su efecto se limita al nivel respiratorio o también puede mejorar las comorbilidades asociadas al SAHS. En relación con este último aspecto, la información sobre la utilidad de la CPAP para mejorar el control metabólico de pacientes con diabetes es todavía muy limitada. La mayoría de las evidencias disponibles se basan en trabajos no controlados (Tabla 3), por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela. Harsch et al. (144) investigaron el efecto de la CPAP sobre el control diabético en nueve pacientes con DM2 diagnosticados de SAHS, mediante la determinación de leptina, HbA1c y la sensibilidad a la insulina. Después de tres meses de tratamiento correcto con CPAP con una media de uso de 5,8 horas nocturnas, se demostró una mejoría en la concentración de HbA1c y en la sensibilidad a la insulina. Los mismos autores (145) plantearon otro tipo de estudio en 40 pacientes sin DM pero con SAHS y midieron el efecto de la CPAP sobre la sensibilidad a la insulina. En este caso, también encontraron una mejoría de la sensibilidad a los dos días de iniciado el tratamiento, que se mantenía a los tres meses de tratamiento correcto con CPAP. Sin embargo, este efecto era dependiente del IMC, de tal modo que sólo resultaba significativo en los enfermos con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, reflejando la posible influencia de otros factores externos como cambios en el estilo de vida o en la distribución de la grasa visceral.

En un reducido número de pacientes (16 enfermos con SAHS, 13 obesos controles y 15 controles no obesos), Vgontzas et al. (146) no observaron efecto alguno de tres

meses de tratamiento con CPAP sobre los niveles de glucosa ni los de insulina en ayunas.

En el mismo año, otros dos trabajos llegaron a datos contradictorios. Uno de ellos tenía en cuenta el efecto de la presión positiva continua sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con SAHS grave (IAH > 30) y síndrome metabólico (147). Para ello, se consideraron a 32 pacientes con SAHS que recibieron tratamiento con CPAP a presión óptima y después de ocho semanas fueron divididos en un subgrupo de cumplidores y otro de no cumplidores, con 16 pacientes en cada uno. En relación con los pacientes no cumplidores, los que usaban la CPAP durante al menos cuatro horas por noche experimentaron una mejoría de los biomarcadores de inflamación sistémica (TNF- α), de la presión arterial y de las concentraciones plasmáticas de colesterol y apolipoproteínas, así como una disminución del estrés oxidativo y de la resistencia insulínica (Figura 9).

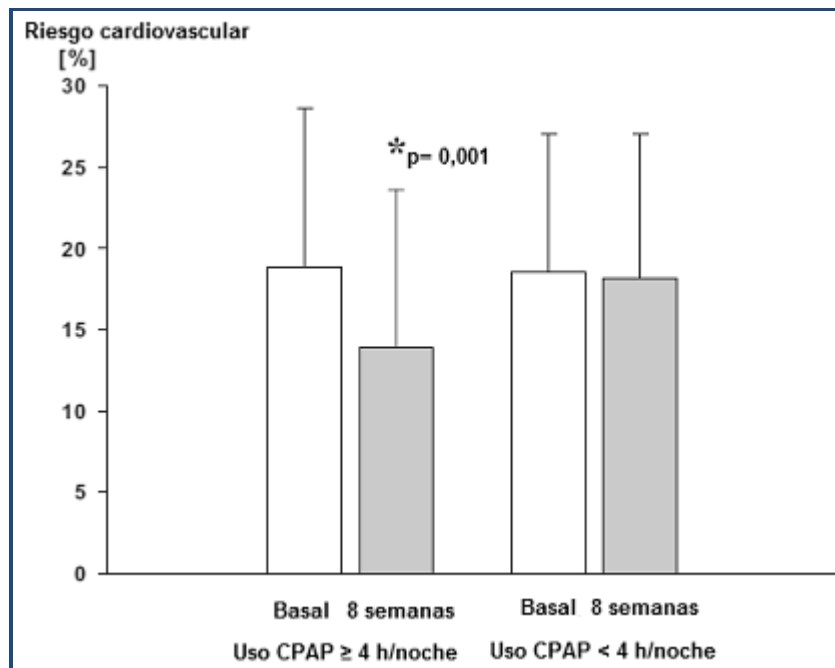


Figura 9. Riesgo cardiovascular tras tratamiento con presión positiva continua sobre la vía aérea superior en dos grupos de pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y síndrome metabólico según cumplimiento del tratamiento. Modificado de Dorkova et al. (147)

Sin embargo, en el otra investigación que analizó el efecto de la CPAP en 22 pacientes con DM2, la supresión de las apneas-hipopneas sólo mejoró la glucemia durante la noche y no tuvo impacto sobre la HbA1c (148).

Se ha considerado que un potencial efecto beneficioso de la CPAP en estos pacientes podría ir más allá del mero control glucémico y afectar a otros ámbitos, como la composición corporal o el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) (149). El IGF-1 es una hormona con una estructura molecular similar a la insulina y con efectos anabolizantes en los adultos, que habitualmente presenta niveles plasmáticos reducidos en los pacientes con SAHS (150). Recientemente, se ha descrito una asociación positiva entre el uso de CPAP y el aumento de esta hormona en el sexo masculino, pero no en ancianos ni mujeres (149). En este mismo estudio, también se detectó una mejoría de la masa magra en los pacientes que mantenían un buen cumplimiento de la CPAP.

De igual forma, en los últimos años, García et al. (151) consideraron el efecto de la CPAP sobre el control metabólico en pacientes obesos con SAHS. Después de tratar durante seis meses a 20 enfermos, no registraron una mejoría en la presión sanguínea ni en la resistencia insulínica. Al contrario, detectaron un aumento de la resistencia a la insulina relacionada con la ganancia de peso que sufrieron algunos pacientes durante el estudio. Con respecto a las hormonas implicadas en el control del apetito, se comprobó una disminución de los niveles sanguíneos de grelina pero sin cambios en las concentraciones post-pandriales.

Sovova et al. (152) proporcionan una descripción de los efectos a corto y largo plazo de la CPAP en 81 pacientes de edad media con SAHS. Siguió el efecto del tratamiento sobre la presión arterial y los niveles de la proteína de unión de ácidos grasos (*Adipocyte fatty-acid blending protein: A-FABP*), que se encuentra

principalmente en los adipocitos y en los macrófagos y tiene por función facilitar la transferencia de los ácidos grasos entre membranas extra e intracelulares. El bloqueo o la disminución de su efecto pueden resultar positivos para controlar factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes y la hipertensión. Estos autores (152) comprobaron que la CPAP disminuía la presión arterial diastólica y los niveles de A-FABP, tanto al mes como al año de tratamiento. Por el contrario, los descensos en la presión arterial sistólica, la circunferencia de la cintura y del cuello y el porcentaje de grasa corporal sólo resultaban significativos en el primer mes de tratamiento, pero no se mantenían al año.

Tabla 3. Estudios no controlados que valoran el efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre el control del metabolismo hidrocarbonado

Autor/año	Diseño	Conclusiones
Harsch (144), 2004	Diabéticos con SAHS (n= 9)	Tras 3 meses de CPAP mejora la sensibilidad insulínica y no mejora el control (HbA1c)
Harsch (145), 2004	No diabéticos con SAHS (n= 40)	Tras 2 días de CPAP mejor control glucémico en no obesos En 3 meses mejor control en obesos
Vgontzas (146), 2008	16 SAHS/13 obesos/15 no obesos (n=44)	No efecto de la CPAP tras 3 meses
Dorkova (147), 2008	Diabéticos (n= 32) 16 con CPAP \geq 4h/noche 16 con CPAP < 4 h/noche	Buen cumplidores de CPAP tienen mejoría del perfil metabólico
Dawson (148), 2008	Diabéticos (n=20)	La CPAP mejora la glucemia durante la noche pero no sobre HbA1c
Münzer (149), 2010	Pacientes con SAHS (n=78)	Tras CPAP aumento IGF-1 en hombres y mejoría de la masa grasa
García (151), 2011	Obesos mórbidos con SAHS grave (n=20)	La CPAP no mejora el control metabólico tras 6 meses de tratamiento
Sovova (152), 2012	SAHS (n=81)	La CPAP a corto y largo plazo mejora los niveles de A-FABP

*Abreviaturas: A-FABP = proteína de unión de ácidos grasos

Los protocolos controlados sobre el efecto de la CPAP en el control glucémico son más escasos (Tabla 4). La mayoría distribuyen de forma aleatoria a los pacientes en dos ramas, una de tratamiento convencional con CPAP y otra de medidas higiénico-dietéticas o de tratamiento con *sham*-CPAP (s-CPAP). La s-CPAP visualmente no se diferencia del tratamiento correcto del SAHS pero su función no es la misma. Se trata de un tratamiento placebo con una presión mínima que no ejerce el efecto necesario para la apertura de la vía respiratoria durante los episodios de apneas-hipopneas (153). No obstante, existen algunas controversias relacionadas con el uso de la s-CPAP. No se descarta que pudiera tener un efecto subclínico, suele dificultar la garantía del carácter ciego del estudio a partir del primer mes de utilización e, incluso, se ha sugerido que podría tener un efecto nocebo (154).

Tabla 4. Estudios controlados que valoran el efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre el control del metabolismo hidrogenado

Autor/año	Diseño	Conclusiones
West (155), 2007	n= 42. Paralelo (21 CPAP / 21 s-CPAP)	La CPAP no mejora el control metabólico de la glucosa
Coughlin (156), 2007	n= 34. Cruzado (17 CPAP; s-CPAP/ 17 s-CPAP; CPAP)	La CPAP no mejora la resistencia insulínica ni los niveles de glucosa en ayunas
Lam (157), 2010	n= 61. Paralelo (30 s-CPAP/ 31 CPAP)	La CPAP mejora la sensibilidad insulínica y se mantiene en el tiempo sólo en obesos
Sharma (158), 2011	n = 90. Cruzado (45 CPAP; s-CPAP/ 45 s-CPAP; CPAP)	La CPAP mejora la HbA1c, pero no mejora la glucemia en ayunas
Hoyos (159), 2012	n= 65. Paralelo (34 CPAP/ 31 s-CPAP)	La CPAP no mejora la sensibilidad insulínica
Sivam (160), 2012	n= 27. Cruzado (CPAP; s-CPAP/ s-CPAP; CPAP)	La CPAP no tiene efecto sobre el metabolismo hidrogenado
Weinstock (161), 2012	n= 50. Cruzado (25 CPAP; s-CPAP/ 25 s-CPAP; CPAP)	La CPAP mejora la sensibilidad insulínica sólo en SAHS grave

El primer diseño controlado fue el llevado a cabo por el grupo de Oxford en 2007 (155). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y controlado de 42 pacientes diabéticos tipo 2 con SAHS. Todos ellos eran varones y tenían una edad comprendida entre los 55 y los 58 años de edad. Fueron aleatorizados de tal forma que a 21 se les prescribió CPAP durante tres meses mientras que los otros 21 recibieron s-CPAP. Completaron el protocolo 19 de los tratados con CPAP terapéutica y los 21 de la no terapéutica. En situación basal, ambos grupos eran homogéneos en síntomas, características antropométricas, niveles de HbA1c e índices de sensibilidad a la insulina. Después de tres meses de tratamiento, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las medidas de la resistencia insulínica ni en el control diabético entre las dos ramas de tratamiento, por lo que los autores (155) concluyeron que el tratamiento del SAHS con CPAP no origina una mejoría en el control del metabolismo de la glucosa ni en la resistencia a la insulina de los pacientes con DM2.

En el mismo año, Coughlin et al. (156) comunicaron unos resultados similares. Aleatorizaron a 35 hombres obesos y no diabéticos con SAHS a sendas ramas de tratamiento correcto con CPAP (18 pacientes) y con s-CPAP (17 pacientes) durante seis semanas. Pese a detectar un efecto de la CPAP sobre la somnolencia diurna y la presión arterial, no hallaron modificaciones del índice de resistencia a la insulina ni de las concentraciones de glucosa y colesterol en ayunas.

Siguiendo el mismo esquema de diseño controlado con dos ramas paralelas, Lam et al. (157) aleatorizaron a 60 varones chinos de 16 a 65 años de edad con un SAHS moderado-grave ($IAH \geq 15$) a recibir CPAP o s-CPAP. A la semana de tratamiento, se identificó que la CPAP inducía una mejoría de la sensibilidad a la insulina y disminuyó las presiones arteriales (Figura 10). Sin embargo, resulta llamativo que los pacientes con

un IMC ≥ 25 Kg/m² que fueron tratados con s-CPAP también experimentaron mejorías en la sensibilidad insulínica y en las presiones arteriales (157). Después de 12 semanas de tratamiento, en el grupo de CPAP terapéutica, no se encontraron diferencias en la sensibilidad a la insulina, pero sí se mantenía la reducción de la presión arterial, perfil lipídico y catecolaminas en orina. En un análisis de subgrupos posterior, se objetivó mejoría de la sensibilidad a la insulina sólo en los pacientes obesos. Por tanto, los autores concluyeron que el IMC es el único factor independiente que predice los cambios en la sensibilidad a la insulina tras 12 semanas de tratamiento.

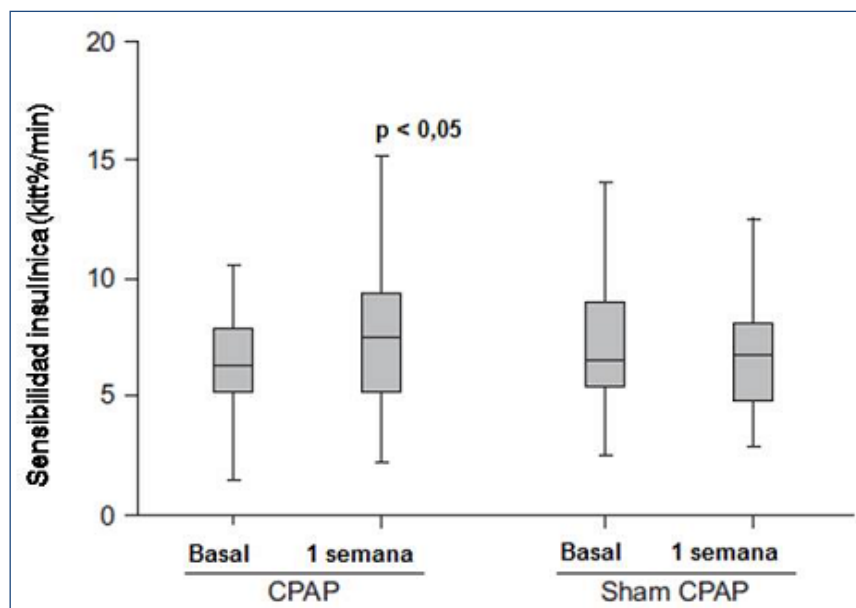


Figura 10. Cambios en la sensibilidad insulínica inducido por la presión positiva continua y el placebo del tratamiento con presión positiva continua en varones con síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Modificado de Lam et al. (157)

Sharma et al. (158) diseñaron un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado, en el que seleccionaron a pacientes con DM sin daño orgánico y SAHS moderado- grave con somnolencia diurna. Cuarenta y seis pacientes fueron tratados con

CPAP durante tres meses y otros 44 con s-CPAP el mismo tiempo, posteriormente se cruzarían las ramas quedando finalmente 43 pacientes en cada una de ellas. Con respecto a la s-CPAP, el uso de CPAP disminuyó la incidencia de síndrome metabólico y mejoró el perfil lipídico, la HbA1c, las presiones arteriales sistólica y diastólica, el IMC y la grasa subcutánea y visceral. Sin embargo, no se objetivaron diferencias significativas en la sensibilidad a la insulina ni en la glucemia en ayunas (158).

En 2011, se publicó un meta-análisis (162) que seleccionó cinco estudios controlados publicados hasta la fecha. Los autores concluyeron que no se ha demostrado que el tratamiento con CPAP afecte positivamente a los marcadores clínicos del metabolismo de la glucosa ni a la resistencia a la insulina. También destaca que el máximo periodo de seguimiento fue de 12 semanas, lo que probablemente resulte escaso para obtener conclusiones definitivas.

Posteriormente a este meta-análisis, se han publicado algunos artículos con los mismos objetivos y llevados a cabo también de manera controlada y aleatorizada. Uno de ellos evaluó el efecto de 12 semanas de CPAP/s-CPAP en 65 pacientes con SAHS moderado-grave (159). Con un menor tiempo de uso de la CPAP (3,6 horas/día), no se evidenció mejoría en la grasa visceral con respecto al uso del placebo ni en la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, después de 24 semanas de tratamiento, los autores (159) registraron una mejoría en la sensibilidad a la insulina, sin cambios en el resto de parámetros.

Al igual que en el estudio previamente mencionado, Sivam et al. (160) tampoco encontraron diferencias en la glucemia en ayunas ni en la distribución y cantidad grasa subcutánea y visceral objetivada por resonancia magnética, tras evaluar a 27 pacientes con SAHS moderado-grave durante ocho semanas de tratamiento con CPAP/s-CPAP.

Por último, Weinstock et al. (161) incluyeron a 50 pacientes con SAHS moderado-grave y glucemia basal alterada en un protocolo cruzado, doble ciego y aleatorizado. A los dos meses de tratamiento con CPAP, se objetivó una mejoría de la sensibilidad a la insulina y de sus niveles plasmáticos a las dos horas de la ingesta sólo en los enfermos con un IAH ≥ 30 . Por ello, los autores (161) concluyen que es poco probable que el tratamiento con CPAP mejore el metabolismo de la glucosa en pacientes SAHS con poca somnolencia, aunque se demuestran importantes mejoras en la resistencia a la insulina de obesos con SAHS grave.

En definitiva, los distintos trabajos disponibles hasta la actualidad acerca del efecto de la CPAP sobre el control glucémico muestran importantes limitaciones relacionadas con el uso de diferentes criterios diagnósticos y con su diseño, ya que muchos de ellos no son aleatorizados ni controlados. Con todas estas dificultades es muy complicado obtener conclusiones definitivas, pero lo más aceptado es que todavía no se ha demostrado de forma eficiente que el tratamiento con CPAP mejore el control de la glucosa en estos pacientes. No obstante, algunos resultados van a favor de que esto sí puede suceder en pacientes con determinadas características, como la obesidad, un mal control metabólico basal o una interacción más prolongada.

Por ello, consideramos necesaria una investigación que considere el efecto de la CPAP en pacientes con SAHS y DM2 mal controlada, con un adecuado tamaño muestral y un seguimiento a más largo plazo.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

1.1. Hipótesis conceptual

En los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) mal controlada y síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), el tratamiento con presión positiva continua sobre la vía aérea superior (CPAP) puede contribuir a su mejor control bioquímico.

1.2. Hipótesis operativa

La adición de CPAP al tratamiento farmacológico convencional de pacientes con DM2 mal controlados y SAHS durante seis meses, mejora la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y su resistencia a la insulina.

1.3. Hipótesis estadística

Hipótesis nula. La disminución de la concentración plasmática de HbA1c no es mayor en los pacientes con DM2 y SAHS tratados con CPAP y tratamiento farmacológico convencional frente a los que sólo recibieron tratamiento farmacológico durante seis meses.

Hipótesis alternativa. La disminución de la concentración plasmática de HbA1c es mayor en los pacientes con DM2 y SAHS tratados con CPAP y tratamiento farmacológico convencional frente a los que sólo recibieron tratamiento farmacológico durante seis meses.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Comprobar si seis meses de tratamiento con presión positiva continua sobre la vía aérea superior asociada al tratamiento farmacológico convencional, contribuyen al mejor control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

2.2. Objetivos secundarios

1. Determinar el efecto adicional a medio plazo de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre la resistencia a la insulina de enfermos con diabetes tipo 2 mal controlada y síndrome de apneas-hipopneas del sueño.
2. Analizar la repercusión del tratamiento suplementario con presión positiva continua en la vía aérea superior sobre el perfil lipídico en pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome de apneas-hipopneas del sueño.
3. Evaluar el efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre biomarcadores inflamatorios, estrés oxidativo basal y hormonas reguladoras del apetito en enfermos con diabetes tipo 2 y síndrome de apneas-hipopneas del sueño.
4. Establecer el impacto del tratamiento suplementario con la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome de apneas-hipopneas del sueño.
5. Relacionar los cambios inducidos por la presión positiva continua en la vía aérea superior en la concentración de hemoglobina glucosilada y el índice

HOMA de cuantificación de resistencia insulínica con las modificaciones producidas en la reacción inflamatoria, hormonas reguladoras del apetito y estrés oxidativo.

6. Estimar la influencia de la distribución de la masa corporal y de la actividad física cotidiana de los enfermos con diabetes tipo 2 y síndrome de apneas-hipopneas del sueño sobre la respuesta metabólica al tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior.
7. Identificar el subgrupo de pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada y síndrome de apneas-hipopneas del sueño en los que seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior logran una reducción más acusada de la hemoglobina glucosilada.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. SUJETOS DE ESTUDIO

El reclutamiento de pacientes para participar en el estudio se llevó a cabo de modo consecutivo desde el 1 de octubre de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2013, en los Hospitales Universitarios La Paz, de Madrid, y Son Espasses, de Palma de Mallorca. La selección de los sujetos se efectuó mediante los siguientes criterios:

1.1. Criterios de inclusión

- Sujetos con edades comprendidas entre los 18 y los 80 años.
- Diagnóstico de diabetes tipo 2 establecido hace un mínimo de seis meses.
- Tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina estable en el último mes.
- Niveles séricos de hemoglobina glucosilada en las últimas dos visitas clínicas sucesivas iguales o superiores al 6,5 % (intervalo mínimo: 2 meses).
- Sobrepeso u obesidad, definidos por un índice de masa corporal ≥ 25 kg/m².

1.2. Criterios de exclusión

- Conductores profesionales, profesiones de riesgo o insuficiencia respiratoria asociada.
- Somnolencia excesiva diurna muy elevada (escala de Epworth > 18).
- Obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²).
- Tratamiento previo con presión positiva continua sobre la vía aérea superior.

1.3. Criterios de retirada del estudio

- Intolerancia al tratamiento con presión positiva continua sobre la vía aérea superior.

- Hospitalización con supresión del tratamiento con presión positiva continua sobre la vía aérea superior durante más de siete días.
- Introducción de cualquier modificación en el tratamiento farmacológico de la diabetes durante el periodo del estudio.
- Desarrollo de un síndrome coronario agudo o de una crisis hipertensiva.
- Retirada del consentimiento informado.
- No acudir a las visitas programadas.

2. PROTOCOLO

2.1. Diseño

Se ha planteado un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, no ciego y controlado con tratamiento convencional.

Los pacientes diabéticos tipo 2 con un IAH $\geq 5 \text{ h}^{-1}$ se asignaron, mediante una tabla de aleatorización 1:1, a una rama de tratamiento dietético y farmacológico convencional de su DM2 o a otra rama con el mismo tratamiento (dietético y farmacológico) y CPAP nasal, durante un periodo de seis meses. Tanto las recomendaciones dietéticas como el tratamiento farmacológico fueron establecidos por su endocrinólogo con carácter previo a la inclusión en el protocolo y no se modificaron durante el mismo. La presión de CPAP se tituló de forma automática mediante un dispositivo *AutoSet T* (ResMed, Sídney, Nueva Gales del Sur, Australia) (163).

La estimación del tamaño muestral se determinó a partir de un nivel medio de HbA1c de $9,2 \pm 2,0 \%$ descrito en pacientes con DM2 mal controlada y SAHS (164) y considerando relevante al menos un descenso de un 1,6 puntos (155). A partir de estas premisas se ha calculado que serían necesarios 24 sujetos por grupo para detectar dicho cambio mediante contraste bilateral, con un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,20. Estimando una tasa de abandonos del 15% se tendrán que aleatorizar 56 enfermos para adjudicar 28 a cada rama del estudio. Debido a que un 77% de los pacientes con DM2 puede tener un IAH $\geq 5 \text{ h}^{-1}$ (165), se ha calculado que será necesario incluir en el ensayo un total de 73 enfermos.

2.2. Procedimientos

A los pacientes seleccionados para participar en el estudio, tras firmar su consentimiento informado, se les hizo una PR domiciliaria, que se consideró apta con al menos una duración mínima de cuatro horas legibles. Después de la aleatorización, los pacientes fueron evaluados cada tres meses hasta completar las tres visitas programadas [a las 12 semanas (± 6 días) y a las 24 semanas (± 6 días) de la asignación al grupo de tratamiento correspondiente]. En la visita inicial, se practicaron los siguientes procedimientos o determinaciones:

- Registro de las características antropométricas.
- Recogida de datos clínicos generales (antecedentes personales, consumo de tabaco, año de diagnóstico de la diabetes, tratamiento habitual).
- Titulación de CPAP (únicamente, en los pacientes asignados a la rama de tratamiento con CPAP).
- Determinación parámetros bioquímicos y biomarcadores.
- Monitorización ambulatoria de presión arterial durante 24 horas.
- Cuestionarios de calidad de vida y actividad física.

En las dos visitas sucesivas, se establecieron las mismas determinaciones, salvo la auto-CPAP. Así mismo, en estas visitas se evaluaba la sintomatología, adaptación a la CPAP y horas de uso de la misma mediante registro del contador del equipo. Aquellos pacientes con mala tolerancia inicial a la CPAP disponían de la posibilidad de contactar directamente con el equipo de investigación para determinar causas de mala adaptación y solucionarlas.

2.3. Intervenciones

Los pacientes aleatorizados fueron asignados, mediante una tabla 1:1, a las siguientes ramas de tratamiento:

- *Medidas higiénico-dietéticas y tratamiento farmacológico.* Se mantuvo la prescripción del tratamiento antidiabético oral o insulínico establecido por su endocrinólogo antes de la PR. Además, se reforzaron las recomendaciones sobre dieta, ejercicio físico diario y hábitos de sueño previas a la inclusión en el estudio.
- *Medidas higiénico-dietéticas, tratamiento farmacológico y CPAP terapéutica.* Además de las mismas pautas que en la rama anterior, se prescribió CPAP nocturna. Para ello, se empleó una *CPAP ResMed S9* (Sídney, Nueva Gales del Sur, Australia), con un peso medio de 835 g y que permite un rango de presiones de 4-20 cmH₂O y una rampa ajustable de 0-30 minutos con incrementos de presión cada cinco minutos. La presión fue aplicada mediante mascarilla nasal *Comfort Classic* (Respironics, Philips Healthcare, Best, Holanda) del tamaño que mejor se ajustaba a las características faciales de cada paciente. En todos los casos, se añadió un humidificador para intentar que la adaptación a la CPAP fuera óptima. Se consideró como buena adherencia al tratamiento el uso de la CPAP durante al menos 4 horas/ noche.

2.4. Aspectos éticos

Todos los participantes firmaron su consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del Hospital Universitario

La Paz-IdiPAZ (Apéndice 1) e incluido en el registro internacional de ensayos clínicos *Clinical Trials* con el código NCT01801150 (Apéndice 2).

3. DETERMINACIONES

3.1. Poligrafía respiratoria

Se practicó una PR domiciliaria con un equipo *Alice PDx* (Respironics, Philips Healthcare, Best, Holanda) (Figura 11), con un peso aproximado de 230 g, que ha sido correctamente validado (166) y cumple las normativas de la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) (167) y de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (2) sobre dispositivos para el manejo del SAHS. El polígrafo incluye la medida del flujo de aire a través de una cánula nasal, una banda torácica y otra abdominal para la detección de los movimientos respiratorios, un sensor de posición corporal y un pulsioxímetro para medir los niveles de saturación.



Figura 11. Polígrafo Alice PDx (Respironics, Philips)

Todos los registros fueron examinados por el mismo neumólogo mediante el *software Alice Sleepware* (Respironics, Philips). Las apneas fueron definidas como cese

de al menos un 90% del flujo aéreo durante un mínimo de 10 segundos. Las hipopneas como una disminución igual o mayor a un 50% del flujo aéreo durante al menos 10 segundos asociada a una desaturación de al menos 3%. Los eventos respiratorios fueron clasificados como obstructivos si se acompañan de esfuerzo respiratorio, como centrales si éste estaba ausente o como mixtos cuando se apreciaban características combinadas (2).

El IAH fue establecido como el número de apneas e hipopneas por hora de registro. Se definió SAHS cuando el IAH era $\geq 5 \text{ h}^{-1}$. Como índices del nivel de oxigenación durante la noche se empleó la saturación media, la mínima, el tiempo del estudio con una saturación de oxígeno inferior a 90% (CT90) y el índice de desaturaciones (ID).

3.2. Características antropométricas y composición corporal

Los sujetos fueron medidos descalzos y con la cabeza y espalda apoyada en un tallímetro para evitar hiperextensión del cuello. Todos fueron pesados con ropa ligera en una báscula de precisión. A partir del peso y de la talla se calculó el IMC determinado por el cociente peso/talla² y expresado en Kg/m² (168).

En cada visita, también se midió el perímetro del cuello, del abdomen y de la cadera utilizando una cinta métrica.

La masa magra corporal se determinó mediante un sistema de impedancia *Bodystat 1500* (Bodystat Ltd, Reino Unido), que se basa en la distinta resistencia que la corriente eléctrica alterna encuentra al atravesar los diferentes componentes del organismo. El método consiste en emplear el agua y los electrolitos, que están sólo en los tejidos libres de grasa, como conductores de la electricidad. Los triglicéridos y el

componente graso del tejido adiposo son, en general, malos conductores ya que no tienen ni agua ni iones. Por tanto, la impedancia bioeléctrica permite estimar la masa libre de grasa (169). La unidad de medida de la impedancia es el ohmio (Ω), que corresponde a una resistencia, y su intervalo de la normalidad es 100-108 lb (Ω).

Se les indicaba a los pacientes que no comieran ni bebieran entre 4-5 horas antes de la prueba, que se abstuvieran de hacer ejercicio de intensidad media-alta en las 12 horas previas y que no consumieran alcohol ni cafeína 24 horas antes de la determinación. Los valores de peso y altura se obtuvieron según lo indicado en el apartado anterior. Para proceder a la determinación, se solicitaba a los sujetos que se quitaran el zapato y el calcetín o media del pie derecho, así como cualquier objeto metálico que pudieran llevar, y que se tumbaran en decúbito supino con los brazos y las piernas abiertos y ligeramente separados, en una postura relajada y cómoda, sin que ninguna parte del cuerpo tocara a otra (Figura 12).

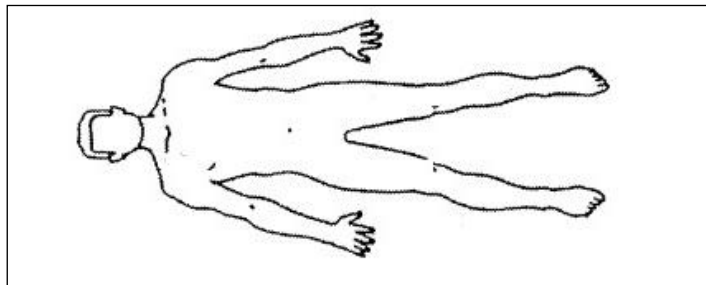


Figura 12. Posición del cuerpo durante la medición de la masa magra

Una vez que los individuos estaban en decúbito supino, se procedía a colocar los electrodos autoadhesivos y desechables en la mano y pie derechos, para evitar que la corriente de la batería (bajo voltaje) pase por el lado del cuerpo donde se sitúa el corazón.

El equipo tiene dos grupos de derivaciones principales identificados por dos colores, rojo y negro. Las derivaciones rojas se conectan a los dedos de la mano y pie derechos, las derivaciones negras se conectan a los electrodos de muñeca y tobillo derechos (Figura 13). De tal modo, que en la mano derecha la derivación roja se sitúa detrás del nudillo del tercer dedo y la derivación negra en la muñeca, cerca de la cabeza del cúbito. En el pie derecho, la derivación roja se colocaba detrás del segundo dedo del pie, cerca del primer dedo, y la derivación negra en el tobillo, entre los maléolos medial y lateral. Una vez establecida la correcta conexión de todos los electrodos, se activa el equipo para detectar el diferencial de corriente eléctrica entre los electrodos, calculando automáticamente los distintos componentes de la masa corporal.

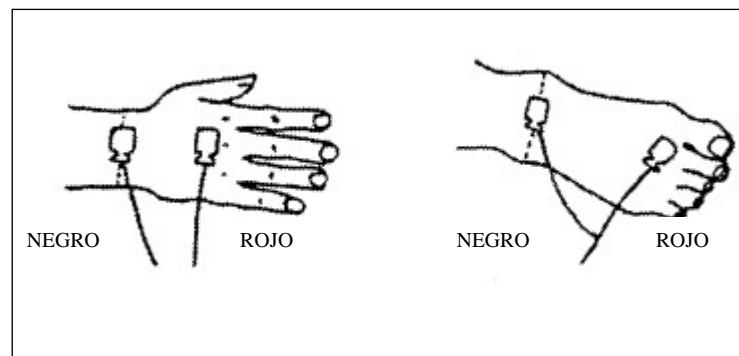


Figura 13. Colocación de electrodos adhesivos en mano y pie derechos para la determinación de la composición corporal por bioimpedancia.

3.3. Características clínicas

Mediante la revisión de la historia clínica de cada paciente y con una entrevista personal en la visita basal, se registraron la fecha de diagnóstico de la DM2, la medicación empleada y otras enfermedades asociadas ya diagnosticadas, especialmente

la comorbilidad cardiovascular. Se recogió también todo el tratamiento que estuviera tomando por cualquier otra causa. En los pacientes asignados a la rama de tratamiento con CPAP, también se recogió el cumplimiento mediante la lectura directa del contador de su equipo en las visitas de seguimiento.

3.4. Titulación automática de CPAP

En aquellos pacientes asignados a la rama de tratamiento con CPAP, se estableció la presión requerida mediante un equipo *AutoSet-T* (ResMed). Se trata de un generador de CPAP automática que a partir de una presión inicial de 4 cmH₂O, la incrementa automáticamente en respuesta a las apneas, limitación del flujo o ronquidos, hasta restablecer un patrón respiratorio normal. A continuación, disminuye la presión hasta que reaparecen los ronquidos y la limitación al flujo.

Los pacientes fueron adiestrados para el uso del *AutoSet-T* durante una sesión de entrenamiento en el hospital. Posteriormente, se les indicó que utilizaran el dispositivo durante al menos dos noches consecutivas, con rampa de 20 min y un margen de presiones entre 4-20 cmH₂O. Se consideró que el estudio era válido si cada noche comprendía un registro mínimo de 4 horas consecutivas sin fugas significativas (< 0,5 l/s).

La selección de la presión de prescripción de la CPAP se pautó a partir del percentil 95, calculado automáticamente durante todo el periodo de registro por el *software* del equipo y mediante el análisis visual de la señal de presión, determinada como la presión que cubría el 95% del tiempo, excluyendo periodos de fugas superiores al 0,4 l/s y rechazando picos bruscos de presión (170).

3.5. Determinación de parámetros bioquímicos

En cada visita, se solicitó un análisis diferido con hemograma y bioquímica convencionales, glucemia, hemoglobina glucosilada (HbA1c), insulina, proteína C reactiva (PCR), tirotropina (TSH), hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).

La glucemia basal se determinó por el método de la glucosa hexoquinasa, mediante un analizador Advia 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics), con una sensibilidad analítica de 4 mg/dl y un intervalo de medición sin dilución de 4-700 mg/dl. La insulina se midió por inmunoensayo con lectura quimioluminiscente, con un analizador Centaur XP (Siemens Healthcare Diagnostics). La sensibilidad analítica fue de 0,5 mU/L y el intervalo de medición (sin dilución) 0,5-300 mU/L. Para el análisis de la HbA1c, se empleó un método de HPLC de intercambio iónico, con un analizador Arkray Adams HA-8180 (Menarini), a partir de una muestra de sangre con EDTA. El intervalo de medición fue 3-20 % (NGSP) ó 9-195 mmol/mol (IFCC). Para evitar interferencias, se identificaron las variantes de Hb S, Hb C y Hb F sin afectar la cuantificación de HbA1c. También se identificaron las variantes de Hb D y Hb E, no cuantificando en estos casos la HbA1c.

Con los datos obtenidos, se evaluó el modelo homeostático o índice HOMA para cuantificar la resistencia a la insulina (171):

$$HOMA = (insulina \times glucosa)/405$$

Donde la insulina basal se expresó en μ U/ml y la glucosa en mg/dl. Un índice de HOMA elevado significa una mayor posibilidad de resistencia a la insulina.

También se determinó el *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) mediante la inversa de la suma de los logaritmos de la insulina en ayunas y la glucosa en ayunas (172):

$$QUICKI = 1 / (\log \text{ insulina } [\mu\text{U/ml}] + \log \text{ glucosa } [\text{mg/dl}])$$

La PCR se midió por un ensayo inmunoturbidimétrico potenciado con látex (PCR amplio rango), con un analizador Advia 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics), en muestras de suero o plasma heparinizado (mg/dL). La sensibilidad analítica fue de 0,003 mg/dL y el intervalo de medición (sin dilución) 0,003-16,4 mg/dL.

La concentración de TSH se calculó por un inmunoensayo con lectura quimioluminiscente, mediante un analizador Centaur XP (Siemens Healthcare Diagnostics), con una sensibilidad analítica de 0,008 mUI/L y un intervalo de medición (sin dilución) de 0,008 a 150 mUI/mL. Las concentraciones en suero de GH e IGF-1 se determinaron con un ensayo inmunométrico quimioluminiscente, utilizando un analizador Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics). La sensibilidad analítica de la GH fue 0,01 ng/mL y su intervalo de medición (sin dilución) 0,05- 40 ng/mL. La sensibilidad analítica de la IGF-1 fue 20 ng/mL y su intervalo de medición (sin dilución) 20-1600 ng/mL.

3.6. Determinación de biomarcadores plasmáticos

Además, se efectuó una extracción de 20 ml de sangre venosa, almacenando el plasma obtenido, tras la centrifugación a 6.000 rpm durante 15 minutos, en un arcón congelador a -80°C. Una vez completada la recogida de todas las muestras, se

determinaron, de forma conjunta, los siguientes biomarcadores: 8-isoprostano, interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , leptina y adiponectina.

El 8-isoprostano se cuantificó por enzimoimmunoensayo (kit 516351, Cayman Chemical Company, 1180 East Ellsworth Road, Ann Arbor, Michigan 48108, Estados Unidos de América). Para las concentraciones que presentaron las muestras de los pacientes, el kit usado alcanza un coeficiente de precisión intraensayo de 11,7% y de precisión interensayo de 24,3%, con una sensibilidad de 2,7 pg/mL. En las determinaciones con el anticuerpo sólo tenía una reactividad cruzada reseñable del 20,6% con la 8-iso prostaglandina F3 α .

Las concentraciones de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , leptina y adiponectina fueron determinadas por un kit de inmunoensayo Milliplex MAP de Millipore (human adipocyte magnetic bead panel, HADCYMAG-61K; Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) empleando un analizador Luminex xMAP. El kit indica un coeficiente de precisión intraensayo que varía entre el 2% para adiponectina y el 16% para la leptina. La precisión interensayo varía entre el 12% para IL-8 y el 23% para la leptina. Ningún anticuerpo tuvo reactividad cruzada con los otros analitos del panel. La sensibilidad declarada es de 0,5 pg/mL para IL-1 β , 0,4 para IL-6, 0,1 para IL-8, 0,1 para TNF- α , 4,7 para leptina y 6,0 pg/ml para adiponectina.

3.7. Monitorización ambulatoria de la presión arterial

En cada una de las visitas, se manejó un monitor ambulante de presión arterial (MAPA) modelo 90207 (Spacelabs Medical, Redmond, Estados Unidos), que tiene un peso con batería de 270 g. El equipo fue programado para realizar, de forma automática, una toma de medida cada 20 minutos desde las 8:00 hasta las 23:00 horas y cada hora desde las 23:00 hasta las 8:00 horas del día siguiente. Los datos evaluados fueron la presión arterial sistólica, diastólica y media, en el periodo diurno (8:00-23:00), nocturno (23:00-8:00) y la media de las 24 horas.

3.8. Cuestionarios de calidad de vida y actividad física

En las distintas visitas, el paciente rellenó las versiones en español de los siguientes cuestionarios autoadministrados:

- Cuestionario *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D). Es un instrumento de medición que se puede aplicar tanto en la población general como en pacientes con alguna enfermedad. El propio individuo valora su estado de salud desde tres puntos de vista: descriptivo centrado en la gravedad, mediante una escala visual y un índice de valores para cada estado de salud (173). El sistema descriptivo contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves) (174). El individuo debe marcar el nivel de gravedad referido al mismo día que cumplimenta el cuestionario (173). La segunda parte del EQ-5D es una la escala visual de calidad de vida de unos 20 centímetros, milimetrada y vertical que va desde la puntuación 0,

considerada como el peor de los estados de salud imaginable, hasta 100, que sería el mejor estado de salud imaginable.

Por último, el índice de valores de preferencias para cada estado de salud se obtiene a partir de investigaciones en población general o en grupos de pacientes en los cuales se estiman varios de los estados de salud generados por el EQ-5D usando una técnica de valoración como el time *trade-off* (174). El índice oscila entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte), aunque existen valores negativos, correspondientes a aquellos estados de salud que son considerados como peores que la muerte. De esta manera, se cuenta con un índice que puede aplicarse directamente o combinarse con los años de vida para calcular años de vida ajustados por calidad, útiles como indicador del resultado de intervenciones y, si además se calculan costes, para estudios de coste-efectividad o coste-utilidad (173).

- Cuestionario de salud SF-12, versión 2. Este instrumento proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable en población general o enfermos con una edad mínima de 14 años, tanto en análisis descriptivos como de evaluación. Consta de 12 preguntas que corresponden a las ocho dimensiones del cuestionario ampliado SF-36: función física (2), función social (1), rol físico (2), rol emocional (2), salud mental (2), vitalidad (1), dolor corporal (1), salud general (1). El número de opciones de respuesta oscila entre tres y seis, dependiendo de la pregunta (175).

- Cuestionario *Diabetes Quality of Life* (DQOL). Consta de 43 preguntas agrupadas en cuatro dimensiones: satisfacción (15 ítems), impacto de la enfermedad (17 ítems), preocupación por aspectos sociales y vocacionales (7 ítems) y preocupación relacionada con la diabetes (4 ítems). Las puntuaciones más bajas indican que el paciente tiene una mejor percepción de su calidad de vida relacionada con la salud

(176). La versión en castellano de este instrumento ha demostrado adecuados índices de consistencia interna y una estructura factorial acorde a la propuesta teórica del cuestionario (177).

- Cuestionario *London Chest Activity of Daily Living* (LCADL). Es un cuestionario específico para el registro de la actividad física cotidiana. Se compone de 15 ítems que miden el grado de disnea percibida durante las actividades de la vida diaria. Consta de 4 subdimensiones o escalas: autocuidado, actividades domésticas, actividades físicas y actividades de ocio. Cada pregunta se evalúa a través de una escala numerada de 0 a 5, obteniendo puntuaciones independientes para las cuatro subescalas y un valor total. La suma de las puntuaciones obtenidas (extremos teóricos de 0 a 75) determina el grado de afectación, siendo los valores más elevados los que representan mayor sensación de disnea durante las actividades de la vida diaria (178).

4. VARIABLES

4.1. Variables generales

- Características generales: edad (años), sexo (femenino/masculino).
- Datos clínicos: fecha diagnóstico, antidiabéticos orales (dosis y fecha inicio), insulina (dosis y fecha inicio), neuropatía autonómica (Sí/No), HTA (Sí/No), otras comorbilidades, otros tratamientos.
- Hábito tabáquico (si/no): paquetes x año.
- PR: tiempo de registro (min), apneas obstructivas, apneas centrales, apneas mixtas, hipopneas, IAH (h^{-1}), tiempo $\text{SpO}_2 < 90\%$ (min), media SpO_2 nocturna (%), SpO_2 mínima (%), ID (h^{-1}).
- Presión titulada de la CPAP ($\text{cm H}_2\text{O}$).
- Código de aleatorización: tratamiento habitual (higiénico-dietético y farmacológico), tratamiento habitual + CPAP terapéutica.

4.2. Variables recogidas en cada visita

- Tipo de visita (basal / 3 meses / 6 meses).
- Tiempo de uso de la CPAP (horas).
- Características antropométricas: peso (Kg), talla (cm), IMC (Kg/m^2), BSA (m^2), perímetros pecho, cintura y cadera (cm).
- Medición composición corporal: masa grasa (%), masa grasa (Kg), masa magra (%), masa magra (Kg), agua corporal (%), agua corporal (l), consumo metabólico medio en reposo (Kcal), requerimiento energético medio (Kcal).

- MAPA: presión arterial sistólica (PAS) (mmHg), presión arterial diastólica (PAD) (mmHg) y presión arterial media (PAM) (mmHg), diurnas, nocturnas y de 24 horas.
- Determinaciones bioquímicas: glucosa (mg/dl), colesterol (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), LDL-colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), ASAT (UI/l), ALAT (UI/l), creatinina (mg/dl), PCR (mg/dl), HbA1c (%), HbA1c (mmol/l), insulina basal (μ U/ml), TSH (μ UI/ml), GH (ng/ml), IGF-1 (ng/ml). Índices HOMA y QUICKI. Hemograma: Hemoglobina (Hb) (g/dl), hematocrito (%).
- Biomarcadores: 8-isoprostano (pg/ml), IL-6 (pg/ml), IL-8 (pg/ml), IL-1 β (pg/ml), TNF- α (pg/ml), leptina (ng/ml) y adiponectina (ng/ml).
- Cuestionarios: puntuamos distintos ítems y dominios de los cuestionarios EQ-5D, SF-12; DQOL, LCADL.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o porcentaje, según su tipo y distribución. En todas las variables cuantitativas, se comprobó su ajuste a la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación entre grupos se ha utilizado la prueba de la t-Student, la U-Mann-Whitney o la prueba de chi-cuadrado, según corresponda. Las relaciones entre variables se analizaron mediante la correlación de Pearson y el análisis de regresión lineal múltiple.

El efecto del tratamiento fue evaluado mediante un análisis por intención de tratar, efectuando también un análisis por protocolo (incluyendo sólo a los pacientes que finalizaron el estudio con una adherencia a la CPAP de al menos 4 horas/noche) para las variables principales. Las diferencias crudas inter-grupo en los cambios inducidos a los 3 y 6 meses en las variables del protocolo fueron evaluadas mediante un análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado para los valores basales. Usando la misma prueba, también se determinaron las diferencias ajustadas para los valores basales, el sexo, la edad, el índice de masa corporal, el índice de apneas-hipopneas, la saturación nocturna, la puntuación en la escala de somnolencia de Epworth y el índice de Charlson. Se aplicó un modelo de regresión logística múltiple para determinar las variables relacionadas con una respuesta al tratamiento.

Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el programa *Statistical Package for the Social Sciences* versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos).

IV. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS ESTUDIADOS

Se evaluaron 61 pacientes, de los que 11 resultaron excluidos, siete por no cumplir los criterios de inclusión y los otros cuatro por declinar la participación en el ensayo. Por tanto, se aleatorizaron 50 pacientes, siendo asignados 24 de ellos a la rama de tratamiento convencional y 26 a la de tratamiento convencional y CPAP. Finalmente, 24 pacientes completaron el tratamiento en cada rama del estudio (Figura 14).

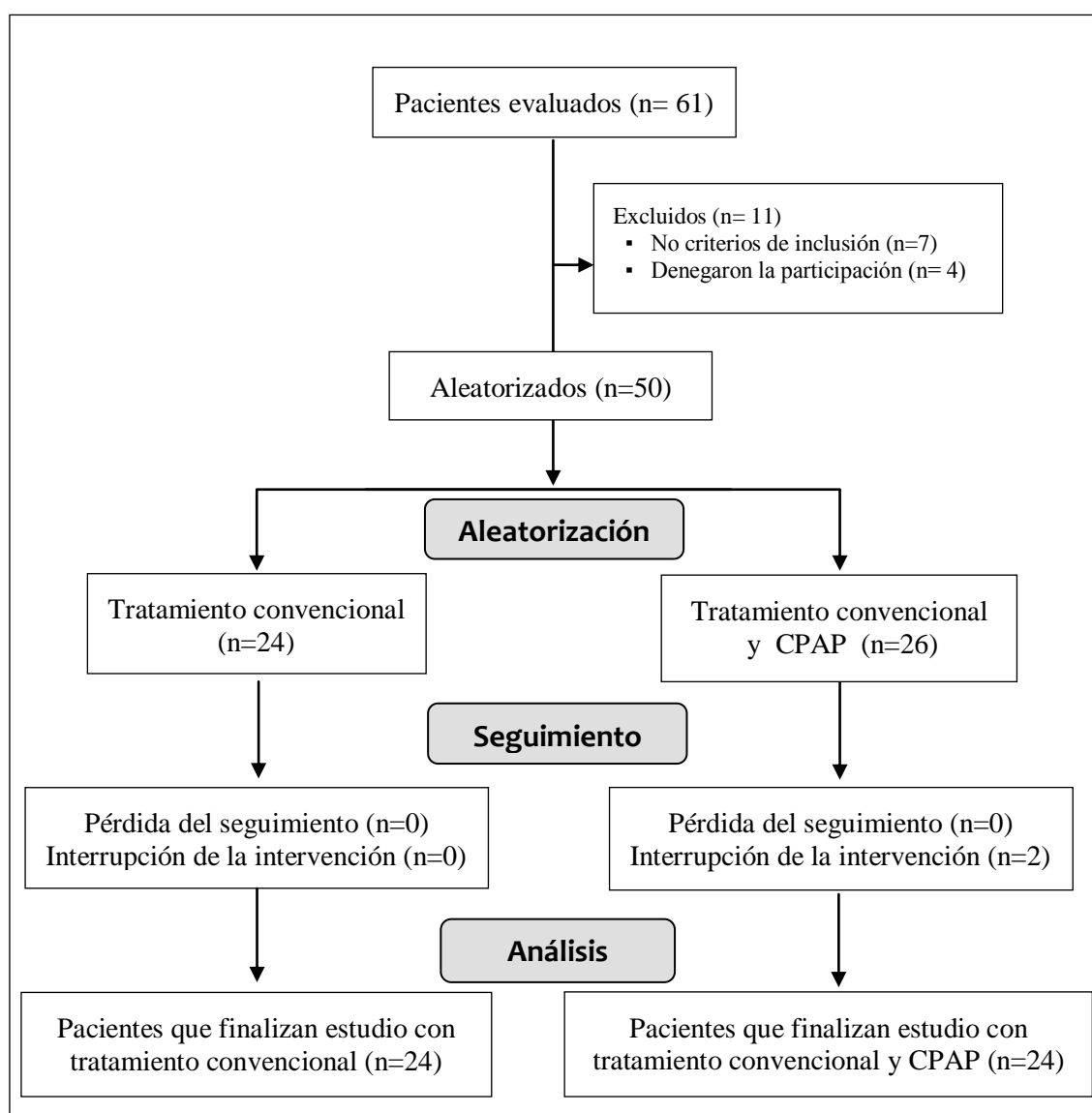


Figura 14. Diagrama de flujo del estudio

2. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES ENTRE LOS DOS GRUPOS DEL ESTUDIO

2.1. Características antropométricas y composición corporal

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en relación a las características antropométricas de los pacientes (Tabla 5).

Tabla 5. Características antropométricas y composición corporal basal de los grupos del estudio

	Tratamiento convencional (n= 24)	Tratamiento convencional + CPAP (n= 24)	p
Sexo: Hombres (%)	50%	67%	0,380
Edad (años)	62 ± 9,7	60 ± 9,3	0,498
Talla (cm)	164 ± 8,7	167 ± 11,3	0,271
Peso (Kg)	87 ± 13,9	93 ± 16,5	0,223
Índice de masa corporal (kg/m ²)	32,4 ± 4,4	33 ± 4,6	0,615
Índice de masa grasa (kg/m ²)	13,2 ± 3,9	12,5 ± 3,8	0,539
Índice de masa libre de grasa (kg/m ²)	18,7 ± 3,1	20,4 ± 2,5	0,064
Perímetro (cm)			
Cuello	41 ± 3,8	43 ± 4,4	0,189
Cintura	110 ± 11,6	112 ± 9,9	0,700
Cadera	112 ± 9	112 ± 8,6	0,948
Índice cintura-cadera	0,99 ± 0,1	1 ± 0,1	0,632

2.2. Características del sueño

Tampoco existían diferencias en los valores analizados durante el sueño, ni en la escala de somnolencia de Epworth entre los dos grupos evaluados, como se recoge en la tabla 6. La presión media indicada tras Autoset en los pacientes que fueron tratados con CPAP fue de $8 \pm 1,3$ cmH₂O.

Tabla 6. Parámetros del sueño en los dos grupos del estudio*

	Tratamiento convencional (n= 24)	Tratamiento convencional + CPAP (n= 24)	p
Escala de somnolencia de Epworth	8 ± 3,7	7 ± 5,0	0,605
TTR (min)	450 ± 110	439 ± 86	0,702
IAH (h ⁻¹)	28,2 ± 17,4	32,3 ± 20,5	0,458
ID (h ⁻¹)	26,2 ± 18,9	34,1 ± 25,9	0,256
Apneas obstructivas (n°)	61 ± 77,6	76 ± 78,4	0,521
Apneas centrales (n°)	16 ± 24,6	21 ± 42,4	0,614
Apneas mixtas (n°)	14 ± 32,5	14 ± 18,6	0,937
Hipopneas (n°)	126 ± 78,1	128 ± 91,5	0,932
SpO ₂ media nocturna (%)	92 ± 2,1	91 ± 2,5	0,222
SpO ₂ mínima nocturna (%)	76 ± 9,3	76 ± 9,4	0,919
CT90 (%)	18,8 ± 22,7	28,8 ± 32,4	0,234
CT80 (%)	0,7 ± 1,8	0,8 ± 1,4	0,860
CT70 (%)	0,2 ± 0,8	0,02 ± 0,1	0,303
Presión CPAP (cmH ₂ O)	0	8 ± 1,3	-

*Abreviaturas. TTR: duración del registro de sueño; IAH: índice de apneas-hipopneas; ID: índice de desaturación; SpO₂: saturación de oxihemoglobina; CT90: porcentaje del registro de sueño con saturación inferior al 90%; CT80: porcentaje del registro de sueño con saturación inferior al 80%; CT70: porcentaje del registro de sueño con saturación inferior al 70%.

2.3. Características de las diabetes

Los datos basales relacionados con el estado de la diabetes tampoco evidenciaban diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio, ni en lo relativo a la duración de la enfermedad ni en los principales parámetros de control glucémico (Tabla 7).

Tabla 7. Características de la diabetes en los dos grupos de pacientes aleatorizados

	Tratamiento convencional (n=24)	Tratamiento convencional + CPAP (n= 24)	p
Edad de diagnóstico (años)	50 ± 13,9	52 ± 9,9	0,656
Tiempo desde el diagnóstico (años)	12 ± 10,6	7 ± 6,2	0,083
Glucosa (mg/dl)	169 ± 40	166 ± 34	0,745
HbA1c (%)	7,6 ± 0,7	7,6 ± 1,3	0,771
HbA1c (mmol/l)	59,1 ± 8,1	60 ± 13,8	0,771
Índice HOMA	6,78 ± 1,5	6,94 ± 1,9	0,760
Índice QUICKI	0,48 ± 0,03	0,48 ± 0,1	0,979

Del mismo modo se evaluaron los tratamientos antidiabéticos de los pacientes, tanto antidiabéticos orales (Figura 15) como insulina (Figura 16). Independientemente del tipo de tratamiento antidiabético, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes aleatorizados.

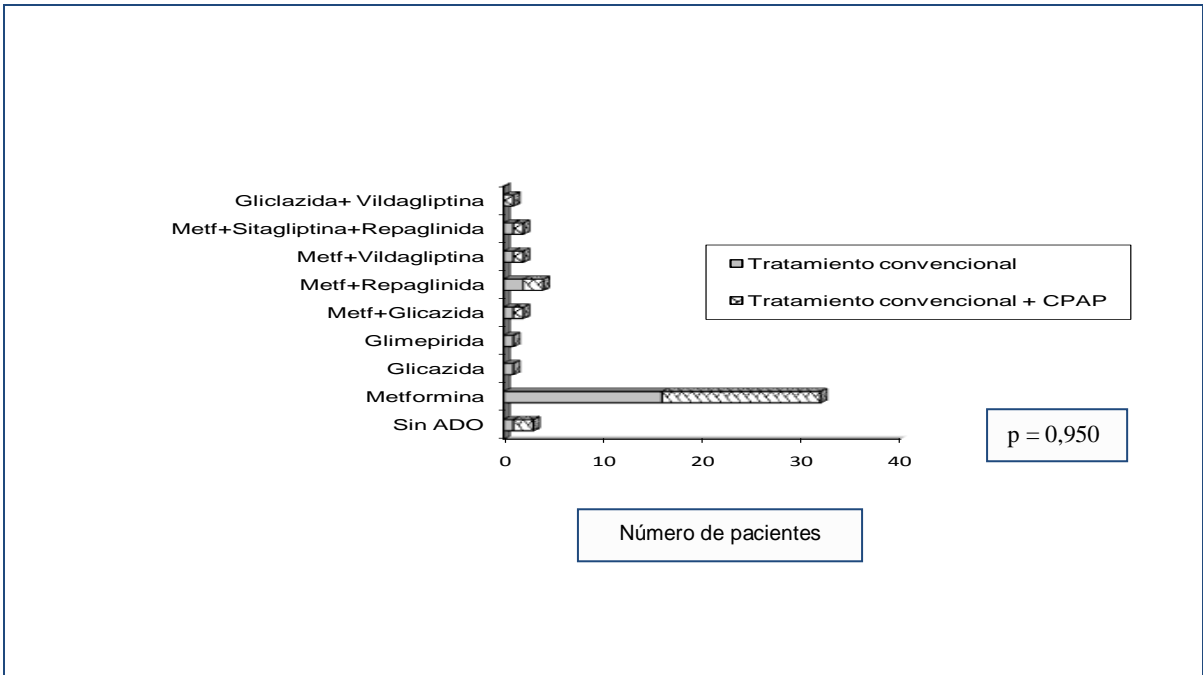


Figura 15. Principales antidiabéticos orales empleados en los dos grupos del estudio

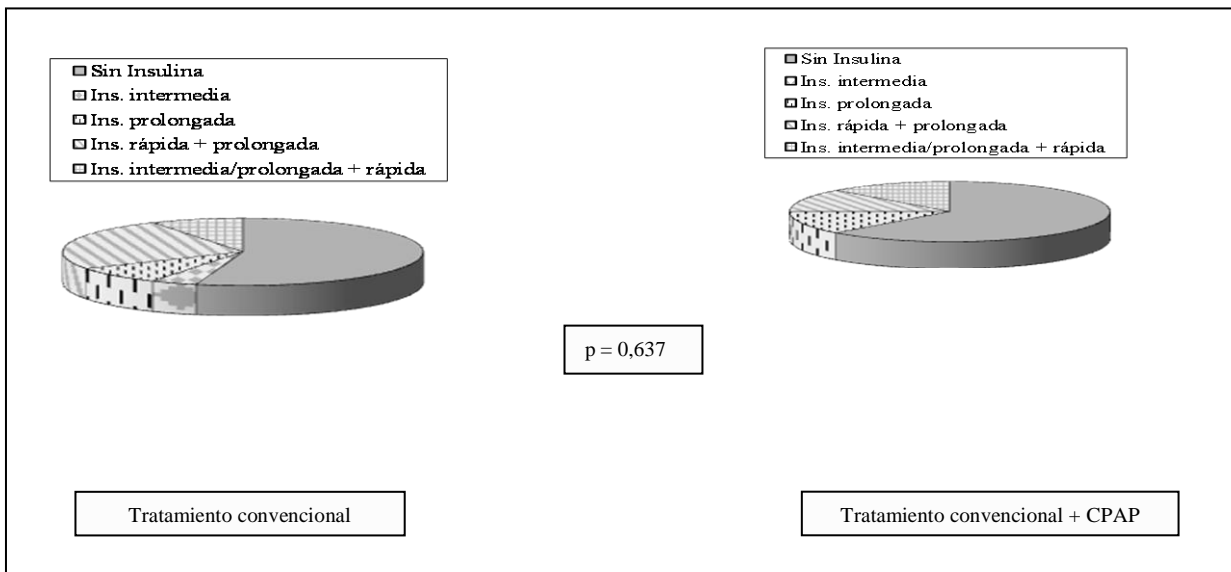


Figura 16. Distribución de los principales tipos de insulina utilizadas por los pacientes del estudio

2.4. Comorbilidades y hábito tabáquico

La evaluación global de la comorbilidad se efectuó mediante el índice de Charlson crudo y el índice ajustado por la edad, que objetivaron la homogeneidad de los dos grupos del ensayo. Tampoco se detectaron diferencias en la mayor parte de las comorbilidades analizadas, salvo la dislipemia, que resultó ligeramente más frecuente en el grupo de tratamiento convencional (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de las principales comorbilidades entre los dos grupos del estudio

	Tratamiento convencional (n= 24)	Tratamiento convencional + CPAP (n= 24)	p
Índice de Charlson	1,3 ± 0,8	1,6 ± 1,1	0,302
Índice de Charlson ajustado por edad	3,1 ± 1,2	3,3 ± 1,5	0,533
Hipertensión arterial (%)	87,5	75	0,231
Dislipemia (%)	83,3	54,2	0,030
Hiperuricemia (%)	4,2	4,2	0,755
Cardiopatía isquémica (%)	4,2	8,3	0,500
Enfermedad vascular periférica (%)	0	16,7	0,055
Enfermedad vascular cerebral (%)	8,3	0	0,245
EPOC (%)	12,5	8,3	0,500
Úlcera péptica (%)	8,3	12,5	0,500
Diabetes con daño en órganos diana (%)	0	4,2	0,500

En relación al consumo de tabaco, tampoco se encontraron diferencias entre los grupos estudiados (Tabla 9).

Tabla 9. Hábito tabáquico en los dos grupos del estudio

Tabaquismo	Tratamiento convencional (n= 24)	Tratamiento convencional + CPAP (n= 24)	p
Fumador (%)			
No	41,7	33,3	0,579
Activo	16,7	29,2	
Exfumador	41,7	37,5	
Paquetes x año	22,9 ± 23,3	39,4 ± 32,9	0,120

2.5. Presión arterial, perfil lipídico y otros parámetros bioquímicos basales

Los datos evaluados en relación a la presión arterial medida durante 24 horas tampoco mostraron diferencias significativas entre los dos grupos y lo mismo ocurría con el porcentaje de reducción de la presión arterial media durante la noche (efecto *dipper*) (Tabla 10).

Tabla 10. Comparación de la presión arterial de 24 horas entre los grupos del estudio antes de ser aleatorizados*

	Tratamiento convencional (n= 24)	Tratamiento convencional + CPAP (n= 24)	p
PAS (mmHg)	126 ± 12,52	128 ± 16,05	0,750
PAD (mmHg)	73 ± 7,58	75 ± 11,09	0,375
PAM (mmHg)	91 ± 7,02	93 ± 11,28	0,493
PAS diurna (mmHg)	129 ± 13,86	130 ± 17,02	0,934
PAD diurna (mmHg)	76 ± 8,98	77 ± 12,30	0,651
PAM diurna (mmHg)	94 ± 8,19	95 ± 12,53	0,735
PAS nocturna (mmHg)	112 ± 12,78	127 ± 16,89	0,225
PAD nocturna (mmHg)	69 ± 6,94	74 ± 10,91	0,115
PAM nocturna (mmHg)	88 ± 6,82	92 ± 11,46	0,126
<i>Dipper</i> (% caída)	6 ± 5,18	3 ± 6,54	0,063

* Abreviaturas. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media

Las determinaciones analíticas que se llevaron a cabo tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 11).

Tabla 11. Perfil lipídico y otras características bioquímicas*

	Tratamiento convencional (n= 24)	Tratamiento convencional + CPAP (n= 24)	p
Colesterol (mg/dl)	178 ± 45,88	174 ± 35,01	0,694
HDL-colesterol (mg/dl)	46 ± 10,73	45 ± 11,35	0,718
LDL-colesterol (mg/dl)	112 ± 33,17	105 ± 34,13	0,492
Colesterol total/HDL	3.93 ± 0,71	4.03 ± 0,99	0,713
LDH/HDL	2.41 ± 0,64	2.46 ± 0,95	0,856
Triglicéridos (mg/dl)	164 ± 53,72	162 ± 75,07	0,903
Triglicéridos/HDL	3.69 ± 1,31	4.10 ± 2,90	0,542
ASAT (UI/L)	29 ± 12,09	26 ± 11,75	0,422
ALAT (UI/L)	34 ± 21,97	30 ± 16,68	0,547
Creatinina (mg/dl)	1.03 ± 0,214	1.08 ± 0,313	0,519
Proteína C reactiva (mg/l)	5.08 ± 5,78	5.93 ± 9,18	0,724
TSH (μUI/ml)	4.27 ± 8,05	2.39 ± 1,19	0,268
GH (ng/ml)	0.54 ± 0,80	3.85 ± 13,82	0,286
IGF-1 (ng/ml)	124 ± 58,67	122 ± 64,09	0,924

* Abreviaturas. HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; ASAT: amino aspartato transferasa; ALAT: alanina amino transferasa; TSH: tirotopina; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1.

2.6. Biomarcadores sistémicos de inflamación, estrés oxidativo y hormonas reguladoras del apetito

Las concentraciones plasmáticas de los distintos biomarcadores sistémicos analizados tampoco resultaron diferentes en los dos grupos de tratamiento (Tabla 12).

Tabla 12. Concentraciones plasmáticas de los biomarcadores sistémicos determinados*

	Tratamiento convencional (n= 24)	Tratamiento convencional + CPAP (n= 24)	p
8-isoprostano (pg/ml)	9,50 ± 3,38	9,19 ± 3,55	0,830
IL-6 (pg/ml)	8,07 ± 4,95	8,85 ± 3,46	0,653
IL-8 (pg/ml)	7,36 ± 2,98	7,52 ± 2,50	0,884
IL-1β (pg/ml)	1,04 ± 1,03	1,34 ± 1,40	0,568
TNF-α (pg/ml)	5,79 ± 2,17	6,22 ± 2,44	0,656
Leptina (ng/ml)	2,12 ± 2,05	2,04 ± 1,52	0,912
Adiponectina (ng/ml)	299,5 ± 143,1	411,4 ± 274,1	0,241

* Abreviaturas. IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

2.7. Calidad de vida relacionada con la salud y actividad física cotidiana

Los dos grupos del estudio también resultaron homogéneos en la calidad de vida relacionada con la salud de los enfermos que los componían. Como se comprueba en la tabla 13, no se detectaron diferencias significativas para los distintos dominios evaluados.

Tabla 13. Comparación de la calidad de vida relacionada con la salud y actividad física basal entre los dos grupos del estudio

	Tratamiento convencional (n= 24)	Tratamiento convencional + CPAP (n= 24)	P
Cuestionario EQ5D			
Termómetro	68 ± 22	68 ± 14	0,993
Tarifa EVA	0,69 ± 0,23	0,77 ± 0,18	0,230
Tarifa ET	0,73 ± 0,29	0,82 ± 0,19	0,232
Cuestionario SF12			
Función psicológica	53,4 ± 33,9	58,3 ± 34,3	0,627
Rol físico	63,1 ± 32,2	69,8 ± 32,3	0,484
Dolor corporal	64,1 ± 34,4	74,0 ± 35,0	0,337
Salud general	43,6 ± 23,1	44,4 ± 19,5	0,908
Vitalidad	50,0 ± 23,1	53,1 ± 24,8	0,661
Función social	67,4 ± 31,5	82,3 ± 23,9	0,076
Rol emocional	68,5 ± 28,7	81,8 ± 18,7	0,069
Salud mental	71,9 ± 26,2	70,7 ± 23,1	0,877
Componente salud física	42,8 ± 8,9	41,7 ± 13,1	0,756
Componente salud mental	48,5 ± 11,7	51,6 ± 9,9	0,387
Cuestionario LCADL			
Total	19,9 ± 10,7	22,1 ± 14,8	0,581
Cuestionario DQOL			
Satisfacción	38 ± 11,0	35,2 ± 7,7	0,308
Impacto	29 ± 9,1	31,8 ± 9,8	0,310
Preocupación social-vocacional	9,7 ± 3,6	11,4 ± 5,9	0,251
Preocupación con la diabetes	8,2 ± 3,7	9,9 ± 4,7	0,160
Total	85 ± 22,0	88,2 ± 21,9	0,610

*Abreviaturas. EVA: escala visual analógica; ET: escala temporal.

3. EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA SUPERIOR

Durante el seguimiento, dos de los pacientes de la rama de tratamiento con CPAP abandonaron el protocolo, por lo que el número final de enfermos evaluados fue de 24 en cada rama de aleatorización, lo que se corresponde al tamaño muestral estimado.

No existieron diferencias en las características antropométricas, hábito tabáquico, edad, comorbilidades, control glucémico, presión arterial, parámetros bioquímicos y características del sueño entre los pacientes que finalizaron el seguimiento y los dos que abandonaron el ensayo.

El tiempo medio de uso de la CPAP en el grupo al que se le asignó esta modalidad de tratamiento fueron $5,2 \pm 1,9$ horas por noche. Dieciocho de los 24 pacientes que completaron esta rama de tratamiento (75%) mostraron una adecuada adherencia al mismo, con un uso medio superior a 4 horas por noche.

Tal y como se mencionó anteriormente, los resultados sobre efectos de la CPAP que se muestran a continuación proceden de un análisis por intención de tratar, en el que se consideran todos los pacientes asignados a cada rama de tratamiento, con independencia de su cumplimiento.

3.1. Efecto sobre la composición corporal

La composición corporal y las características antropométricas no mostraron cambios estadísticamente significativos entre el grupo control y el grupo de tratamiento con CPAP ni a los tres ni a los seis meses de seguimiento (Tabla 14).

3.2. Efecto sobre la presión arterial

Al evaluar el efecto de la CPAP sobre la presión arterial durante 24 horas, no se objetivaron diferencias inter-grupo, tanto en los valores crudos como ajustados por los valores basales, el sexo, la edad, el índice de masa corporal, el índice de apneas-hipopneas, la SpO₂ media nocturna, el CT90, la puntuación de la escala de somnolencia de Epworth y el índice de Charlson (Tabla 15). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el comportamiento de las presiones diurnas o nocturnas (Tabla 16, Figura 17).

Tabla 14. Evolución de las características antropométricas y de la composición corporal durante el periodo del estudio*

	Basal		3 meses		6 meses	
	Grupo CPAP	Grupo control	Grupo CPAP	Grupo control	Grupo CPAP	Grupo control
IMC (Kg/m ²)	33,0 ± 4,6	32,4 ± 4,4	32,6 ± 4,3	32,3 ± 4,6	32,2 ± 4,2	32,3 ± 5,0
FMI (Kg/m ²)	12,5 ± 3,8	13,2 ± 4,0	12,1 ± 3,6	13,2 ± 3,6	12,4 ± 3,9	12,9 ± 3,9
FFMI (Kg/m ²)	20,5 ± 2,5	18,7 ± 3,1	20,5 ± 2,7	19,0 ± 2,4	20,4 ± 2,7	19,3 ± 2,9
Agua corporal (l)	43,5 ± 6,9	40,1 ± 7,4	43,9 ± 8,4	40,0 ± 6,7	43,8 ± 8,0	40,8 ± 7,8
Metabolismo basal (Kcal)	1731 ± 283	1602 ± 292	1741 ± 313	1589 ± 252	1735 ± 308	1612 ± 299
Perímetro cuello (cm)	43 ± 4	41 ± 4	42 ± 4	41 ± 3	42 ± 4	41 ± 4
Perímetro cintura (cm)	112 ± 10	111 ± 12	111 ± 10	110 ± 11	110 ± 11	110 ± 11
Perímetro cadera (cm)	112 ± 9	112 ± 9	112 ± 9	113 ± 11	111 ± 8	112 ± 12
Índice cintura-cadera	1,00 ± 0,07	0,99 ± 0,07	0,99 ± 0,08	0,98 ± 0,06	0,99 ± 0,08	0,98 ± 0,07

*No se detectan diferencias estadísticamente significativas entre grupos ni entre visitas

Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal; FMI=índice de masa corporal grasa; FFMI=índice de masa corporal libre de grasa

Tabla 15. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre la presión arterial de 24 horas en los pacientes del estudio

	Grupo CPAP		Grupo control		Diferencias intergrupo crudas† (IC 95%)	p	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC 95%)	p
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento				
PAS (mmHg)								
3 meses	128 ± 16	130 ± 17	126 ± 13	125 ± 13	4 (-2 – 10)	0,164	3 (-3 – 9)	0,261
6 meses		122 ± 31		126 ± 14	-5 (-18 – 8)	0,469	-10 (-24 – 4)	0,145
PAD (mmHg)								
3 meses	75 ± 11	76 ± 12	73 ± 8	72 ± 7	2 (-2 – 6)	0,295	2 (-2 – 5)	0,373
6 meses		72 ± 19		73 ± 9	3 (-1 – 7)	0,118	-4 (-13 – 5)	0,358
PAM (mmHg)								
3 meses	93 ± 11	95 ± 12	91 ± 7	90 ± 8	3 (-1 – 7)	0,118	2 (-1 – 6)	0,198
6 meses		89 ± 22		91 ± 8	-3 (-13 – 6)	0,484	-6 (-16 – 4)	0,212

Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

†Ajustadas por los valores basales; ‡Ajustadas por valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, ESE e índice de Charlson.

Abreviaturas: PAS=presión arterial sistólica; PAD=presión arterial diastólica; PAM=presión arterial media.

Tabla 16. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre la presión arterial diurna y nocturna en los pacientes del estudio

	Grupo CPAP		Grupo control		Diferencias intergrupo crudas† (IC 95%)	p	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC 95%)	p
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento				
PAS diurna (mmHg)								
3 meses	130 ± 17	131 ± 15	129 ± 14	129 ± 12	2 (-4 - 7)	0,537	1 (-5 - 6)	0,826
6 meses		129 ± 16		126 ± 13				
PAD diurna (mmHg)								
3 meses	77 ± 12	77 ± 12	76 ± 9	75 ± 7	1 (-3 - 5)	0,548	1 (-3 - 5)	0,576
6 meses		76 ± 12		74 ± 9				
PAM diurna (mmHg)								
3 meses	95 ± 13	95 ± 11	94 ± 8	93 ± 7	2 (-2 - 6)	0,335	2 (-2 - 6)	0,418
6 meses		94 ± 12		92 ± 8				
PAS nocturna (mmHg)								
3 meses	128 ± 17	130 ± 18	122 ± 13	122 ± 17	3 (-4 - 10)	0,429	2 (-4 - 9)	0,479
6 meses		127 ± 16		125 ± 16				
PAD nocturna (mmHg)								
3 meses	74 ± 11	75 ± 13	70 ± 7	70 ± 9	1 (-3 - 6)	0,577	1 (-4 - 5)	0,747
6 meses		75 ± 12		71 ± 10				
PAM nocturna (mmHg)								
3 meses	92 ± 11	94 ± 13	88 ± 7	88 ± 10	2 (-3 - 6)	0,511	1 (-4 - 5)	0,756
6 meses		92 ± 12		90 ± 9				
Caída nocturna (%)								
3 meses	3 ± 7	1 ± 8	6 ± 5	5 ± 7	-2 (-7 - 2)	0,321	0 (-5 - 5)	0,983
6 meses		2 ± 8		2 ± 6				

Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

†Ajustadas por los valores basales; ‡Ajustadas por valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, ESE e índice de Charlson.

Abreviaturas: PAS=presión arterial sistólica; PAD=presión arterial diastólica; PAM=presión arterial media

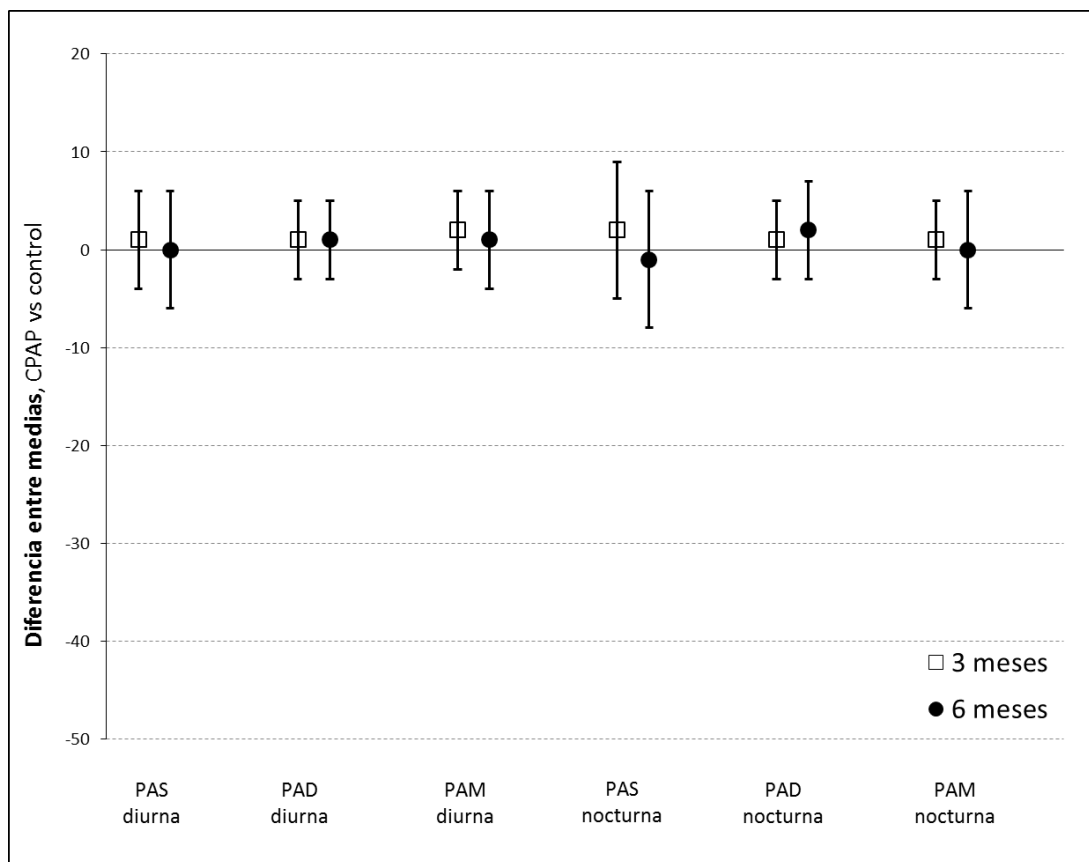


Figura 17. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior en relación a la intervención control sobre la presión arterial diurna y nocturna. Los datos están ajustados para el valor basal, edad, sexo, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson

3.3. Efecto sobre el perfil lipídico y otros parámetros bioquímicos

El impacto de la CPAP sobre el perfil lipídico de los pacientes también fue evaluado tanto desde el punto de vista de valores crudos como ajustados por valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, somnolencia e índice Charlson (Tabla 17).

Tabla 17. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre los parámetros del perfil lipídico en los pacientes del estudio

	Grupo CPAP		Grupo control		Diferencias intergrupo crudas† (IC 95%)	P	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC 95%)	P
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento				
Colesterol total (mg/dl)								
3 meses	177 ± 19	184 ± 36	179 ± 46	172 ± 46	15,3 (-2,8 – 33,4)	0,096	18,4 (-1,2 – 38,0)	0,064
6 meses		167 ± 36		179 ± 38	-11,4 (-32,9 – 10,1)	0,290	-9,6 (-32,6 – 13,5)	0,406
HDL-colesterol (mg/dl)								
3 meses	45 ± 11	50 ± 26	46 ± 11	47 ± 1	4,9 (-4,8 – 14,6)	0,311	3,5 (-7,7 – 14,8)	0,524
6 meses		46 ± 10		46 ± 13	1,3 (-4,8 – 7,4)	0,679	0,8 (-5,8 – 7,4)	0,800
LDL-colesterol (mg/dl)								
3 meses	107 ± 37	115 ± 32	112 ± 33	110 ± 30	6,8 (-8,7 – 22,3)	0,378	12,6 (-3,7 – 28,9)	0,124
6 meses		95 ± 31		113 ± 29	-22,2 (-40,8 – -3,6)	0,020	-26,3 (-47,4 – -5,1)	0,017
Colesterol total/HDL								
3 meses	4,07 ± 1,04	4,10 ± 1,19	3,93 ± 0,71	3,70 ± 0,84	0,302 (-0,188 – 0,792)	0,221	0,419 (-0,110 – 0,948)	0,116
6 meses		3,69 ± 0,85		4,02 ± 0,91	-0,394 (-0,887 – 0,010)	0,115	-0,448 (-0,934 – 0,039)	0,070
LDL/HDL								
3 meses	2,49 ± 0,98	2,63 ± 1,03	2,42 ± 0,64	2,32 ± 0,71	0,184 (-0,241 – 0,610)	0,386	0,362 (-0,144 – 0,868)	0,153
6 meses		2,11 ± 0,80		2,55 ± 0,76	-0,505 (-0,980 – -0,029)	0,038	-0,602 (-1,073 – -0,130)	0,014
Triglicéridos (mg/dl)								
3 meses	172 ± 89	171 ± 81	164 ± 54	145 ± 59	24,6 (-2,6 – 51,8)	0,076	25,7 (-4,4 – 55,8)	0,092
6 meses		143 ± 48		176 ± 103	-37,0 (-84,0 – 10,0)	0,120	-25,9 (-76,9 – 25,0)	0,309
Triglicéridos/colesterol-HDL								
3 meses	4,29 ± 3,00	4,21 ± 2,65	3,69 ± 1,31	3,22 ± 1,55	0,564 (-0,221 – 1,350)	0,155	0,713 (-0,191 – 1,618)	0,118
6 meses		3,20 ± 1,15		4,32 ± 3,11	-1,273 (-2,650 – 0,104)	0,069	-0,962 (-2,561 – 0,636)	0,229

Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

†Ajustadas por los valores basales; ‡Ajustadas por valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de Epworth e índice de Charlson

Aunque a los seis meses de tratamiento, se aprecien algunos cambios llamativos entre el grupo tratado con CPAP y el grupo de tratamiento control, tanto para los niveles plasmáticos de colesterol total (167 ± 36 vs. 177 ± 19 mg/dl) como de triglicéridos (143 ± 48 vs. 172 ± 89 mg/dl), estas diferencias no alcanzaron significación estadística (Figura 18).

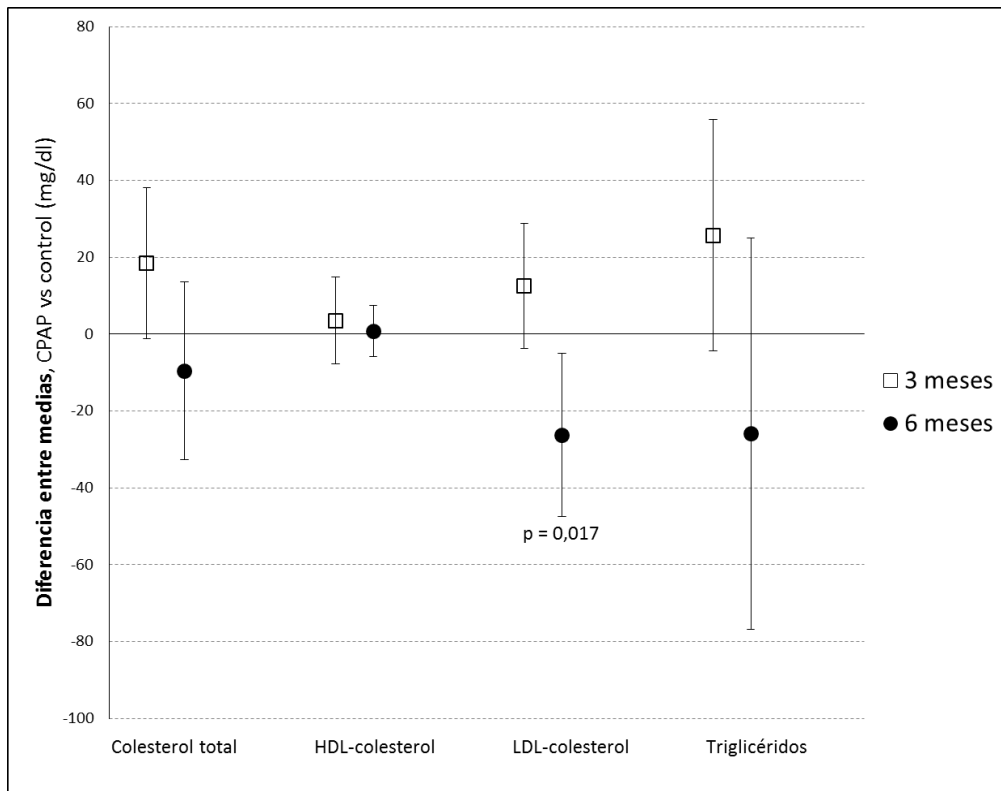


Figura 18. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior en relación a la intervención control sobre el perfil lipídico. Los datos están ajustados para el valor basal, edad, sexo, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson

Sin embargo, se comprueba que a los seis meses, los niveles plasmáticos de colesterol-LDL son inferiores en los pacientes tratados con CPAP frente al grupo de tratamiento control (95 ± 31 vs. 107 ± 37 mg/dl; $p=0,020$) (Figura 19). Esta diferencia se acentúa cuando los valores crudos se ajustan por los parámetros de confusión considerados ($p=0,017$) (Figura 20).

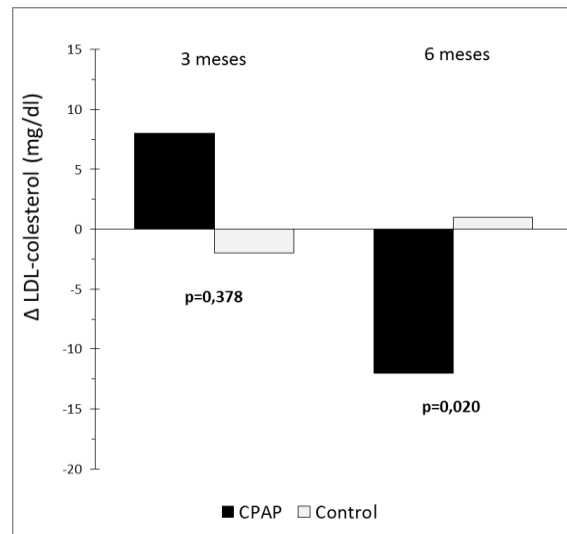


Figura 19. Cambio en la concentración de colesterol-LDL en los dos grupos de estudio

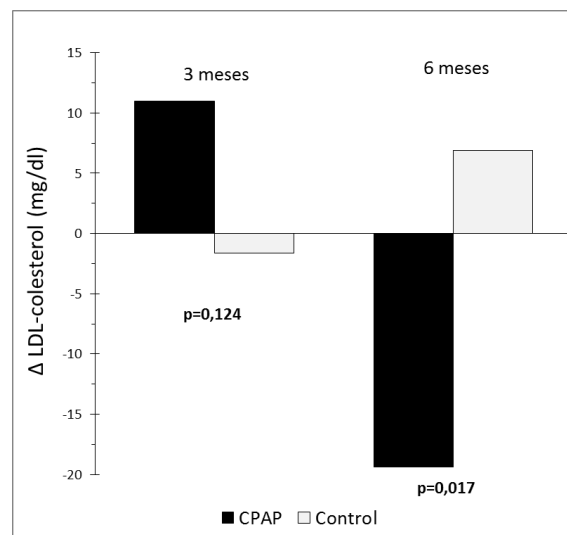


Figura 20. Cambio en la concentración de colesterol-LDL en los dos grupos de estudio. Se muestran las diferencias ajustadas por el valor basal, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson

También se apreció que el grupo tratado con CPAP tenía una menor relación LDL/HDL a los seis meses de tratamiento, tanto en la comparación cruda ($2,11 \pm 0,80$ vs. $2,49 \pm 0,98$; $p=0,038$) (Figura 21) como en la ajustada por los factores de confusión ($p=0,014$) (Figura 22).

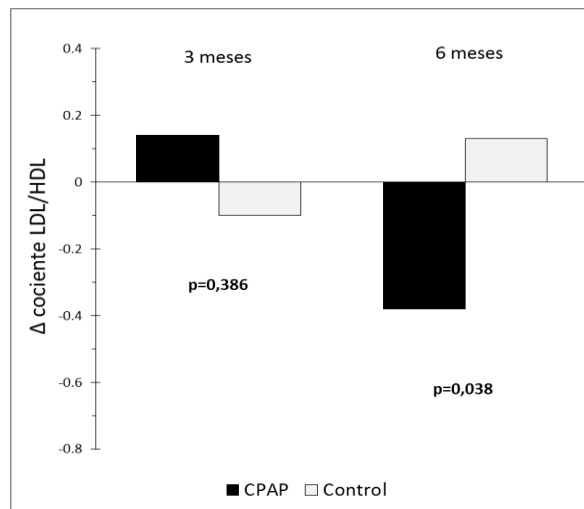


Figura 21. Cambio en el cociente LDL/HDL en los dos grupos de estudio

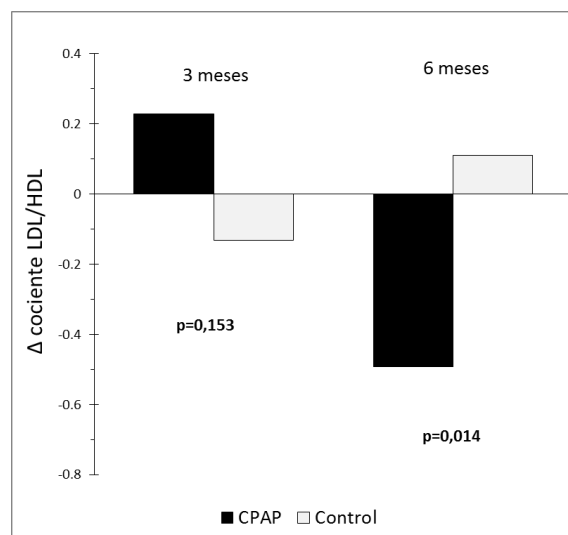


Figura 22. Cambio en el cociente LDL/HDL en los dos grupos de estudio. Se muestran las diferencias ajustadas por el valor basal, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson

El resto de parámetros bioquímicos analizados se recogen en la tabla 18. En la misma, se muestra la ausencia de variaciones significativas entre el grupo tratado con CPAP y el de tratamiento control.

Tabla 18. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre otros parámetros bioquímicos

	Grupo CPAP		Grupo control		Diferencias intergrupo crudas† (IC 95%)	P	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC 95%)	P
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento				
ASAT (UI/l)								
3 meses	26,1 ± 11,7	26,6 ± 10,6	29,0 ± 12,1	24,0 ± 6,8	2,8 (-1,7 – 7,4)	0,216	3,9 (0,05 – 7,7)	0,067
6 meses		23,8 ± 8,5		24,5 ± 6,9	-0,4 (-5,1 – 4,3)	0,853	0,06 (-4,9 – 5,0)	0,980
ALAT (UI/l)								
3 meses	30,5 ± 16,7	27,0 ± 13,1	33,9 ± 22,0	28,7 ± 10,4	0,9 (-5,0 – 5,4)	0,941	0,6 (-4,5 – 5,6)	0,820
6 meses		29,1 ± 15,7		27,6 ± 11,6	3,3 (-3,3 – 10,0)	0,317	2,9 (-4,4 – 10,2)	0,429
Creatinina (mg/dl)								
3 meses	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,004 (-0,06 – 0,05)	0,861	-0,005 (-0,06 – 4,6)	0,855
6 meses		1,0 ± 0,3		1,0 ± 0,2	-0,05 (-0,1 – 0,02)	0,177	-0,04 (-0,1 – 0,03)	0,276
TSH (μUI/ml)								
3 meses	2,4 ± 1,2	2,4 ± 1,2	4,3 ± 8,1	2,5 ± 2,1	0,08 (-0,8 – 1,0)	0,858	0,09 (-0,9 – 1,1)	0,846
6 meses		2,3 ± 1,2		2,3 ± 1,8	0,2 (-0,7 – 1,1)	0,608	0,3 (-0,7 – 1,4)	0,511
GH (ng/ml)								
3 meses	3,9 ± 13,8	0,9 ± 1,2	0,5 ± 0,8	1,1 ± 2,0	-0,04 (-1,1 – 1,1)	0,938	-0,04 (-1,2 – 1,1)	0,943
6 meses		0,6 ± 1,0		0,9 ± 1,1	-0,3 (-1,0 – 0,5)	0,457	-0,2 (-1,0 – 0,6)	0,623
IGF-1 (ng/ml)								
3 meses	122 ± 64	129 ± 28	124 ± 59	115 ± 54	11 (-8 – 29)	0,250	10 (-10 – 31)	0,324
6 meses		128 ± 45		108 ± 39	16 (-1 – 34)	0,064	11 (-8 – 30)	0,245
PCR (mg/l)								
3 meses	5,9 ± 9,2	1,1 ± 0,3	5,1 ± 5,8	10,2 ± 27,2	-5,4 (-19,1 – 8,3)	0,429	-5,1 (-19,3 – 9,1)	0,471
6 meses		4,1 ± 5,5		4,7 ± 6,8	-0,3 (-3,5 – 2,8)	0,823	-1,7 (-4,8 – 1,3)	0,246

*Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

†Ajustadas por los valores basales; ‡Ajustadas por valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson. Abreviaturas: ASAT=amino aspartato transferasa; ALAT=alanina amino transferasa; TSH=tirotrópina; GH=hormona del crecimiento; IGF-1=factor de crecimiento insulínico tipo 1 o somatomedina C; PCR=proteína C reactiva

4. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA SUPERIOR SOBRE EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

El efecto de la CPAP sobre el metabolismo de los hidratos de carbono se evaluó mediante el análisis de las diferencias intergrupo crudas y ajustadas por los valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ mínima nocturna, puntuación de la somnolencia en la escala de Epworth, dislipemia e índice de Charlson (Tabla 19).

La glucemia basal a los tres y a los seis meses de seguimiento no presentó variaciones estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo con CPAP.

La concentración plasmática de insulina no se modificó a los tres meses de tratamiento con CPAP ($16,0 \pm 11,6$ vs. $16,9 \pm 5,0$ μ U/ml; $p=0,375$), pero experimentó un descenso significativo a los seis meses ($13,1 \pm 6,1$ vs. $16,9 \pm 5,0$ μ U/ml; $p=0,004$), que se mantuvo al ajustar la comparación por los factores de confusión mencionados.

Los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada (HbA1c) tampoco difieren a los tres meses de tratamiento entre los dos grupos del estudio. Sin embargo, a los seis meses, resultan menores en el grupo tratado con CPAP con respecto al grupo de tratamiento control ($7,3 \pm 1,1$ vs. $7,6 \pm 0,7$; $p=0,02$) (Figura 23), mejoría que también se detecta en el análisis ajustado ($p=0,04$) (Figura 24).

Tabla 19. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono en la totalidad de pacientes con diabetes tipo 2

	Grupo CPAP		Grupo control		Diferencias intergrupo crudas†(IC 95%)	P	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC95%)	P	
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento					
Glucemia basal (mg/dl)									
	3 meses	166 ± 34	162 ± 43	169 ± 40	166 ± 72	2,95 (-30,7– 36,6)	0,860	-3,21 (-41,3– 34,9)	0,865
	6 meses		159 ± 38		162 ± 61	4,16 (-25,6–33,9)	0,780	23,9 (-6,4– 54,3)	0,119
Insulina (µU/ml)									
	3 meses	16,9 ± 5,0	16,0 ± 11,6	16,9 ± 4,4	18,3 ± 6,1	2,29 (-2,86– 7,45)	0,375	4,13 (-0,02– 8,28)	0,051
	6 meses		13,1 ± 6,1		18,5 ± 6,1	5,45 (1,87– 9,02)	0,004	5,15 (1,07– 9,23)	0,015
HbA1c (%)									
	3 meses	7,6 ± 1,3	7,7 ± 1,2	7,6 ± 0,7	7,5 ± 1,6	0,006 (-0,57– 0,58)	0,983	-0,07 (-0,75– 0,61)	0,836
	6 meses		7,3 ± 1,1		7,6 ± 0,7	0,37 (0,06 – 0,68)	0,022	0,37 (0,02 – 0,72)	0,040
HbA1c (mmol/l)									
	3 meses	60,4 ± 14,1	60,2 ± 13,3	59,1 ± 8,1	58,8 ± 17,7	-0,065 (-6,356– 6,223)	0,983	-0,765 (-8,191– 6,661)	0,836
	6 meses		56,2 ± 11,6		59,6 ± 7,8	4,042 (0,609 –7,474)	0,022	4,054 (0,203 –7,904)	0,040
Índice HOMA									
	3 meses	6,94 ± 1,95	5,92 ± 3,15	6,78 ± 1,49	6,75 ± 1,55	0,95 (-0,27– 2,18)	0,125	1,19 (-0,06–2,44)	0,061
	6 meses		5,01 ± 2,33		6,95 ± 1,64	2,02 (0,89– 3,15)	0,001	2,27 (0,93–2,27)	0,002
Log(HOMA)									
	3 meses	0,807 ± 0,137	0,721 ± 0,211	0,822 ± 0,095	0,819 ± 0,098	0,099 (0,021– 0,178)	0,014	0,113 (0,025– 0,201)	0,013
	6 meses		0,658 ± 0,198		0,829 ± 0,116	0,174 (0,089– 0,259)	<0,001	0,188 (0,090– 0,286)	<0,001
1/HOMA									
	3 meses	0,164 ± 0,055	0,211 ± 0,094	0,154 ± 0,034	0,156 ± 0,035	-0,053 (-0,087– -0,019)	0,003	-0,060 (-0,100– 0,020)	0,004
	6 meses		0,244 ± 0,129		0,154 ± 0,048	-0,088 (-0,134– -0,043)	<0,001	-0,092 (-0,143– -0,041)	0,001
Índice QUICKI									
	3 meses	0,479 ± 0,065	0,506 ± 0,055	0,480 ± 0,027	0,476 ± 0,031	-0,030 (-0,056– -0,005)	0,022	-0,041 (-0,069– -0,014)	0,004
	6 meses		0,523 ± 0,056		0,473 ± 0,032	-0,051 (-0,077– -0,025)	<0,001	-0,049 (-0,179– -0,019)	0,002

Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

† Ajustadas por valores basales; ‡ Ajustadas por valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ mínima nocturna, escala de somnolencia de Epworth, dislipemia e índice de Charlson

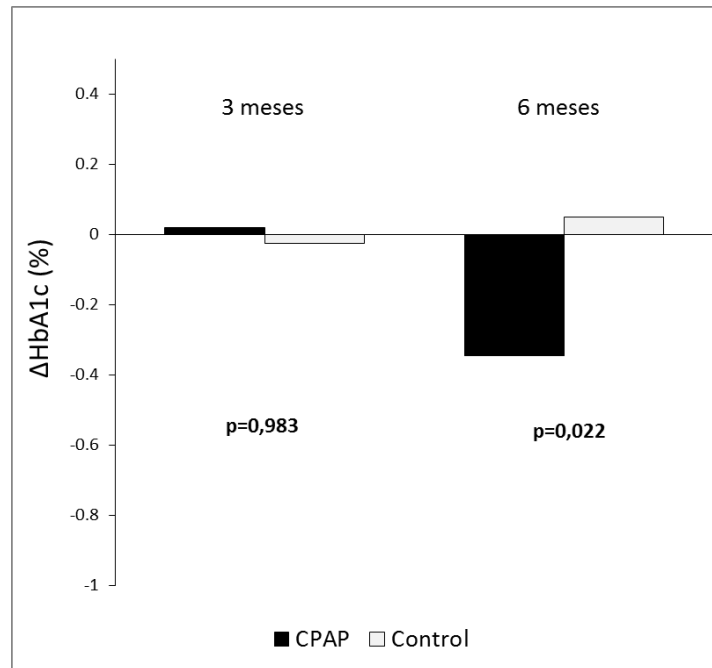


Figura 23. Cambio en la concentración de hemoglobina glucosilada en los dos grupos de estudio

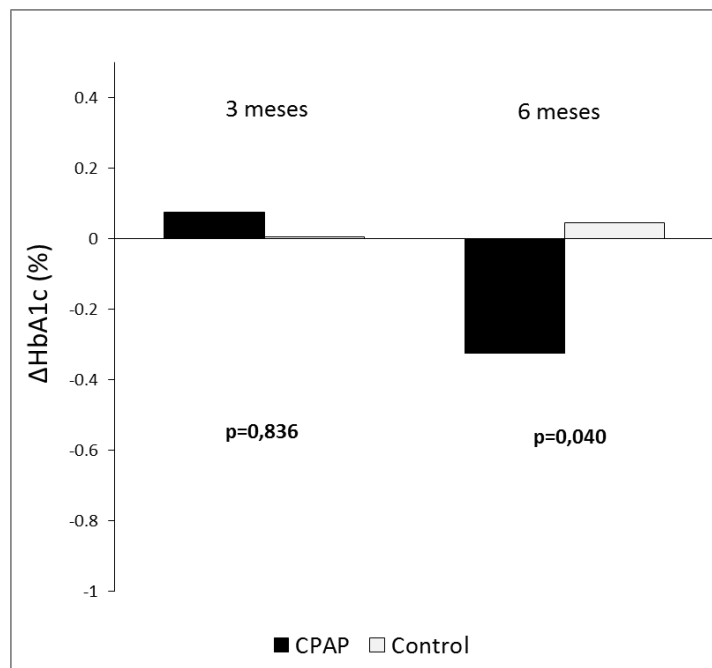


Figura 24. Cambio en la concentración de hemoglobina glucosilada en los dos grupos de estudio. Se muestran las diferencias ajustadas por el valor basal, sexo, edad, índice de masa corporal, índice de apneas-hipopneas, saturación de oxihemoglobina mínima nocturna, escala de somnolencia de Epworth, dislipemia e índice de Charlson

A los seis meses de tratamiento, también se registra un menor valor del índice HOMA en el grupo CPAP frente al de tratamiento control ($5,01 \pm 2,33$ vs. $6,94 \pm 1,95$; $p=0,001$) (Figura 25).

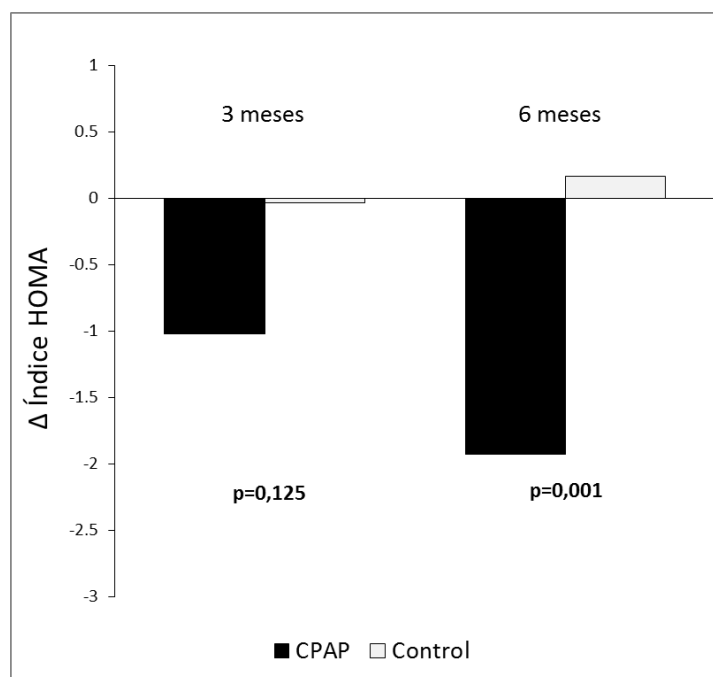


Figura 25. Cambio en el índice HOMA en los dos grupos de estudio

Esta diferencia también se mantenía después de ajustar los valores crudos por las variables de confusión consideradas ($p=0,002$) (Figura 26). En ambos casos, la mejoría se estableció a largo plazo y no a los tres meses del inicio del tratamiento.

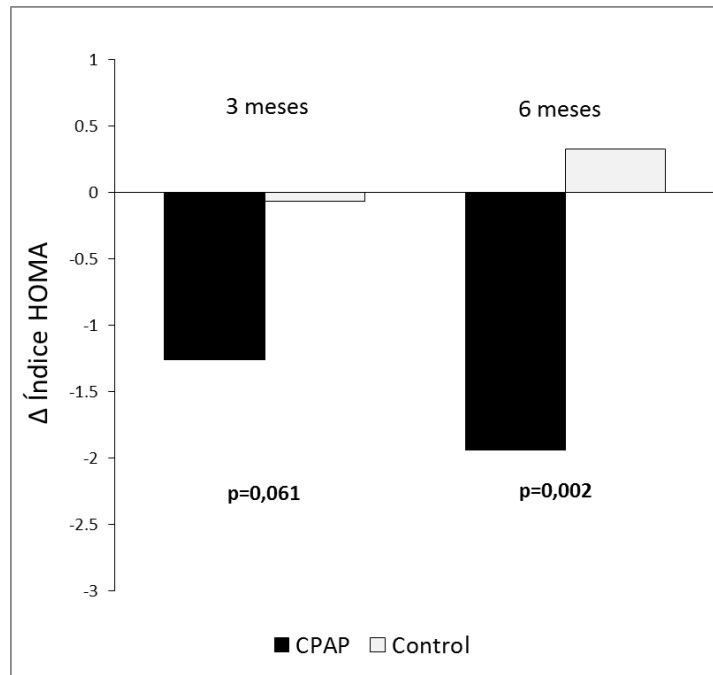


Figura 26. Cambio en el índice HOMA en los dos grupos de estudio. Se muestran las diferencias ajustadas por el valor basal, sexo, edad, índice de masa corporal, índice de apneas-hipopneas, saturación de oxihemoglobina mínima nocturna, escala de somnolencia de Epworth, dislipemia e índice de Charlson

Por el contrario, el índice QUICKI ya mostró diferencias significativas a favor del grupo de tratamiento con CPAP a los tres meses del estudio ($0,51 \pm 0,050$ vs. $48 \pm 0,05$; $p=0,02$), que se magnificaron a los seis meses ($0,52 \pm 0,06$ vs. $0,48 \pm 0,05$; $p<0,001$) (Figuras 27 y 28).

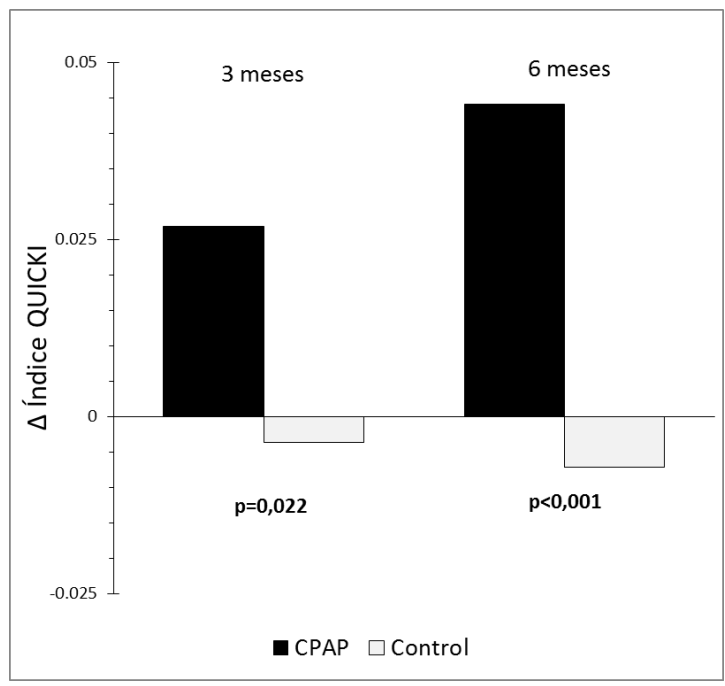


Figura 27. Cambio en el índice QUICKI en los dos grupos de estudio

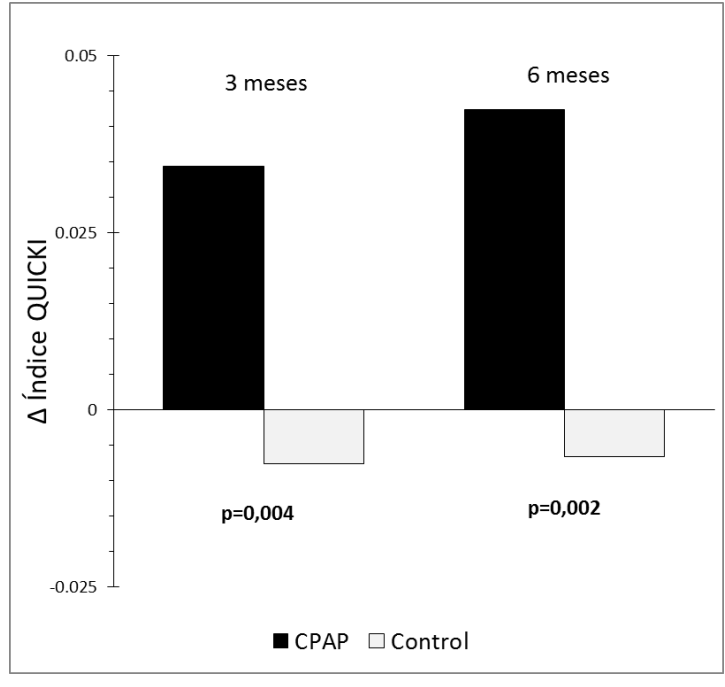


Figura 28. Cambio en el índice QUICKI en los dos grupos de estudio. Se muestran las diferencias ajustadas por el valor basal, sexo, edad, índice de masa corporal, índice de apneas-hipopneas, saturación de oxihemoglobina mínima nocturna, escala de somnolencia de Epworth, dislipemia e índice de Charlson

4.1. Análisis en el subgrupo de pacientes diabéticos tratados sin insulina

El efecto de la CPAP sobre el metabolismo de los hidratos de carbono también se evaluó en el subgrupo de pacientes diabéticos y con SAHS que no recibían tratamiento con insulina (Tabla 20).

En estos de pacientes, se detectó igualmente una mejoría en los niveles de HbA1c a los seis meses de tratamiento con CPAP ($6,8 \pm 0,6$ vs. $7,3 \pm 0,5$ %; $p=0,012$) ($p=0,023$).

En cuanto al índice HOMA, los pacientes con CPAP también tuvieron una mejoría a los seis meses de seguimiento ($6,89 \pm 2,04$ Vs $6,94 \pm 1,59$; $p=0,033$) y estos hallazgos se hacían más patentes si se ajustaban los resultados ($p=0,024$).

El aumento del índice QUICKI se detectaba en los pacientes con CPAP desde el inicio del seguimiento, aunque a los tres meses sólo fue significativo al ajustar los resultados a los parámetros establecidos ($p=0,049$). Sin embargo, a los seis meses de seguimiento las diferencias intergrupo eran evidentes, tanto en el análisis crudo ($0,525 \pm 0,059$ vs. $0,493 \pm 0,077$; $p=0,005$) como en el ajustado ($p=0,021$).

Tabla 20. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono en los pacientes con diabetes tipo 2 no tratados con insulina

	Grupo CPAP		Grupo control		Diferencias intergrupo crudas† (IC 95%)	P	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC95%)	P
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento				
Glucemia basal (mg/dl)								
3 meses	182 ± 34	162 ± 36	165 ± 43	148 ± 38	-11,7 (-48,6– 25,1)	0,511	-22,6 (-57,6– 12,3)	0,173
6 meses		161 ± 36		171 ± 82	0,8 (-61,2– 62,8)	0,978	10,5 (-44,3– 65,4)	0,670
Insulina (µU/ml)								
3 meses	15,7 ± 3,5	17,2 ± 7,9	17,2 ± 4,9	18,6 ± 6,1	-0,03 (-12,0– 11,9)	0,996	3,14 (-6,60– 12,88)	0,478
6 meses		12,6 ± 4,3		18,1 ± 7,4	5,62 (-0,58– 11,80)	0,072	5,71 (-6,20– 17,62)	0,294
HbA1c (%)								
3 meses	7,3 ± 0,5	7,4 ± 0,9	7,7 ± 0,8	8,1 ± 1,8	0,13 (-0,75–1,00)	0,771	-0,07 (-1,24–1,09)	0,894
6 meses		6,8 ± 0,6		7,6 ± 0,7	0,54 (0,13– 0,94)	0,012	0,65 (0,10–1,21)	0,023
HbA1c (mmol/l)								
3 meses	56,3 ± 5,9	57,3 ± 9,8	60,8 ± 8,2	64,9 ± 19,3	1,36 (-8,20–10,93)	0,771	-0,82 (-13,53–11,89)	0,894
6 meses		51,1 ± 6,7		59,8 ± 7,1	5,86 (1,42–10,30)	0,012	7,15 (1,11–13,19)	0,023
Índice HOMA								
3 meses	6,89 ± 2,04	7,07 ± 1,72	6,90 ± 1,25	5,89 ± 2,33	1,19 (-0,27– 2,65)	0,107	1,40 (-0,45–3,25)	0,128
6 meses		6,94 ± 1,59		5,12 ± 2,77	1,81 (0,15– 3,47)	0,033	2,63 (0,40–4,86)	0,024
Log(HOMA)								
3 meses	0,819 ± 0,138	0,741 ± 0,164	0,832 ± 0,079	0,837 ± 0,108	0,088 (-0,004– 0,180)	0,060	0,103 (0,018– 0,223)	0,090
6 meses		0,655 ± 0,231		0,829 ± 0,114	0,160 (0,047– 0,274)	0,008	0,200 (0,041– 0,358)	0,017
1/HOMA								
3 meses	0,160 ± 0,057	0,194 ± 0,071	0,150 ± 0,028	0,150 ± 0,038	-0,036 (-0,071– -0,0007)	0,046	-0,042 (-0,090– 0,005)	0,077
6 meses		0,255 ± 0,154		0,154 ± 0,048	-0,081 (-0,139– -0,022)	0,009	-0,086 (-0,167– -0,005)	0,039
Índice QUICKI								
3 meses	0,493 ± 0,077	0,502 ± 0,039	0,478 ± 0,019	0,473 ± 0,027	-0,024 (-0,048– -0,0002)	0,052	-0,033 (-0,066– -0,0002)	0,049
6 meses		0,525 ± 0,059		0,469 ± 0,024	-0,052 (-0,087– -0,017)	0,005	-0,051 (-0,094– -0,009)	0,021

Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

† Ajustadas por valores basales; ‡ Ajustadas por valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ mínima nocturna, escala de somnolencia de Epworth, dislipemia e índice de Charlson

4.2. Análisis por protocolo del efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

De los 24 pacientes que completaron la rama de tratamiento con CPAP, la lectura automática del uso de sus equipos domiciliarios mostró que en seis de ellos (25%) no se alcanzaba una utilización mínima de 4 horas por noche. Por dicho motivo, se realizó un análisis por protocolo, en el que sólo se incluyeron los 18 pacientes de la rama de CPAP que cumplieron adecuadamente la prescripción (Tabla 21).

Pese a la ligera disminución del tamaño muestral, esta evaluación confirma los hallazgos obtenidos en el análisis por protocolo, alcanzando una mayor magnitud en los cambios inducidos por la CPAP. Así, en los pacientes con un adecuado cumplimiento de la CPAP durante seis meses, se logra reducir en 0,463 unidades la hemoglobina glucosilada, el índice HOMA disminuye en 2,727 puntos, mientras que el índice QUICKI aumenta en 0,059 unidades.

Tabla 21. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono en el grupo control y en los pacientes con adecuada adherencia al tratamiento con la presión positiva continua en la vía aérea superior

	Grupo CPAP cumplidores (n=18)		Grupo control (n=24)		Diferencias intergrupo crudas†(IC 95%)	p	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC95%)	p
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento				
Glucemia basal (mg/dl)								
3 meses	172 ± 35	161 ± 45	169 ± 40	166 ± 72	6,50 (-31,4 – 44,4)	0,731	5,68 (-37,97 – 49,33)	0,792
6 meses		155 ± 35		162 ± 61	7,72 (-25,1 – 40,5)	0,637	27,96 (-7,27 – 63,18)	0,116
Insulina (µU/ml)								
3 meses	16,1 ± 5,2	15,9 ± 12,5	16,9 ± 4,4	18,3 ± 6,1	1,94 (-3,75 – 7,65)	0,493	3,813 (-0,416 – 8,042)	0,076
6 meses		11,4 ± 3,8		18,5 ± 6,1	6,93 (3,65 – 10,20)	<0,001	5,958 (2,063 – 9,853)	0,004
HbA1c (%)								
3 meses	7,8 ± 1,4	7,6 ± 1,4	7,6 ± 0,7	7,5 ± 1,6	0,189 (-0,451 – 0,828)	0,554	0,086 (-0,707 – 0,880)	0,826
6 meses		7,4 ± 1,2		7,6 ± 0,7	0,357 (0,010 – 0,705)	0,044	0,463 (0,067 – 0,859)	0,024
HbA1c (mmol/l)								
3 meses	61,5 ± 15,5	59,7 ± 14,8	59,1 ± 8,1	58,8 ± 17,7	2,062 (-4,927 – 9,051)	0,554	0,943 (-7,730 – 9,617)	0,826
6 meses		57,4 ± 12,9		59,6 ± 7,8	3,906 (0,111 – 7,700)	0,004	5,056 (0,728 – 9,383)	0,024
Índice HOMA								
3 meses	6,95 ± 2,21	5,84 ± 3,37	6,78 ± 1,49	6,75 ± 1,55	1,039 (-0,260 – 2,337)	0,114	1,244 (-0,117 – 2,606)	0,072
6 meses		4,28 ± 1,50		6,95 ± 1,64	2,758 (1,877 – 3,639)	<0,001	2,727 (1,673 – 3,781)	<0,001
Log(HOMA)								
3 meses	0,819 ± 0,147	0,709 ± 0,222	0,822 ± 0,095	0,819 ± 0,098	0,108 (0,026 – 0,189)	0,011	0,116 (0,020 – 0,213)	0,020
6 meses		0,601 ± 0,179		0,829 ± 0,116	0,228 (0,151 – 0,306)	<0,001	0,231 (0,140 – 0,322)	<0,001
1/HOMA								
3 meses	0,160 ± 0,058	0,219 ± 0,100	0,154 ± 0,034	0,156 ± 0,035	-0,057 (-0,093 – -0,022)	0,002	-0,062 (-0,107 – -0,017)	0,009
6 meses		0,274 ± 0,134		0,154 ± 0,048	-0,113 (-0,160 – -0,067)	<0,001	-0,115 (-0,168 – -0,062)	<0,001
Índice QUICKI								
3 meses	0,483 ± 0,075	0,508 ± 0,055	0,480 ± 0,027	0,476 ± 0,031	-0,031 (-0,058 – -0,004)	0,024	-0,044 (-0,072 – -0,015)	0,004
6 meses		0,535 ± 0,055		0,473 ± 0,032	-0,062 (-0,088 – -0,035)	<0,001	-0,059 (-0,092 – -0,027)	0,001

Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

† Ajustadas por valores basales; ‡ Ajustadas por valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ mínima nocturna, escala de somnolencia de Epworth, dislipemia e índice de Charlson

5. EFECTO DE LA PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA SUPERIOR SOBRE LA INFLAMACIÓN, ESTRÉS OXIDATIVO Y LAS HORMONAS REGULADORAS DEL APETITO

En la tabla 22 queda patente la comparación de las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores evaluados en los dos grupos del estudio. En el análisis crudo no se aprecian diferencias significativas. Por el contrario, el análisis ajustado muestra una reducción de la concentración plasmática de IL-1 β a los seis meses de tratamiento con CPAP en relación al grupo que recibió tratamiento convencional (Figura 29).

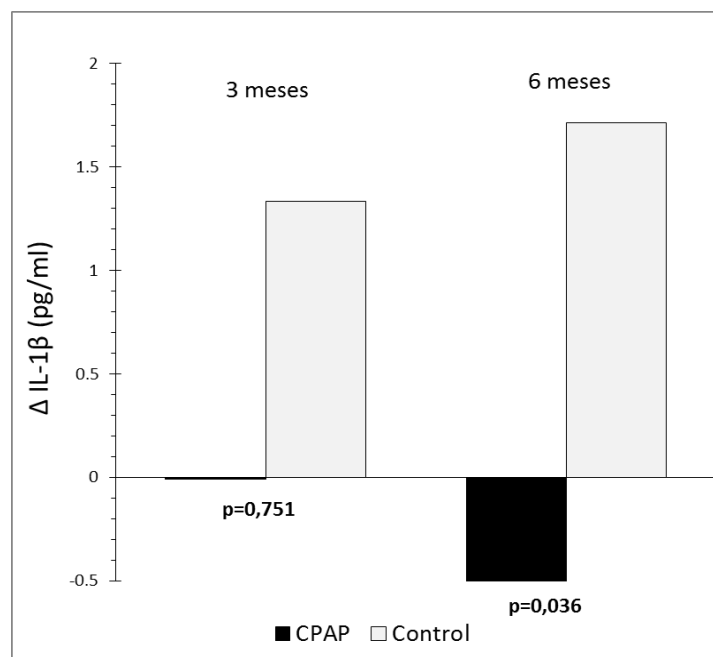


Figura 29. Cambio en la concentración plasmática de la interleucina (IL)-1 β en los dos grupos de estudio. Se muestran las diferencias ajustadas por el valor basal, sexo, índice de masa grasa, índice cintura-cadera, índice de apneas-hipopneas, saturación de oxihemoglobina media nocturna y tratamiento con insulina.

Tabla 22. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores sistémicos en los pacientes del estudio

	Grupo CPAP		Grupo control		Diferencias intergrupo crudas† (IC 95%)	P	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC95%)	P
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento				
8-isoprostano (pg/ml)								
3 meses	9,56 ± 3,51	9,19 ± 3,03	9,50 ± 3,38	13,75 ± 2,45	-4,75 (-13,28 – 4,15)	0,276	-9,56 (-28,72 – 9,60)	0,256
6 meses		9,28 ± 1,56		9,56 ± 1,20				
IL-6 (pg/ml)								
3 meses	9,11 ± 3,53	10,89 ± 4,48	8,07 ± 4,95	13,30 ± 3,65	-2,42 (-15,07 – 10,23)	0,684	-1,47 (-22,19 – 19,25)	0,862
6 meses		9,60 ± 2,67		9,06 ± 3,29				
IL-8 (pg/ml)								
3 meses	7,52 ± 2,63	8,13 ± 1,17	7,36 ± 2,98	8,06 ± 0,96	0,07 (-3,23 – 3,37)	0,965	0,573 (-2,54 – 3,69)	0,656
6 meses		5,88 ± 9,51		9,51 ± 1,97				
IL-1β (pg/ml)								
3 meses	1,42 ± 1,44	0,96 ± 1,91	1,04 ± 1,03	2,90 ± 1,55	-1,94 (-7,36 – 3,48)	0,451	-1,35 (-11,67 – 8,98)	0,751
6 meses		0,54 ± 0,92		2,27 ± 1,13				
TNF-α (pg/ml)								
3 meses	6,16 ± 2,56	6,77 ± 0,95	5,79 ± 2,17	6,79 ± 0,78	-0,02 (-2,70 – 2,67)	0,990	0,35 (-1,90 – 2,59)	0,709
6 meses		5,66 ± 0,86		5,21 ± 1,07				
Leptina (ng/ml)								
3 meses	2,11 ± 1,58	1,27 ± 0,26	2,12 ± 2,05	1,83 ± 0,21	-0,56 (-1,29 – 0,18)	0,124	-0,17 (-1,69 – 1,35)	0,785
6 meses		1,38 ± 0,28		1,82 ± 0,35				
Adiponectina (ng/ml)								
3 meses	439,3 ± 271,9	345,1 ± 85,1	299,5 ± 143,1	439,8 ± 69,4	-94,7 (-144,9 – 334,2)	0,406	-643,7 (-588,1 – 459,3)	0,765
6 meses		339,8 ± 167,6		565,9 ± 206,2				

Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

† Ajustadas por valores basales; ‡ Ajustadas por valores basales, sexo, índice de masa grasa, índice cintura-cadera, IAH, SpO₂ media nocturna y tratamiento con insulina.

6. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA SUPERIOR SOBRE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD Y LA ACTIVIDAD FÍSICA

La evaluación del estado de salud mediante el cuestionario EuroQoL-5D, tanto en la puntuación total como en las tarifas de la escala analógica visual y de equivalencia temporal, no mostraron diferencias significativas entre el grupo control y el grupo CPAP durante el ensayo. En cuanto al cuestionario para valorar la actividad física cotidiana, tampoco se objetivó mejoría de las puntuaciones en el grupo CPAP en comparación con el grupo control (Figura 30) (Tabla 23).

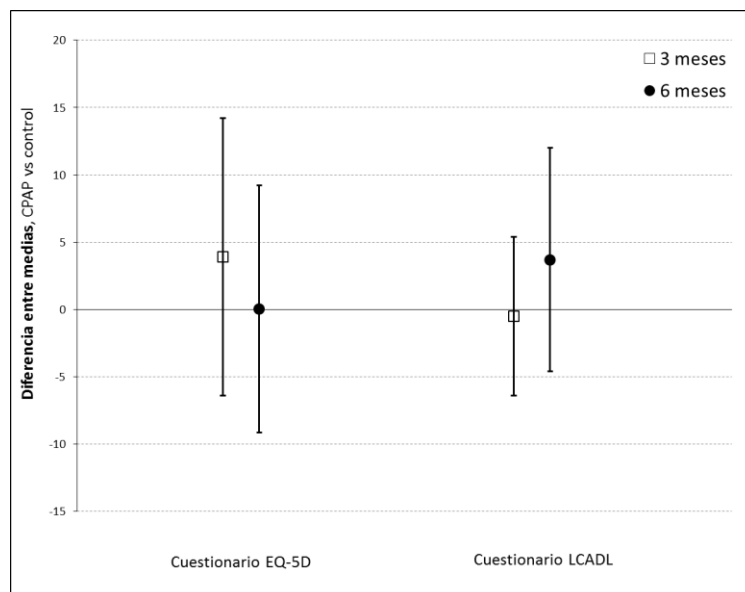


Figura 30. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior en relación a la intervención control sobre la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el cuestionario EQ5D y sobre la actividad física cotidiana valorada con el cuestionario LCADL. Los datos están ajustados para el valor basal, edad, sexo, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson

Tabla 23. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre los la puntuación total y tarifas del cuestionario EuroQoL-5D y sobre la puntuación total del cuestionario LCADL

	Grupo CPAP		Grupo control		Diferencias intergrupo crudas† (IC 95%)	p	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC 95%)	p	
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento					
EQ5D termómetro									
	3 meses	68,0 ± 13,8	72,0 ± 15,8	68,1 ± 22,3	69,5 ± 21,4	3,6 (-5,7 – 13,0)	0,438	3,9 (-6,5 – 14,2)	0,452
	6 meses		66,9 ± 15,7		71,4 ± 20,3	-3,3 (-12,4 – 5,8)	0,472	0,02 (-9,3 – 9,2)	0,997
Tarifa EVA									
	3 meses	0,770 ± 0,178	0,765 ± 0,202	0,696 ± 0,230	0,680 ± 0,264	0,007 (-0,086 – 0,099)	0,886	0,062 (-0,036 – 0,161)	0,205
	6 meses		0,753 ± 0,201		0,720 ± 0,258	-0,024 (-0,122 – 0,075)	0,629	0,011 (-0,095 – 0,116)	0,838
Tarifa ET									
	3 meses	0,822 ± 0,195	0,805 ± 0,230	0,734 ± 0,290	0,697 ± 0,334	0,019 (-0,090 – 0,128)	0,727	0,067 (-0,029 – 0,162)	0,167
	6 meses		0,795 ± 0,235		0,745 ± 0,322	-0,016 (-0,138 – 0,107)	0,798	-0,008 (-0,128 – 0,112)	0,894
Actividad física cotidiana (cuestionario LCADL)									
	3 meses	22,1 ± 14,7	18,7 ± 8,8	19,9 ± 10,7	18,2 ± 8,6	-0,4 (-5,0 – 4,3)	0,876	-0,5 (-6,3 – 5,4)	0,864
	6 meses		23,0 ± 13,4		17,1 ± 11,9	7,3 (3,4 – 14,2)	0,039	3,7 (-4,7 – 12,0)	0,375

Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

†Ajustadas por los valores basales; ‡Ajustadas por valores basales, sexo, edad, BMI, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson. Abreviaturas: EQ5D=*European Quality of Life 5-Dimensions*; EVA=escala visual analógica; ET=equivalencia temporal; LCADL=*London Chest Activity of Daily Living*; IMC=índice de masa corporal; SpO₂=saturación de oxihemoglobina; CT90=tiempo con SpO₂<90%

En el análisis ajustado de las puntuaciones de los diferentes dominios del cuestionario de salud SF-12, a los seis meses de tratamiento con CPAP, se apreció un incremento de la puntuación del rol emocional ($p=0,010$) y también se vio una disminución cuasi-significativa ($p=0,052$) en la puntuación de la función social (Figura 31).

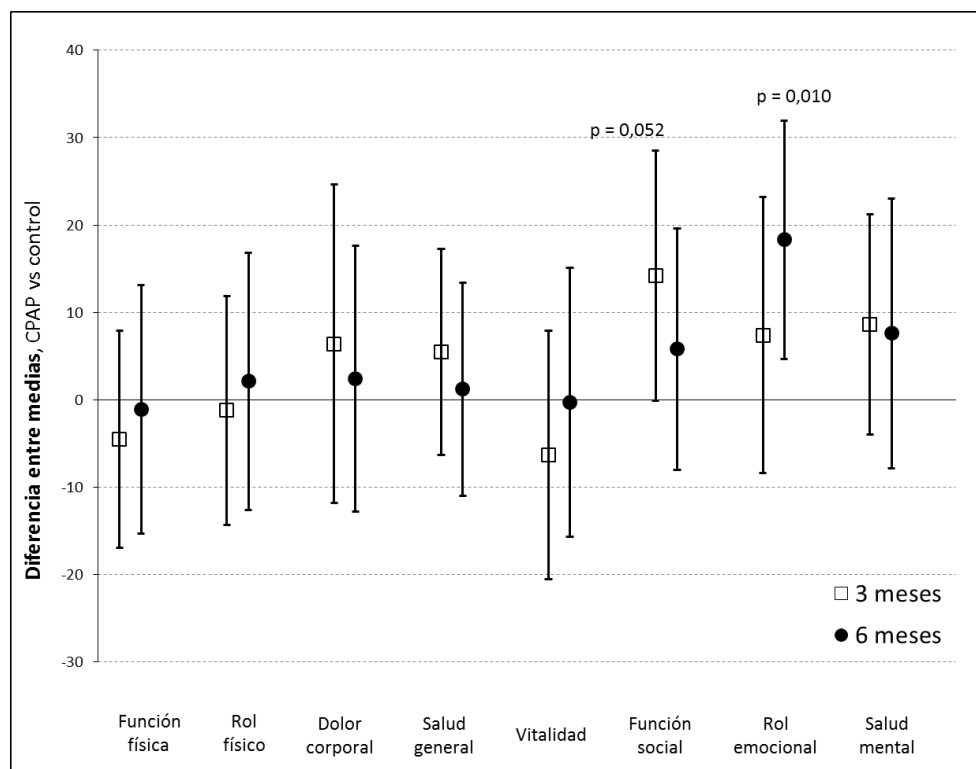


Figura 31. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior en relación a la intervención control sobre los dominios del cuestionario SF12. Los datos están ajustados para el valor basal, edad, sexo, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson

El resto de los dominios evaluados no mostraron diferencias intergrupo, ni a los tres ni a los seis meses de tratamiento, como se muestra en la tabla 24.

Tabla 24. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre los dominios del cuestionario SF-12

	Grupo CPAP		Grupo control		Diferencias intergrupo crudas† (IC 95%)	P	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC 95%)	P
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento				
Función física								
3 meses	58,3 ± 34,3	55,4 ± 35,3	53,4 ± 33,9	52,5 ± 32,3	-7,5 (-19,9 – 4,8)	0,224	-4,5 (-16,8 – 7,9)	0,464
6 meses		57,3 ± 35,0		58,7 ± 33,4	-8,9 (-22,1 – 4,3)	0,179	-1,1 (-15,3 – 13,1)	0,875
Rol físico								
3 meses	69,8 ± 32,3	72,4 ± 29,4	63,1 ± 32,2	74,4 ± 25,5	-5,7 (-16,9 – 5,4)	0,303	-1,2 (-14,2 – 11,9)	0,856
6 meses		71,9 ± 26,6		71,2 ± 26,8	-2,4 (-14,5 – 9,7)	0,690	2,1 (-12,6 – 16,8)	0,775
Dolor corporal								
3 meses	74,0 ± 35,0	70,8 ± 35,1	64,1 ± 34,4	67,4 ± 29,6	-4,9 (-20,6 – 10,8)	0,532	6,4 (-11,8 – 24,6)	0,479
6 meses		74,0 ± 32,5		72,8 ± 30,1	-6,3 (-20,2 – 7,6)	0,367	2,4 (-12,7 – 17,6)	0,745
Salud general								
3 meses	44,4 ± 19,5	46,5 ± 22,3	43,6 ± 23,1	47,0 ± 27,9	-1,2 (-12,6 – 10,2)	0,833	5,5 (-6,3 – 17,3)	0,346
6 meses		43,5 ± 25,4		49,4 ± 21,6	-6,9 (-18,3 – 4,6)	0,233	1,2 (-10,9 – 13,4)	0,836
Vitalidad								
3 meses	53,1 ± 24,8	50,0 ± 35,4	50,0 ± 23,1	56,0 ± 29,5	-9,0 (-24,7 – 6,6)	0,250	-6,3 (-20,6 – 7,9)	0,370
6 meses		54,2 ± 24,1		58,0 ± 28,2	-4,8 (-18,8 – 9,2)	0,489	-0,3 (-15,7 – 15,1)	0,969
Función social								
3 meses	82,3 ± 23,9	79,2 ± 26,2	67,4 ± 31,5	63,6 ± 34,3	8,2 (-7,9 – 24,3)	0,312	14,2 (-0,1 – 28,5)	0,052
6 meses		81,3 ± 23,6		72,8 ± 28,1	2,7 (-10,9 – 16,2)	0,694	5,8 (-7,9 – 19,6)	0,394
Rol emocional								
3 meses	81,8 ± 18,8	87,5 ± 20,5	68,5 ± 28,7	75,0 ± 28,5	7,6 (-5,9 – 21,1)	0,261	7,4 (8,4 – 23,2)	0,343
6 meses		86,5 ± 26,0		70,5 ± 26,3	10,4 (3,7 – 24,5)	0,143	18,3 (4,6 – 31,9)	0,010
Salud mental								
3 meses	70,7 ± 23,1	73,0 ± 20,1	71,9 ± 26,2	64,4 ± 22,3	13,3 (1,5 – 25,1)	0,028	8,6 (-4,1 – 21,2)	0,175
6 meses		71,9 ± 20,9		67,6 ± 23,0	6,2 (-7,4 – 19,9)	0,362	7,6 (-7,9 – 23,0)	0,323

Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

†Ajustadas por los valores basales; ‡Ajustadas por valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson

Por último, se detectan algunas diferencias significativas en la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario específico para la diabetes (Tabla 25). A los tres meses del tratamiento, el grupo CPAP tiene una mejoría en el dominio satisfacción ($32 \pm 9,3$ vs. $35,7 \pm 7,3$; $p=0,035$) y en la puntuación total ($85,2 \pm 23,1$ vs. $88,5 \pm 22,9$; $p=0,018$), que no se mantienen a los seis meses (Figura 32).

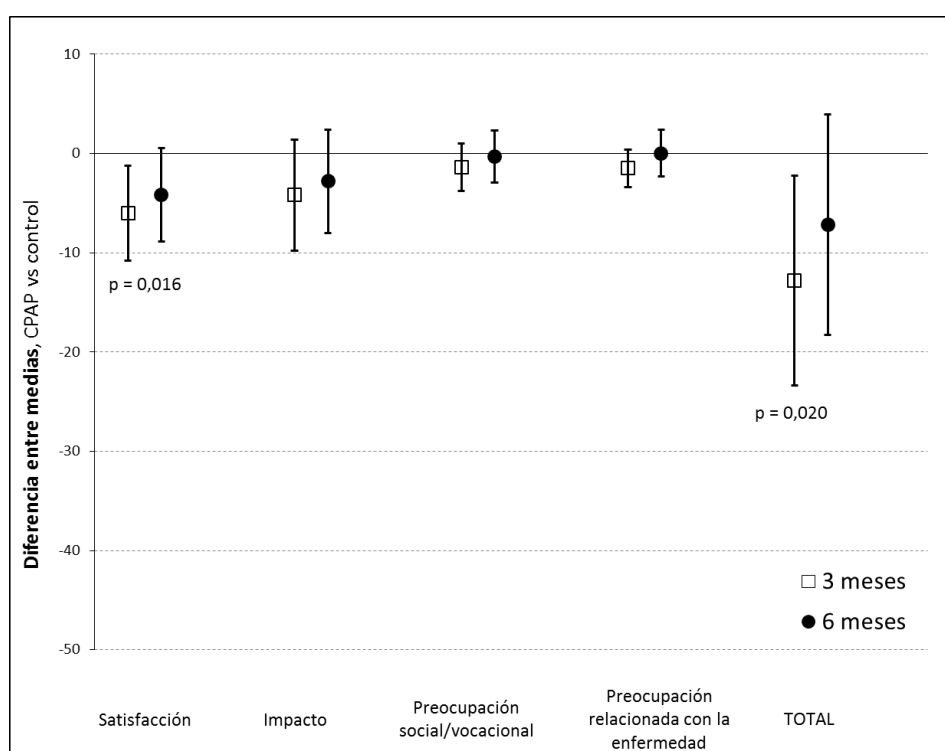


Figura 32. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior en relación a la intervención control sobre las dimensiones y puntuación total del cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus (DQoL). Los datos están ajustados para el valor basal, edad, sexo, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson

Tabla 25. Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre las dimensiones y puntuación total del cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus (DQol)

	Grupo CPAP		Grupo control		Diferencias intergrupo crudas† (IC 95%)	p	Diferencias intergrupo ajustadas‡ (IC 95%)	p
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento				
Satisfacción								
3 meses	35,7 ± 7,3	32,0 ± 9,3	38,0 ± 11,0	38,4 ± 9,9	-4,8 (-9,2 – -0,4)	0,035	-6,0 (-10,8 – -1,2)	0,016
6 meses		34,0 ± 8,5		40,5 ± 12,5	-3,3 (-7,3 – 0,7)	0,106	-4,2 (-8,9 – 0,5)	0,076
Impacto								
3 meses	31,8 ± 10,2	29,2 ± 9,3	29,0 ± 9,1	30,0 ± 11,7	-3,1 (-8,2 – 2,1)	0,238	-4,2 (-9,7 – 1,4)	0,139
6 meses		31,2 ± 9,4		30,0 ± 10,9	-1,1 (-6,0 – 3,8)	0,655	-2,8 (-7,9 – 2,4)	0,279
Preocupación social/vocacional								
3 meses	11,4 ± 6,1	9,9 ± 3,7	9,8 ± 3,6	10,3 ± 4,5	-1,4 (-3,4 – 0,6)	0,164	-1,4 (-3,8 – 1,0)	0,238
6 meses		10,8 ± 5,3		9,7 ± 4,9	-0,1 (-2,5 – 2,4)	0,961	-0,3 (-2,9 – 2,3)	0,812
Preocupación relativa a la diabetes								
3 meses	9,6 ± 4,4	8,0 ± 3,7	8,2 ± 3,7	9,2 ± 4,6	-1,5 (-3,4 – 0,4)	0,114	-1,5 (-3,4 – 0,4)	0,111
6 meses		9,3 ± 4,0		8,0 ± 4,5	0,4 (-1,8 – 2,6)	0,708	0,03 (-2,3 – 2,4)	0,980
Puntuación total								
3 meses	88,5 ± 22,9	79,2 ± 22,3	85,0 ± 22,0	88,0 ± 25,3	-11,7 (-21,3 – -2,1)	0,018	-12,8 (-23,3 – -2,2)	0,020
6 meses		85,2 ± 23,1		88,2 ± 26,5	-4,9 (-15,5 – 5,7)	0,354	-7,2 (-18,3 – 3,9)	0,197

Diferencias intergrupo = (diferencias en grupo control) – (diferencias en grupo CPAP)

†Ajustadas por los valores basales; ‡Ajustadas por valores basales, sexo, edad, IMC, IAH, SpO₂ media nocturna, CT90, escala de somnolencia de Epworth e índice de Charlson.

7. PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO

En el conjunto de pacientes aleatorizados, se analizaron los parámetros relacionados con la situación basal de su metabolismo hidrocarbonado, específicamente con la HbA1c, el índice HOMA y el índice QUICKI.

7.1. Análisis bi-variante

Las relaciones entre la concentración plasmática de HbA1c y los principales parámetros antropométricos, de sueño y bioquímicos se exponen en la tabla 26. Los niveles plasmáticos de HbA1c mostraron una relación significativa con el índice de desaturación (Figura 33), el número de apneas centrales (Figura 34), el porcentaje de apneas obstructivas (Figura 35), la saturación media nocturna (Figura 36), el porcentaje de tiempo durante la noche que el paciente tiene una saturación por debajo de 90% (Figura 37), el diámetro del cuello (Figura 38) y con los niveles plasmáticos de ALAT (Figura 39).

Tabla 26. Modelos de correlación para la concentración plasmática de hemoglobina glucosilada (HbA1c) basal en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2*

<i>Parámetro</i>	<i>r</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
Edad (años)	-0,059	-0,332 – 0,223	0,683
IMC (Kg/m ²)	0,105	-0,179 – 0,372	0,469
FMI (Kg/m ²)	-0,011	-0,288 – 0,268	0,937
FFMI (Kg/m ²)	0,209	-0,074 – 0,461	0,146
IAH (h ⁻¹)	0,215	-0,067 – 0,465	0,133
ID (h ⁻¹)	0,465	0,199 – 0,667	0,001
Apneas obstructivas, n°	-0,082	-0,361 – 0,210	0,584
Apneas centrales, n°	0,547	0,305 – 0,723	0,000
Apneas mixtas, n°	0,026	-0,273 – 0,320	0,868
Apneas-hipopneas obstructivas (%)	-0,293	-0,533 – - 0,010	0,043
SpO ₂ media nocturna (%)	-0,312	-0,548 – - 0,031	0,031
SpO ₂ mínima nocturna (%)	0,033	-0,251 – 0,311	0,820
CT90 (%)	-0,306	-0,545 – -0,021	0,036
Escala de Epworth	-0,015	-0,292 – 0,264	0,917
Paquetes x año	-0,009	-0,362 – 0,346	0,960
Edad al diagnóstico (años)	-0,116	-0,387 – 0,174	0,432
Tiempo desde el diagnóstico (años)	0,088	-0,211 – 0,372	0,566
Índice de Charlson	0,198	-0,085 – 0,451	0,169
Índice de Charlson ajustado por edad	0,081	-0,202 – 0,351	0,578
Metabolismo basal (kcal)	0,238	-0,043 – 0,484	0,096
Perímetro cuello (cm)	0,374	0,107 – 0,591	0,007
Perímetro cintura (cm)	0,239	-0,042 – 0,485	0,095
Perímetro cadera (cm)	0,141	-0,143 – 0,404	0,351
Índice cintura-cadera	0,146	-0,138 – 0,408	0,313
PAS diurna (mmHg)	0,153	-0,131 – 0,414	0,289
PAD diurna (mmHg)	-0,101	-0,369 – 0,182	0,487
PAM diurna (mmHg)	-0,026	-0,302 – 0,254	0,859
PAS nocturna (mmHg)	0,172	- 0,115 – 0,432	0,237
PAD nocturna (mmHg)	-0,041	- 0,319 – 0,243	0,782
PAM nocturna (mmHg)	0,002	-0,279 – 0,283	0,992
Efecto <i>dipper</i> (% caída)	-0,057	-0,333 – 0,228	0,698
Colesterol (mg/dl)	-0,028	-0,304 – 0,252	0,846
HDL- colesterol (mg/dl)	-0,126	-0,393 – 0,161	0,387
LDL- colesterol (mg/dl)	0,079	-0,397 – 0,398	0,597
Triglicéridos (mg/dl)	0,005	-0,277 – 0,286	0,973
ASAT (UI/l)	0,221	-0,074 – 0,480	0,139
ALAT (UI/l)	0,306	0,030 – 0,538	0,031
Creatinina (mg/dl)	0,020	-0,260 – 0,297	0,888
TSH (μUI/ml)	-0,176	-0,436 – 0,111	0,227
GH (ng/ml)	0,102	-0,197 – 0,384	0,506
IGF-1 (ng/ml)	0,295	-0,002 – 0,544	0,052

* Los datos presentados son el coeficiente de correlación de Pearson, el intervalo de confianza al 95% (IC95%) del cociente de correlación y su significación estadística (p).

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; FMI: índice de masa grasa; FFMI: índice de masa libre de grasa; IAH: índice de apneas-hipopneas; ID: índice de desaturación; SpO₂: saturación de oxihemoglobina; CT90: porcentaje de sueño con saturación inferior 90%; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; ASAT: amino aspartato transferasa; ALAT: alanina amino transferasa; TSH: tirotropina; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1 o somatomedina.

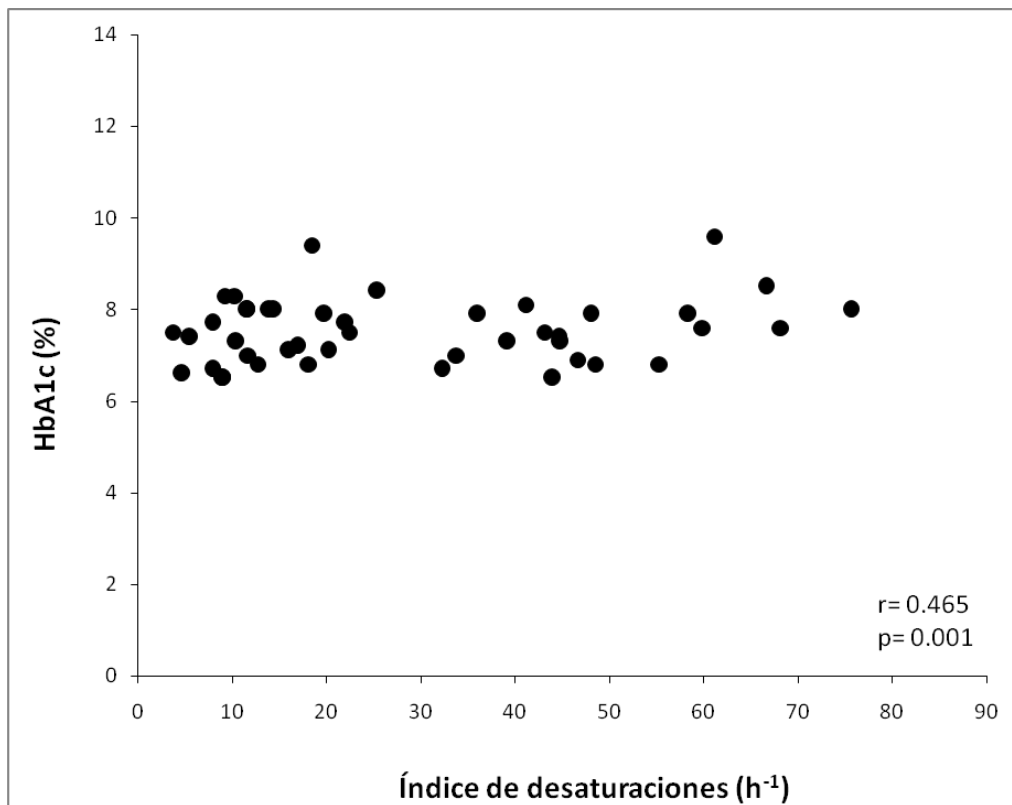


Figura 33. Relación entre el índice de desaturación y los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2

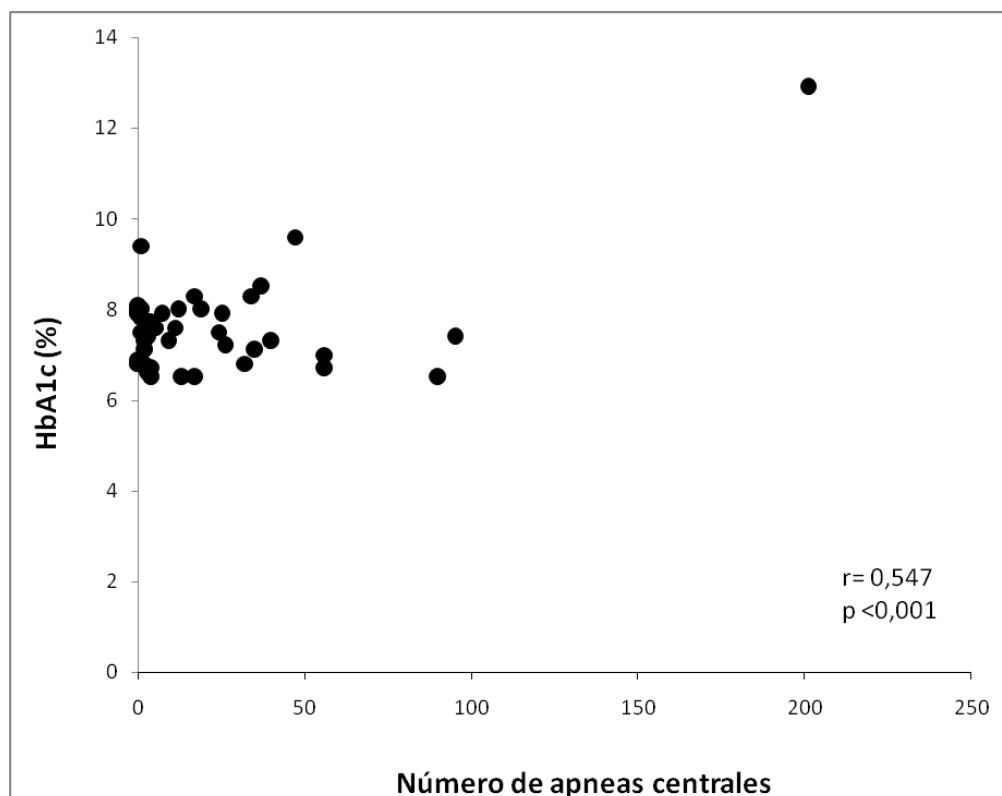


Figura 34. Relación entre el número de apneas centrales y los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2

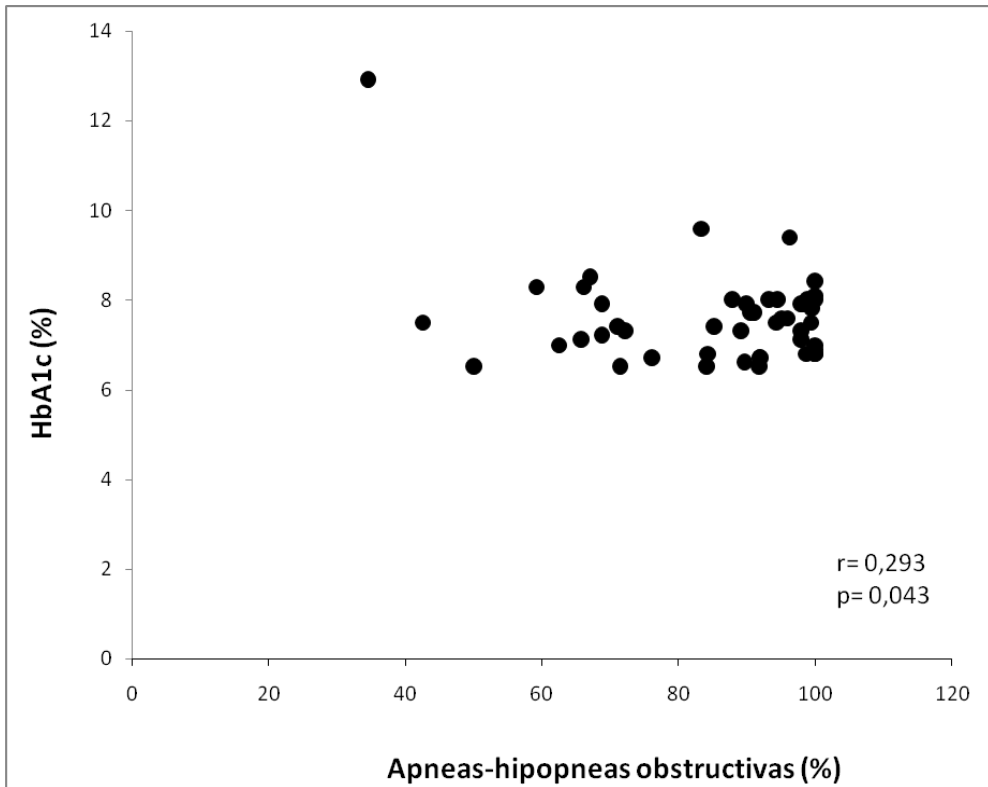


Figura 35. Relación entre el porcentaje de apneas-hipopneas obstructivas y los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2

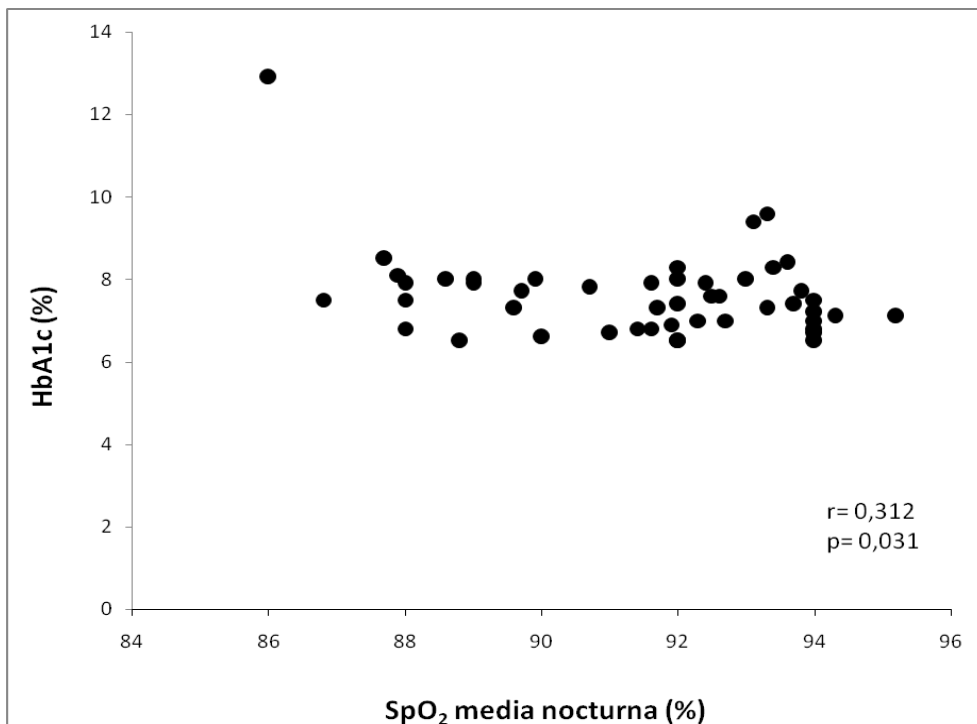


Figura 36. Relación entre la saturación media nocturna y los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2

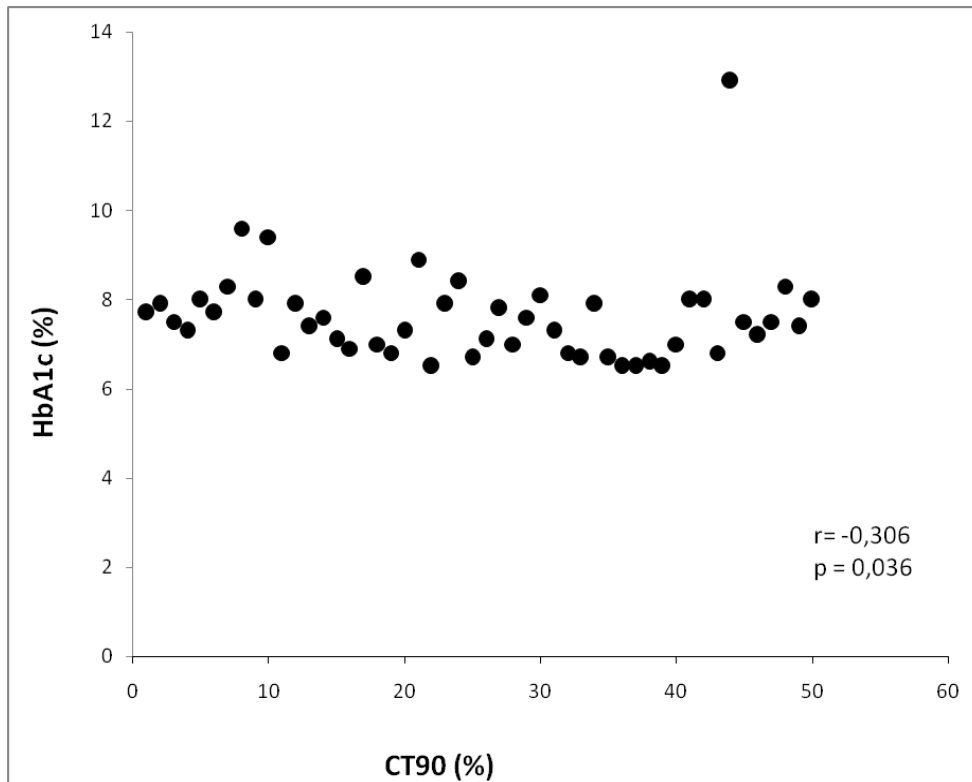


Figura 37. Relación entre porcentaje de sueño con una saturación menor del 90% (CT90) y los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2

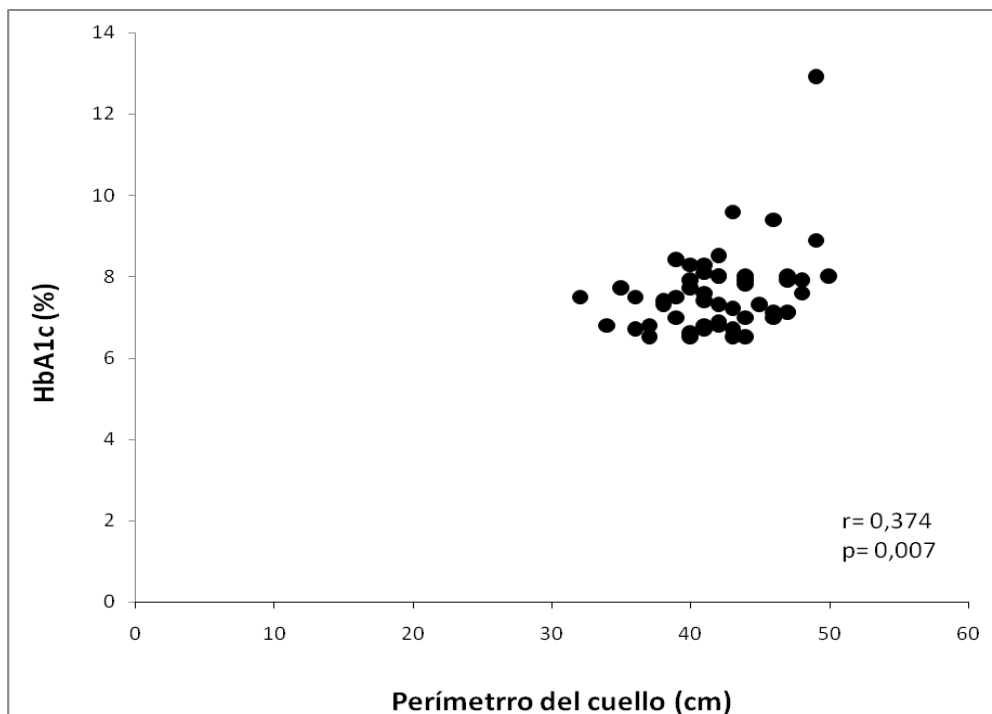


Figura 38. Relación entre el perímetro del cuello y los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2

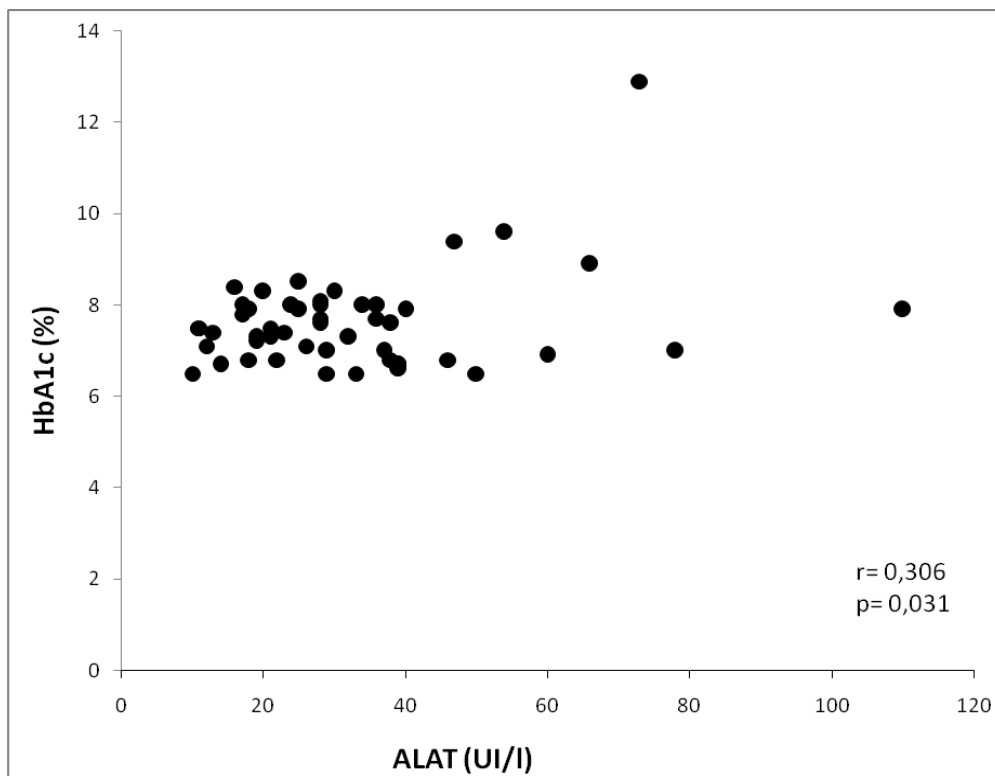


Figura 39. Relación entre los niveles plasmáticos de alanina amino transferasa (ALAT) y los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2

El índice HOMA se relacionó significativamente con la saturación media nocturna (Figura 40), el tiempo con una saturación menor del 90% (Figura 41), el índice de Charlson (Figura 42) y con la concentración sérica de GH (Figura 43) (Tabla 27).

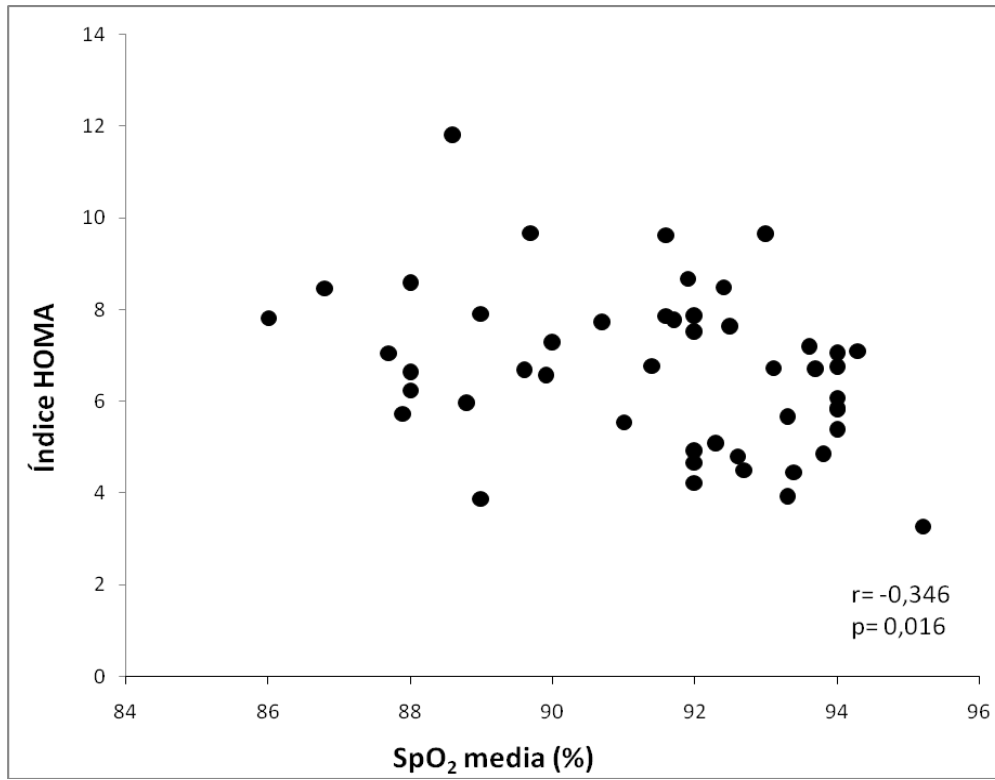


Figura 40. Relación entre la saturación media nocturna y el índice HOMA en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2

Tabla 27. Modelos de correlación para el índice HOMA basal en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2*

<i>Parámetro</i>	<i>r</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
Edad (años)	0,012	-0,267 – 0,289	0,935
IMC (Kg/m ²)	0,105	-0,179 – 0,372	0,469
FMI (Kg/m ²)	-0,011	-0,288 – 0,268	0,766
FFMI (Kg/m ²)	0,209	-0,075 – 0,461	0,146
IAH (h ⁻¹)	0,215	-0,067 – 0,465	0,133
ID (h ⁻¹)	0,156	-0,144 – 0,430	0,308
Apneas obstructivas, n°	0,155	-0,138 – 0,423	0,299
Apneas centrales, n°	-0,076	-0,358 – 0,219	0,617
Apneas mixtas, n°	-0,181	-0,454 – 0,122	0,240
Apneas-hipopneas obstructivas (%)	0,091	-0,198 – 0,366	0,537
SpO ₂ media nocturna (%)	-0,346	-0,574 – -0,069	0,016
SpO ₂ mínima nocturna (%)	-0,057	-0,333 – 0,228	0,697
CT90 (%)	0,296	0,010 – 0,537	0,044
Escala de Epworth	0,147	-0,137 – 0,409	0,308
Paquetes x año	0,188	-0,178 – 0,508	0,312
Edad al diagnóstico (años)	0,028	-0,258 – 0,310	0,849
Tiempo desde el diagnóstico (años)	-0,027	-0,318 – 0,269	0,858
Índice de Charlson	0,327	0,058 – 0,555	0,021
Índice de Charlson ajustado por edad	0,274	-0,005 – 0,513	0,054
Metabolismo basal (kcal)	-0,016	-0,293 – 0,264	0,912
Perímetro cuello (cm)	0,157	-0,127 – 0,417	0,275
Perímetro cintura (cm)	0,098	-0,188 – 0,366	0,499
Perímetro cadera (cm)	-0,135	-0,398 – 0,149	0,351
Índice cintura-cadera	0,260	-0,020 – 0,502	0,068
PAS diurna (mmHg)	0,045	-0,236 – 0,319	0,755
PAD diurna (mmHg)	-0,021	-0,298 – 0,259	0,885
PAM diurna (mmHg)	-0,006	-0,284 – 0,273	0,967
PAS nocturna (mmHg)	0,087	-0,199 – 0,359	0,552
PAD nocturna (mmHg)	0,007	-0,275 – 0,288	0,963
PAM nocturna (mmHg)	0,037	-0,247 – 0,315	0,801
Efecto <i>dipper</i> (% caída)	-0,038	-0,316 – 0,246	0,796
Colesterol (mg/dl)	-0,102	-0,370 – 0,182	0,480
HDL- colesterol (mg/dl)	-0,245	-0,492 – 0,039	0,090
LDL- colesterol (mg/dl)	0,054	-0,237 – 0,336	0,721
Triglicéridos (mg/dl)	0,158	-0,129 – 0,421	0,279
ASAT (UI/l)	0,095	-0,201 – 0,375	0,528
ALAT (UI/l)	0,174	-0,110 – 0,431	0,227
Creatinina (mg/dl)	0,026	-0,254 – 0,302	0,857
TSH (μUI/ml)	0,037	-0,247 – 0,315	0,803
GH (ng/ml)	0,432	0,159 – 0,644	0,003
IGF-1 (ng/ml)	0,024	-0,275 – 0,319	0,876

* Los datos presentados son el coeficiente de correlación de Pearson, el intervalo de confianza al 95% (IC95%) del cociente de correlación y su significación estadística (p).

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; FMI: índice de masa grasa; FFMI: índice de masa libre de grasa; IAH: índice de apneas-hipopneas; ID: índice de desaturación; SpO₂: saturación de oxihemoglobina; CT90: porcentaje de sueño con saturación inferior 90%; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; ASAT: amino aspartato transferasa; ALAT: alanina amino transferasa; TSH: tirotropina; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1 o somatomedina.

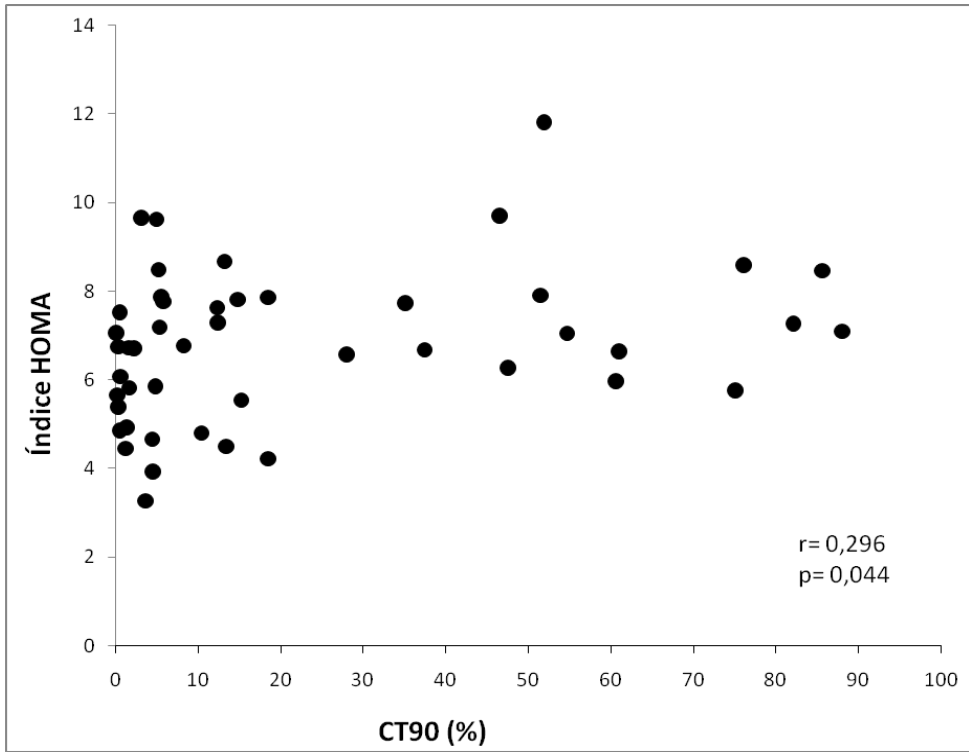


Figura 41. Relación entre el porcentaje de sueño con una saturación menor del 90% (CT90) y el índice HOMA en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2

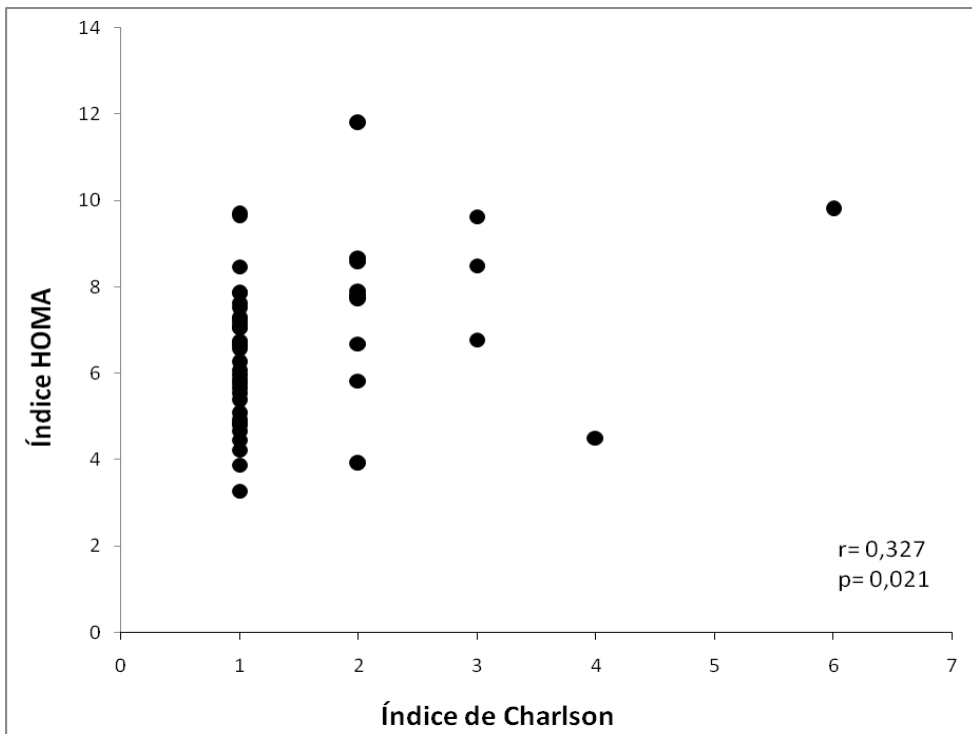


Figura 42. Relación entre el índice de Charlson y el índice HOMA en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2

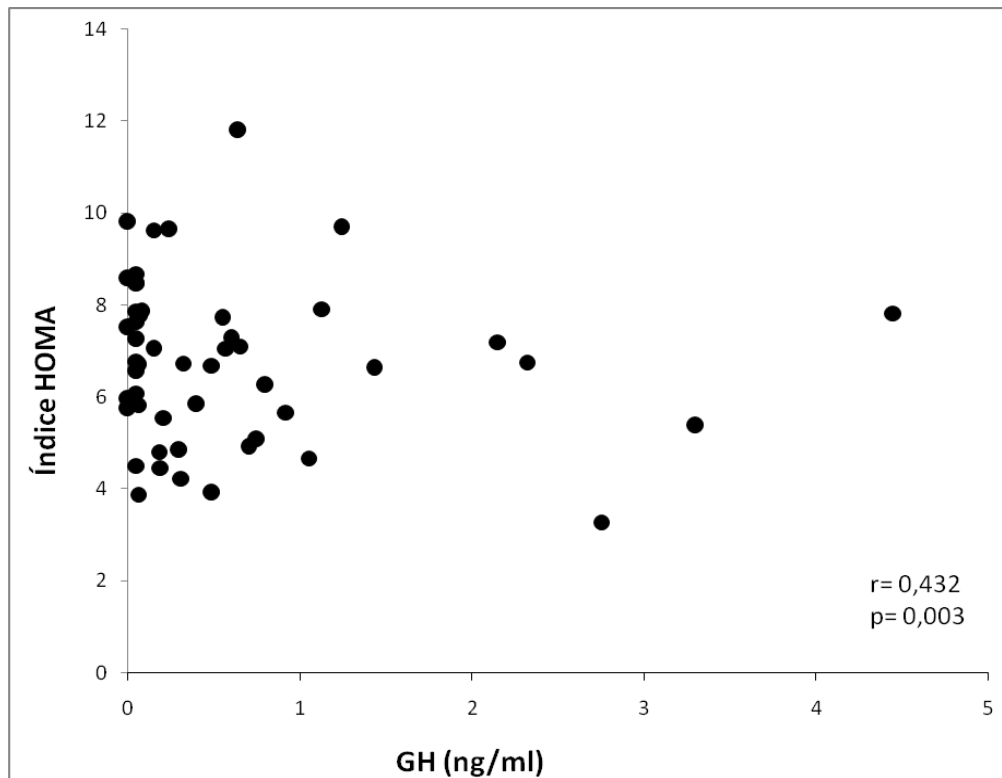


Figura 43. Relación entre los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento (GH) y el índice HOMA en los pacientes con **Figura 42.** Relación entre el índice de Charlson y el índice HOMA en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo

Por último, el índice QUICKI se correlaciona con la puntuación de la somnolencia en la escala de Epworth (Figura 44), el perímetro de la cadera (Figura 45), la presión arterial sistólica nocturna (Figura 46), el porcentaje de caída nocturna de la presión arterial media (Figura 47) y la concentración plasmática de proteína C reactiva (Figura 48) (Tabla 28).

Tabla 28. Modelos de correlación para el índice QUICKI basal en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2*

<i>Parámetro</i>	<i>r</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
Edad (años)	0,143	-0,141 – 0,405	0,321
IMC (Kg/m ²)	0,127	-0,157 – 0,392	0,379
FMI (Kg/m ²)	0,069	-0,213 – 0,341	0,632
FFMI (Kg/m ²)	0,095	-0,188 – 0,364	0,512
IAH (h ⁻¹)	0,078	-0,205 – 0,349	0,590
ID (h ⁻¹)	0,007	-0,287 – 0,300	0,965
Apneas obstructivas, n°	-0,117	-0,391 – 0,176	0,435
Apneas centrales, n°	-0,008	-0,298 – 0,283	0,959
Apneas mixtas, n°	0,036	-0,264 – 0,329	0,819
Apneas-hipopneas obstructivas (%)	0,162	-0,128 – 0,427	0,270
SpO ₂ media nocturna (%)	0,161	-0,129 – 0,426	0,275
SpO ₂ mínima nocturna (%)	-0,244	-0,491 – 0,040	0,091
CT90 (%)	-0,044	-0,327 – 0,246	0,769
Escala de Epworth	-0,287	-0,524 – -0,009	0,043
Paquetes x año	0,023	-0,334 – 0,374	0,901
Edad al diagnóstico (años)	0,145	-0,145 – 0,412	0,327
Tiempo desde el diagnóstico (años)	0,099	-0,200 – 0,381	0,520
Índice de Charlson	-0,009	-0,287 – 0,270	0,952
Índice de Charlson ajustado por edad	0,082	-0,201 – 0,352	0,571
Metabolismo basal (kcal)	0,180	-0,104 – 0,436	0,211
Perímetro cuello (cm)	0,115	-0,169 – 0,381	0,425
Perímetro cintura (cm)	0,184	-0,099 – 0,440	0,201
Perímetro cadera (cm)	0,342	0,070 – 0,566	0,015
Índice cintura-cadera	-0,111	-0,378 – 0,173	0,443
PAS diurna (mmHg)	0,081	-0,202 – 0,351	0,574
PAD diurna (mmHg)	-0,120	-0,385 – 0,164	0,408
PAM diurna (mmHg)	0,024	-0,256 – 0,300	0,871
PAS nocturna (mmHg)	0,333	0,057 – 0,562	0,020
PAD nocturna (mmHg)	-0,082	-0,355 – 0,204	0,578
PAM nocturna (mmHg)	0,186	-0,100 – 0,444	0,201
Efecto <i>dipper</i> (% caída)	-0,298	-0,534 – -0,018	0,038
Colesterol (mg/dl)	-0,038	-0,313 – 0,243	0,794
HDL- colesterol (mg/dl)	0,012	-0,270 – 0,292	0,937
LDL- colesterol (mg/dl)	-0,110	-0,385 – 0,183	0,460
Triglicéridos (mg/dl)	0,032	-0,251 – 0,310	0,826
ASAT (UI/l)	-0,066	-0,350 – 0,229	0,662
ALAT (UI/l)	-0,118	-0,384 – 0,166	0,416
Creatinina (mg/dl)	0,139	-0,145 – 0,402	0,337
PCR (mg/l)	0,407	0,125 – 0,628	0,006
TSH (μUI/ml)	-0,059	-0,811 – -0,502	0,686
GH (ng/ml)	-0,106	-0,387 – 0,194	0,486
IGF-1 (ng/ml)	0,051	-0,250 – 0,343	0,741

* Los datos presentados son el coeficiente de correlación de Pearson, el intervalo de confianza al 95% (IC95%) del cociente de correlación y su significación estadística (p).

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; FMI: índice de masa grasa; FFMI: índice de masa libre de grasa; IAH: índice de apneas-hipopneas; ID: índice de desaturación; SpO₂: saturación de oxihemoglobina; CT90: porcentaje de sueño con saturación inferior 90%; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; ASAT: amino aspartato transferasa; ALAT: alanina amino transferasa; PCR: proteína C reactiva; TSH: tirotropina; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1 o somatomedina

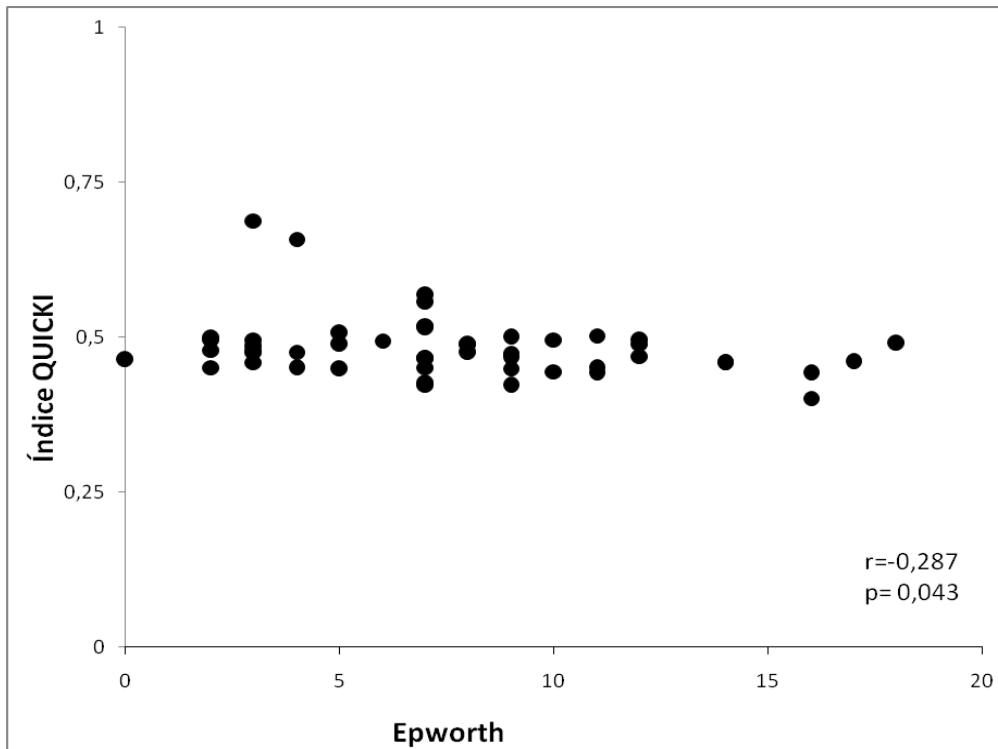


Figura 44. Relación entre la puntuación en la escala de somnolencia de Epworth y el índice QUICKI en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

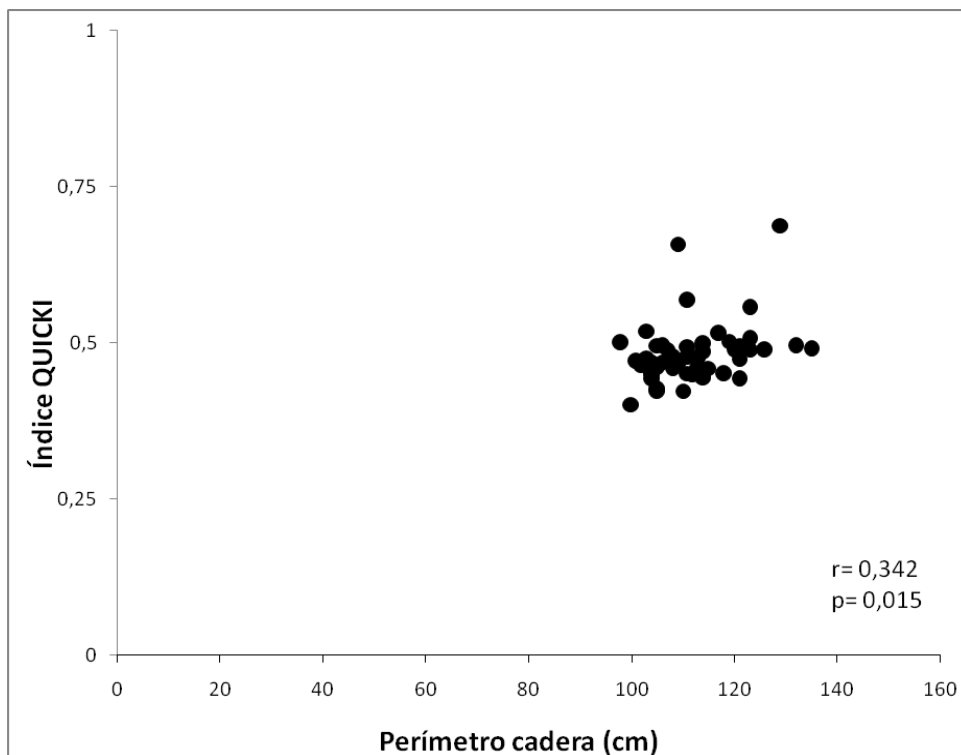


Figura 45. Relación entre el perímetro de la cadera y el índice QUICKI en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

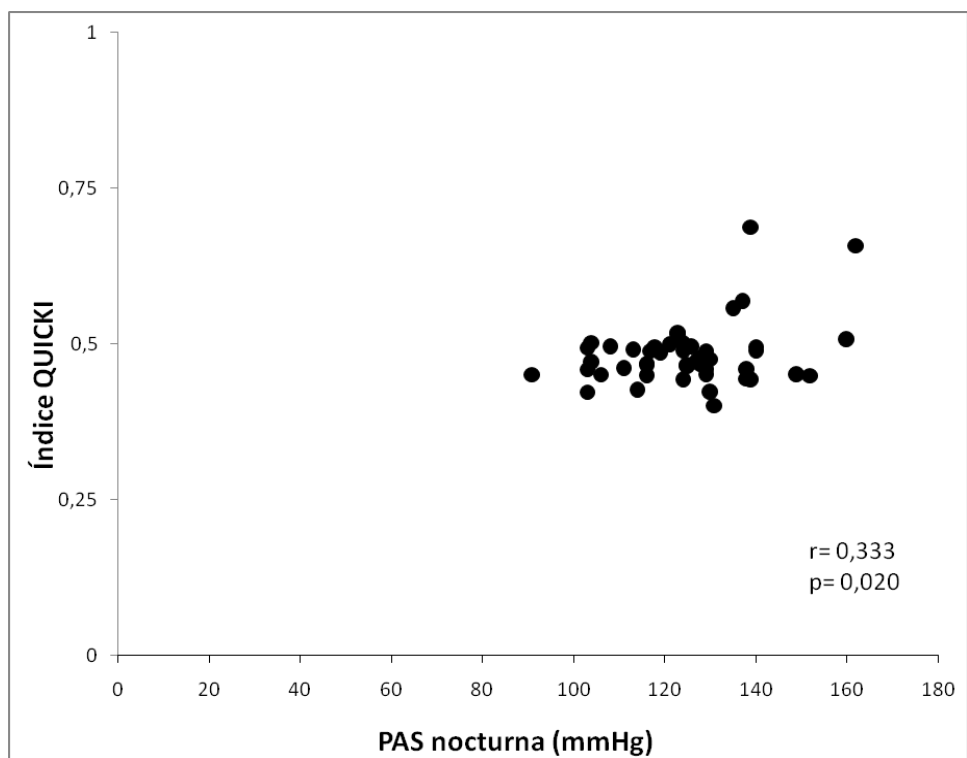


Figura 46. Relación entre la presión arterial sistólica (PAS) nocturna y el índice QUICKI en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

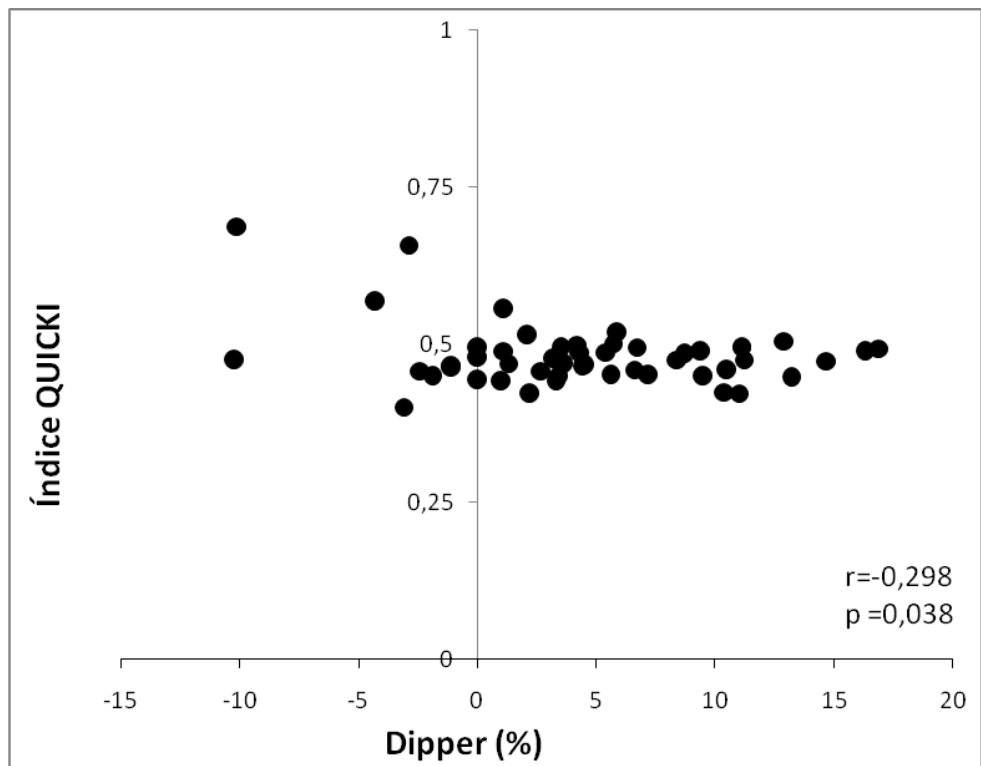


Figura 47. Relación entre el porcentaje de caída nocturna de la presión arterial media y el índice QUICKI en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

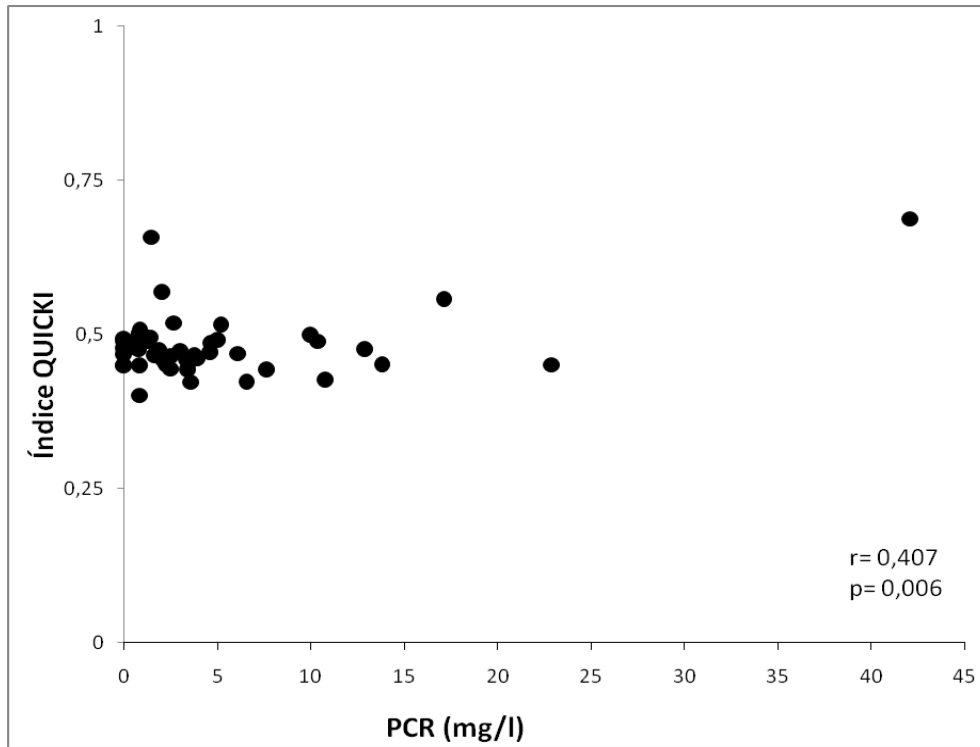


Figura 48. Relación entre los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR) y el índice QUICKI en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

También se identificó una relación significativa entre las concentraciones plasmáticas de algunos de los biomarcadores analizados y la hemoglobina glucosilada, así como los índices de resistencia o sensibilidad a la insulina (Tabla 29).

Los niveles de HbA1c basales se relacionaron de forma inversamente proporcional con las concentraciones plasmáticas de leptina (Figura 49) y adiponectina (Figura 50). El grado de inflamación sistémica, determinado por la concentración plasmática de IL-1 β se relacionó de forma directamente proporcional con la resistencia a la insulina, evaluada tanto por los índices HOMA (Figura 51) como por sus transformaciones (Figuras 52 y 53). La leptina plasmática también alcanzó una relación significativa con los derivados del índice HOMA (Figuras 54 y 55).

Por último, la sensibilidad a la insulina, estimada por el índice QUICKI, se relacionó tanto con biomarcadores de inflamación sistémica (Figuras 56 y 57) como con las hormonas reguladoras del apetito (Figuras 58 y 59).

Tabla 29. Relación entre las concentraciones plasmáticas de los biomarcadores sistémicos y los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono*

	HbA1c (%)	Índice HOMA	Log HOMA	1/HOMA	Índice QUICKI
8-isoprostano (pg/ml)	-0,162 (-0,531 – 0,258) p=0,450	0,037 (-0,372 – 0,434) p=0,865	0,007 (-0,398 – 0,409) p=0,976	0,041 (-0,368 – 0,437) p=0,851	0,239 (-0,182 – 0,586) p=0,260
IL-6 (pg/ml)	-0,112 (-0,493 – 0,305) p=0,603	0,042 (-0,368 – 0,438) p=0,846	-0,022 (-0,422 – 0,385) p=0,919	0,080 (-0,334 – 0,468) p=0,711	-0,181 (-0,545 – 0,240) p=0,397
IL-8 (pg/ml)	-0,126 (-0,504 – 0,292) p=0,557	-0,065 (-0,456 – 0,348) p=0,764	-0,048 (-0,443 – 0,362) p=0,824	0,036 (-0,373 – 0,433) p=0,867	0,245 (-0,176 – 0,590) p=0,249
Log IL-1β	0,022 (-0,385 – 0,422) p=0,920	0,595 (0,252 – 0,805) p=0,002	0,533 (0,165 – 0,771) p=0,007	-0,466 (-0,732 – -0,077) p=0,022	-0,424 (-0,707 – -0,025) p=0,039
TNF-α (pg/ml)	0,176 (-0,245 – 0,541) p=0,411	-0,068 (-0,459 – 0,345) p=0,753	-0,112 (-0,493 – 0,305) p=0,602	0,146 (-0,274 – 0,519) p=0,496	0,430 (0,032 – 0,710) p=0,036
Leptina (ng/ml)	-0,439 (-0,716 – -0,043) p=0,032	-0,376 (-0,677 – 0,032) p=0,070	-0,408 (-0,697 – -0,006) p=0,048	0,428 (0,030 – 0,709) p=0,037	0,534 (0,166 – 0,771) p=0,007
Adiponectina (ng/ml)	-0,377 (-0,677 – 0,031) p=0,069	-0,011 (-0,413 – 0,394) p=0,961	-0,090 (-0,476 – 0,325) p=0,674	0,181 (-0,240 – 0,545) p=0,397	0,588 (0,242 – 0,801) p=0,003

*Se muestra el coeficiente de correlación de Pearson con su intervalo de confianza y el valor de su significación estadística. Abreviaturas: IL: interleucina, TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

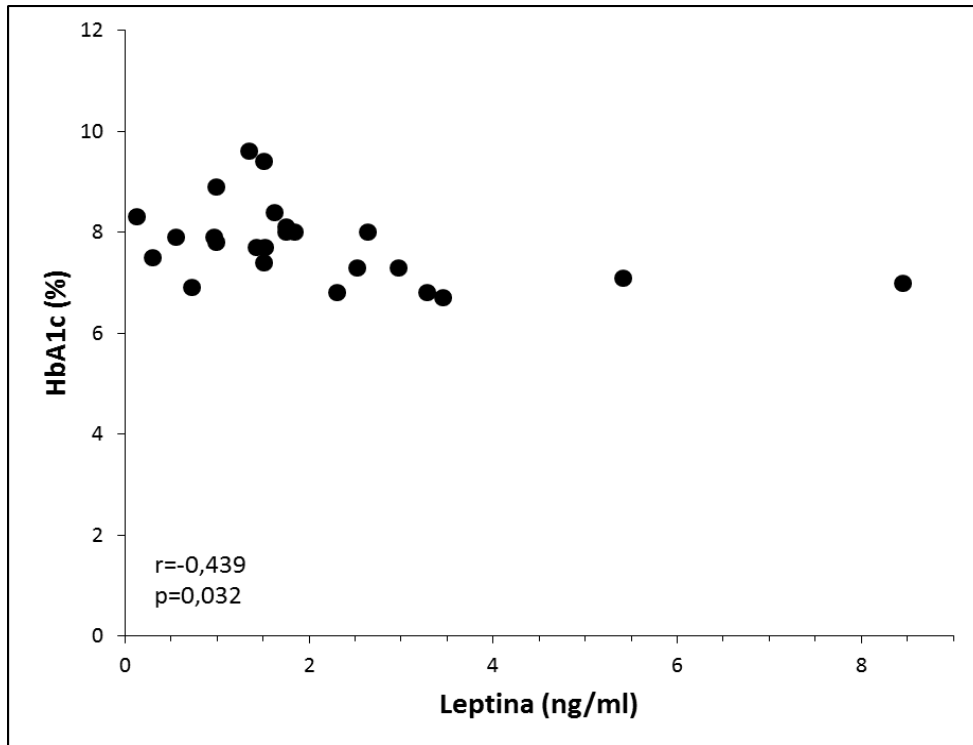


Figura 49. Relación entre los niveles plasmáticos de leptina y la hemoglobina glucosilada en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

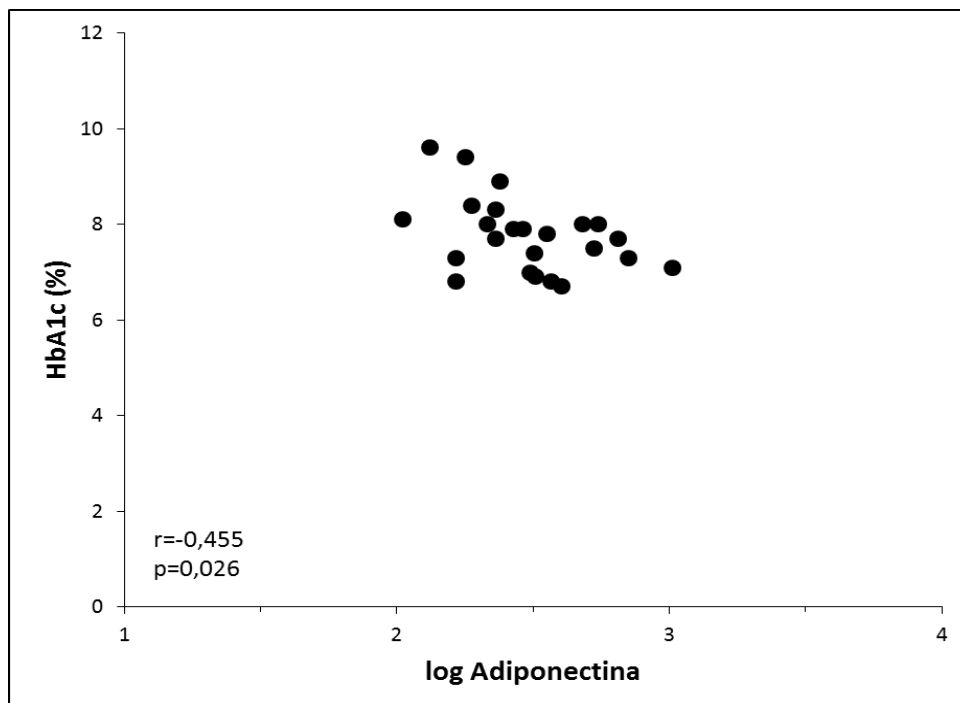


Figura 50. Relación entre los niveles plasmáticos de adiponectina y la hemoglobina glucosilada en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

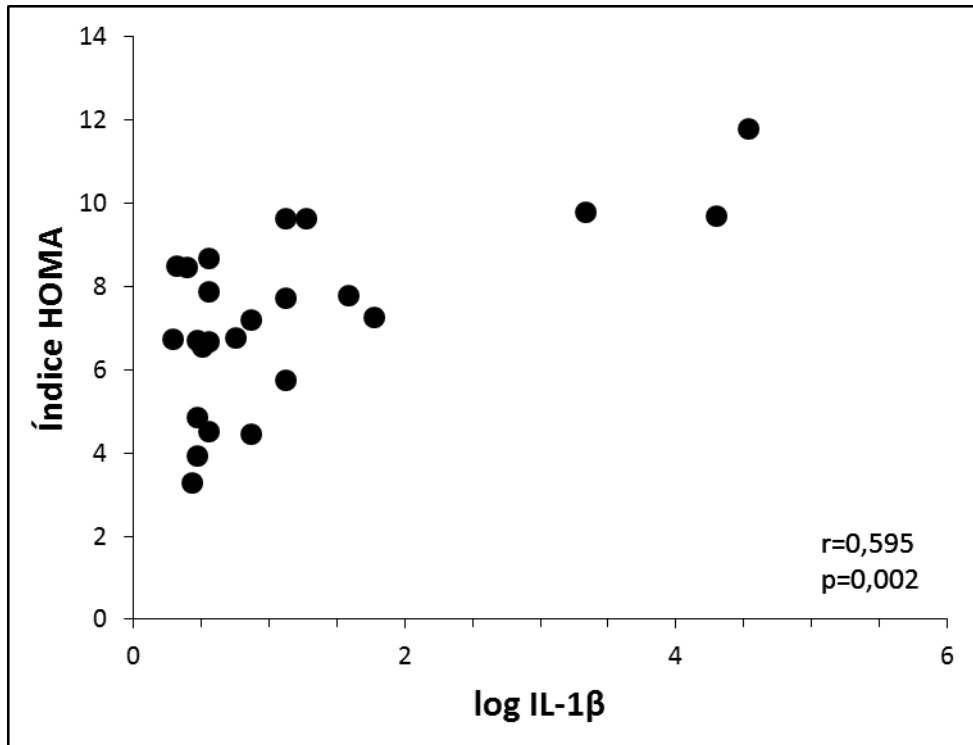


Figura 51. Relación entre los niveles plasmáticos de IL-1 β y el índice HOMA en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

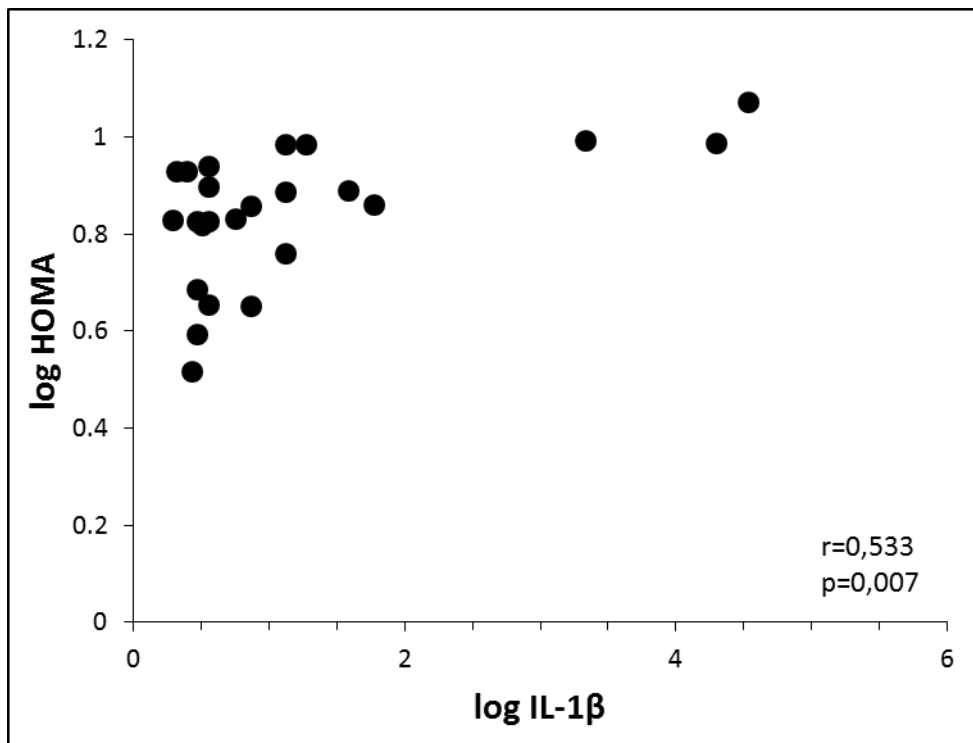


Figura 52. Relación entre los niveles plasmáticos de IL-1 β y la transformación logarítmica del índice HOMA en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

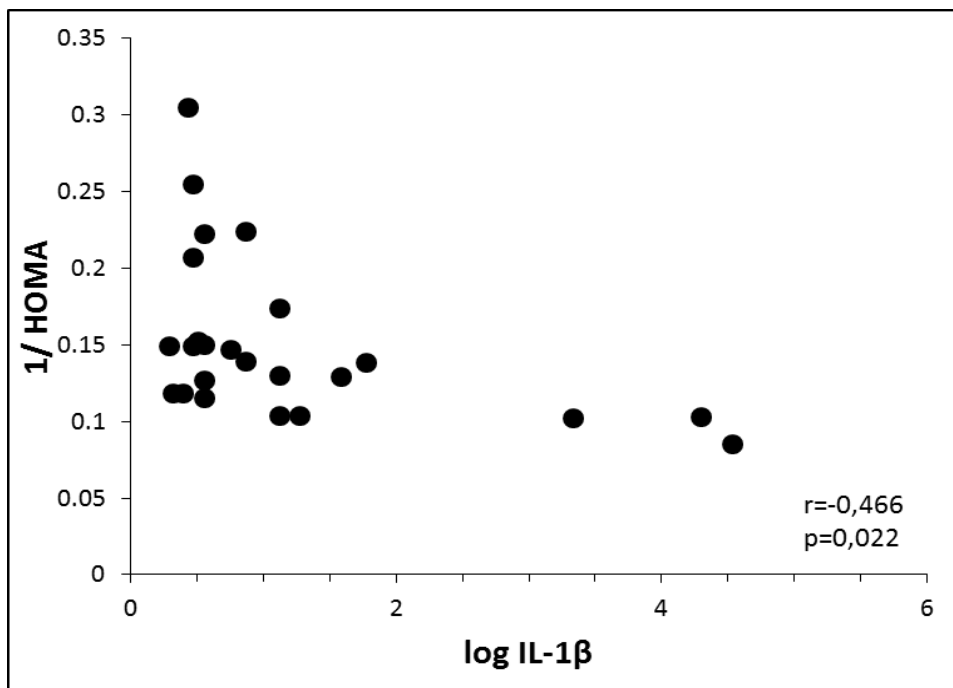


Figura 53. Relación entre los niveles plasmáticos de IL-1 β y el inverso del índice HOMA en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

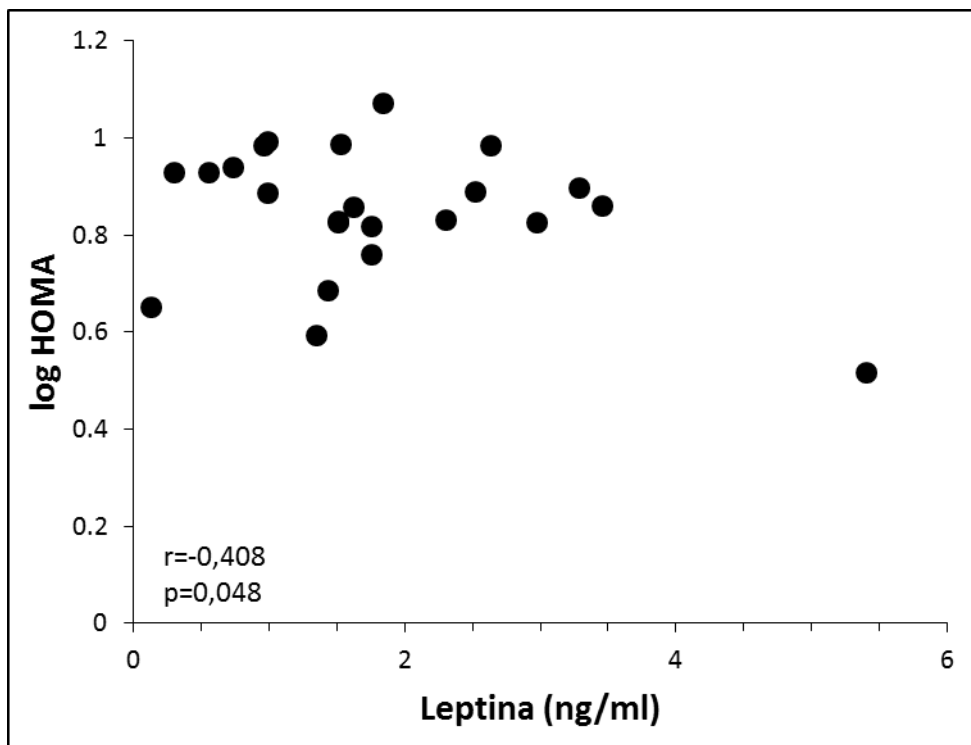


Figura 54. Relación entre los niveles plasmáticos de leptina y la transformación logarítmica del índice HOMA en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

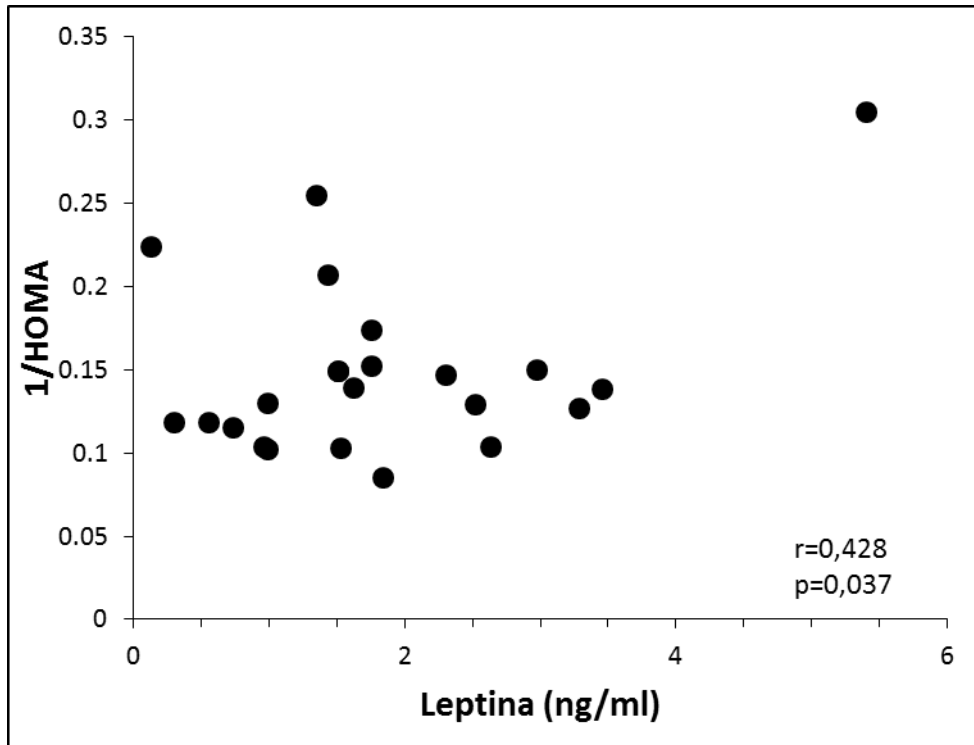


Figura 55. Relación entre los niveles plasmáticos de leptina y el inverso del índice HOMA en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

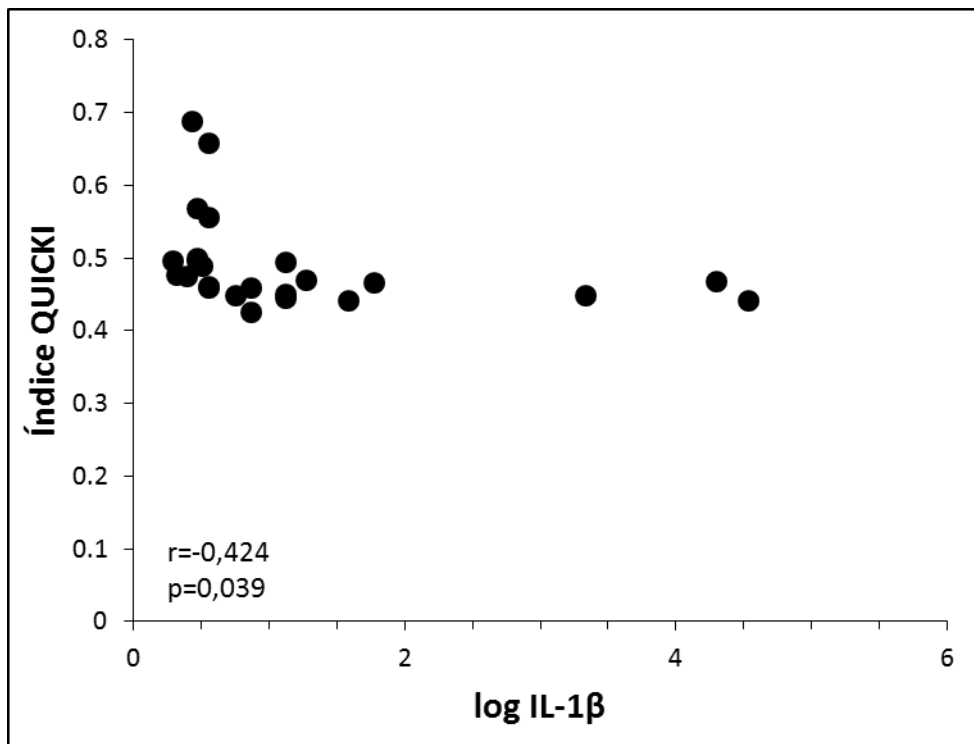


Figura 56. Relación entre los niveles plasmáticos de IL-1 β y el índice QUICKI en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

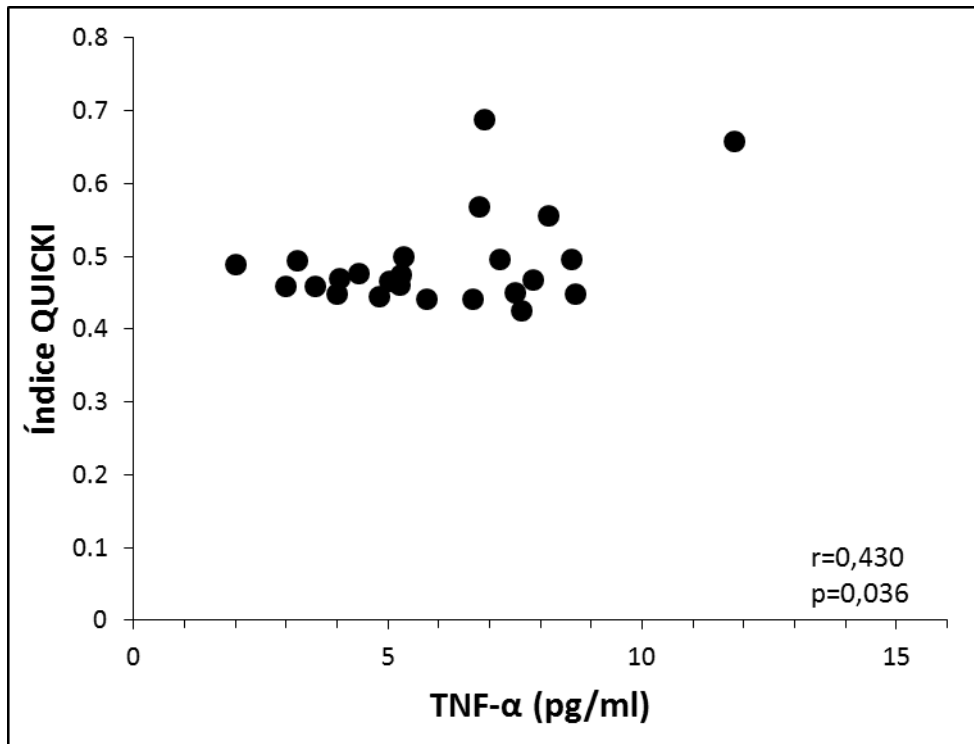


Figura 57. Relación entre los niveles plasmáticos de TNF- α y el índice QUICKI en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

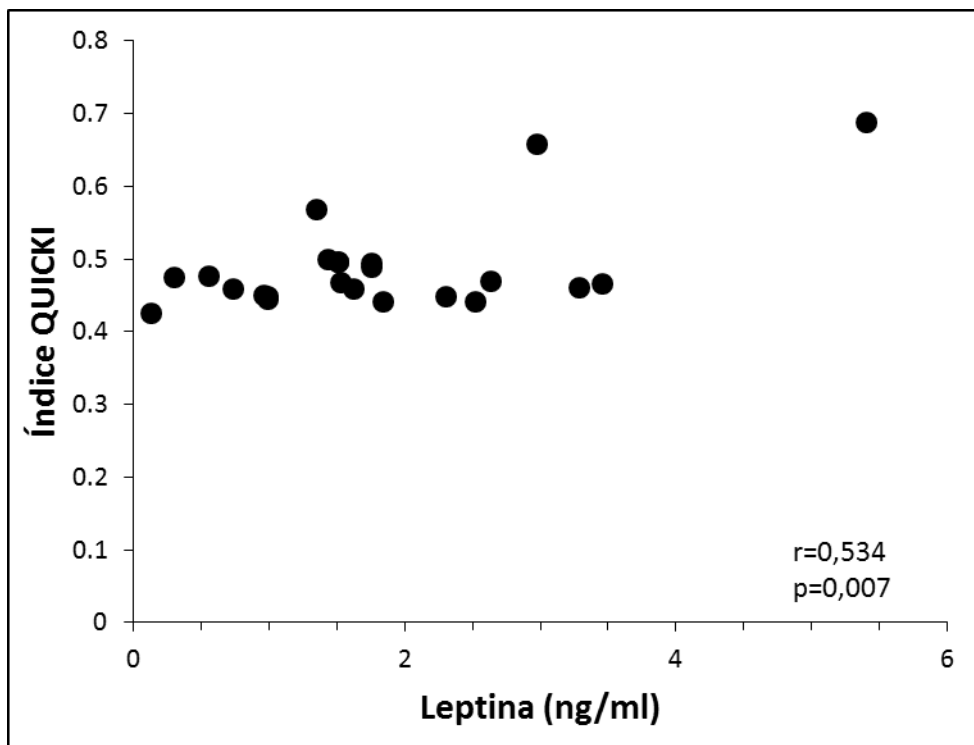


Figura 58. Relación entre los niveles plasmáticos de leptina y el índice QUICKI en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

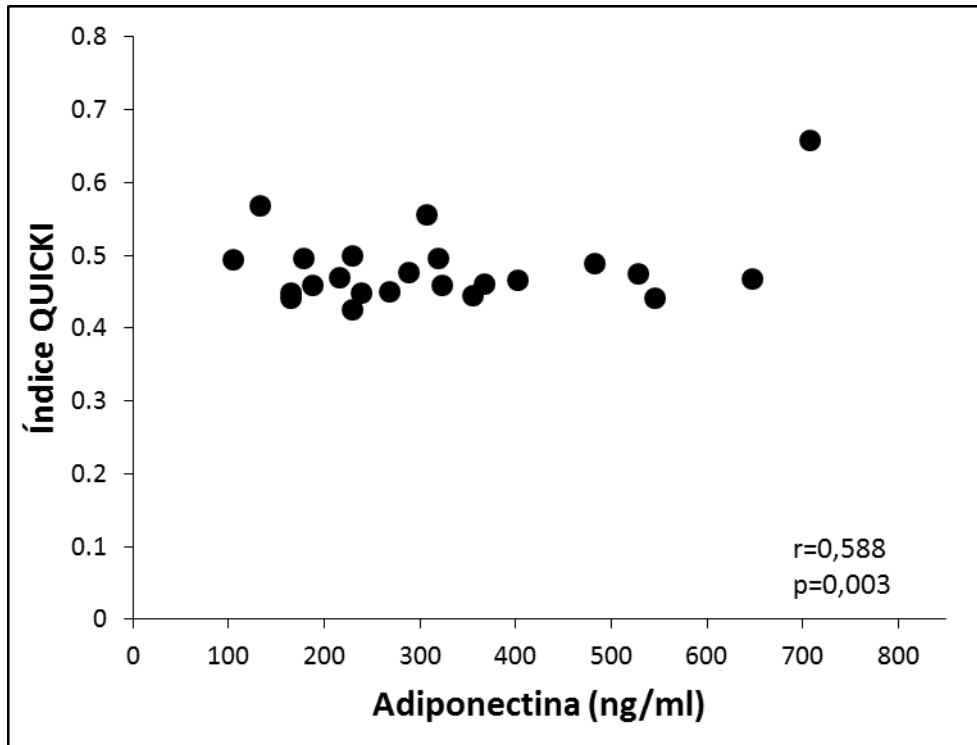


Figura 59. Relación entre los niveles plasmáticos de adiponectina y el índice QUICKI en los pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño y diabetes tipo 2

7.2. Análisis multivariante

Para identificar los factores determinantes independientes de los parámetros del metabolismo hidrocarbonado analizado, se incluyeron en sendos modelos de análisis multivariante todas las variables con una relación bi-variante significativa. Con esta aproximación, la concentración plasmática de HbA1c se relacionó de forma independiente con el número de apneas centrales y el perímetro del cuello (Tabla 30). El índice HOMA sólo mostró una relación independiente con el IAH en posición no supino (Tabla 31). Mientras que el índice QUICKI se relacionó independientemente con la presión arterial sistólica nocturna, el perímetro de la cadera, la puntuación en la escala de somnolencia de Epworth y el porcentaje de caída nocturna de la presión arterial (Tabla 32).

Tabla 30. Predictores independientes de la concentración plasmática de hemoglobina glucosilada basal en el análisis de regresión lineal múltiple*

	<i>Coefficientes de regresión no estandarizados</i>		<i>IC95% para B</i>		<i>Coefficientes de regresión estandarizados</i>	<i>p</i>	<i>r</i> ²	<i>Cambio en r</i> ²
	B	EE	Límite inferior	Límite superior	B			
Apneas centrales (n)	0,01728	0,004	0,010	0,025	0,557	<0,001	0,398	-
Perímetro del cuello (cm)	0,06902	0,032	0,005	0,133	0,264	0,035	0,462	0,064
Constante	4,429	1,302	1,796	7,061	-	0,002	-	-

* Definición de abreviaturas: B=coeficiente de regresión; EE=error estándar; IC95%=intervalo de confianza al 95%; r²=coeficiente de determinación

Tabla 31. Predictores independientes de los valores del índice HOMA basal en el análisis de regresión lineal múltiple*

	<i>Coefficientes de regresión no estandarizados</i>		<i>IC95% para B</i>		<i>Coefficientes de regresión estandarizados</i>	<i>p</i>	<i>r</i> ²	<i>Cambio en r</i> ²
	B	EE	Límite inferior	Límite superior	B			
IAH no supino (h ⁻¹)	0,007312	0,002	0,003	0,012	0,658	0,003	0,433	-
Constante	6,019	0,484	4,992	7,045	-	<0,001	-	-

* Definición de abreviaturas: B=coeficiente de regresión; EE=error estándar; IC95%=intervalo de confianza al 95%; r²=coeficiente de determinación

Tabla 32. Predictores independientes del índice QUICKI basal en el análisis de regresión lineal múltiple*

	<i>Coefficientes de regresión no estandarizados</i>		<i>IC95% para B</i>		<i>Coefficientes de regresión estandarizados</i>	<i>p</i>	<i>r</i> ²	<i>Cambio en r</i> ²
	B	EE	Límite inferior	Límite superior	B			
PAS nocturna (mmHg)	0,001091	0,000	0,001	0,002	0,280	0,027	0,152	-
Perímetro de cadera (cm)	0,002022	0,001	0,001	0,003	0,338	0,007	0,271	0,119
Escala de Epworth	-0,004537	0,001	-0,008	-0,002	-0,373	0,004	0,354	0,083
Efecto <i>dipper</i> (% caída)	-0,003220	0,001	-0,005	-0,001	-0,368	0,006	0,474	0,120
Constante	0,172	0,101	-0,032	0,376	-	0,097	-	-

* Definición de abreviaturas: B=coeficiente de regresión; EE=error estándar; IC95%=intervalo de confianza al 95%; r²=coeficiente de determinación

La incorporación de las concentraciones de los biomarcadores sistémicos mejora la capacidad de predicción de las ecuaciones generadas y desplaza parcialmente a algunos de los parámetros anteriores. Así, el nivel de HbA1c parece resultar únicamente dependiente de la concentración plasmática de leptina (Tabla 33), mientras que el índice HOMA sigue relacionándose de forma independiente con el IAH en supino (Tabla 34). Por el contrario, los únicos predictores independientes del índice QUICKI son las concentraciones plasmáticas de leptina, adiponectina, IL-1 β y TNF- α , alcanzando una capacidad de determinación relativamente considerable ($r^2=0,722$) (Tabla 35).

Tabla 33. Predictores independientes de la hemoglobina glucosilada basal en el análisis de regresión lineal múltiple con la inclusión de biomarcadores*

	<i>Coefficientes de regresión no estandarizados</i>		<i>IC95% para B</i>		<i>Coefficientes de regresión estandarizados</i>	<i>p</i>	<i>r</i> ²	<i>Cambio en r</i> ²
	B	EE	Límite inferior	Límite superior	B			
Perímetro cuello (cm)	0,08333	0,043	-0,007	0,174	0,386	0,686	-	-
Leptina (ng/ml)	-0,000329	0,000	-0,001	0,000	-0,537	0,015	0,430	0,430
Log Adiponectina	-1,272	0,616	-2,570	0,027	-0,380	0,054	-	-
Constante	11,749	3,700	3,943	19,556	-	0,006	-	-

* Definición de abreviaturas: B=coeficiente de regresión; EE=error estándar; IC95%=intervalo de confianza al 95%; r²=coeficiente de determinación

Tabla 34. Predictores independientes del índice HOMA basal en el análisis de regresión lineal múltiple con la inclusión de biomarcadores*

	<i>Coefficientes de regresión no estandarizados</i>		<i>IC95% para B</i>		<i>Coefficientes de regresión estandarizados</i>	<i>p</i>	<i>r</i> ²	<i>Cambio en r</i> ²
	B	EE	Límite inferior	Límite superior	B			
IAH supino (h ⁻¹)	0,007242	0,003	0,002	0,013	0,656	0,015	0,430	0,430
Constante	6,045	0,665	4,586	7,503	-	<0,001	-	-

* Definición de abreviaturas: B=coeficiente de regresión; EE=error estándar; IC95%=intervalo de confianza al 95%; r²=coeficiente de determinación

Tabla 35. Predictores independientes del índice QUICKI basal en el análisis de regresión lineal múltiple con la incorporación de biomarcadores*

	<i>Coefficientes de regresión no estandarizados</i>		<i>IC95% para B</i>		<i>Coefficientes de regresión estandarizados</i>	<i>p</i>	<i>r²</i>	<i>Cambio en r²</i>
	B	EE	Límite inferior	Límite superior	B			
Adiponectina (ng/ml)	0,0000001	0,000	0,000	0,000	0,424	0,004	0,346	0,346
Log IL-1 β	-0,085	0,024	-0,135	-0,035	-0,438	0,002	0,541	0,195
Leptina (ng/ml)	0,0000114	0,000	0,000	0,000	0,311	0,026	0,651	0,110
TNF- α (pg/ml)	0,008202	0,004	0,000	0,016	0,282	0,040	0,722	0,071
Constante	0,366	0,024	0,316	0,416	-	<0,001	-	-

* Definición de abreviaturas: B=coeficiente de regresión; EE=error estándar; IC95%=intervalo de confianza al 95%; r²=coeficiente de determinación

8. RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS INDUCIDOS POR LA PRESIÓN POSITIVA CONTINUA SOBRE LA VÍA AÉREA SUPERIOR EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO Y EN OTRAS VARIABLES

En el grupo de pacientes tratados con CPAP, se evaluó la relación entre el cambio producido en la HbA1c y en los índices HOMA y QUICKI con respecto a las modificaciones de los biomarcadores analizados. A los tres meses de tratamiento, se objetivó que la disminución de la concentración plasmática de IL-1 β se relacionaba de forma directamente proporcional con la reducción de la HbA1c (Figura 60). De igual modo, también se identificó una relación entre el descenso de la concentración plasmática de la proteína C reactiva y el del índice HOMA (Figura 61).

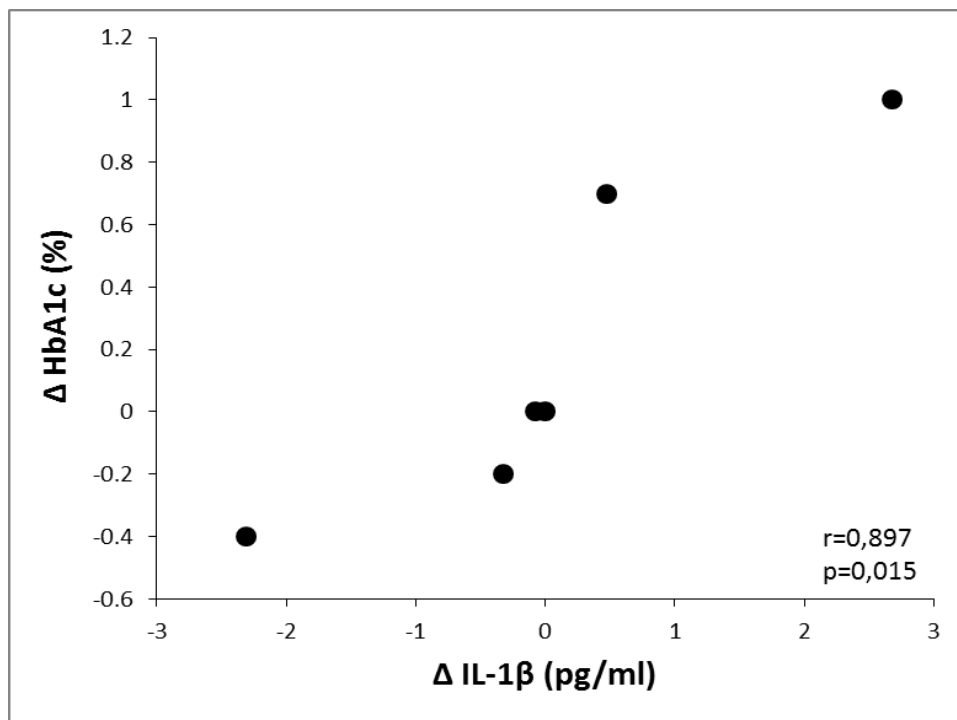


Figura 60. Relación entre el cambio experimentado por la concentración plasmática de IL-1 β y el nivel de hemoglobina glucosilada a los tres meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

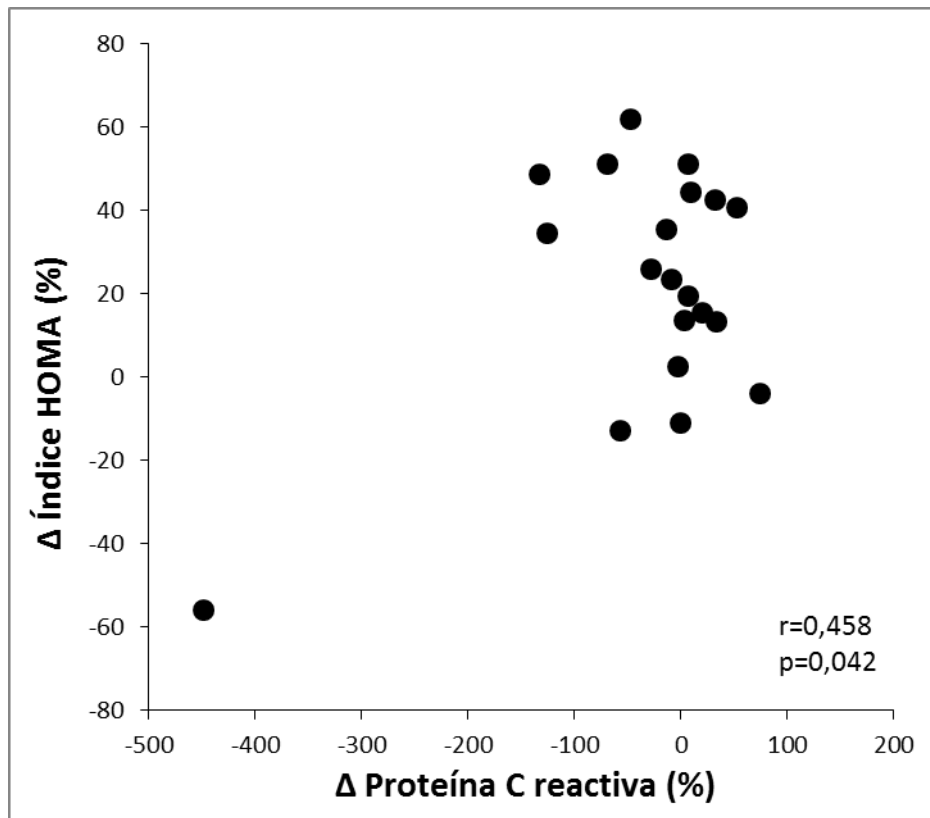


Figura 61. Relación entre el cambio experimentado por la concentración plasmática de proteína C reactiva y el índice HOMA a los tres meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

A los seis meses de tratamiento, el incremento del índice QUICKI se relacionó con el descenso de las concentraciones plasmáticas de 8-isoprostano y de proteína C reactiva (Figuras 62 y 63).

No se identificaron relaciones significativas para el resto de biomarcadores evaluados.

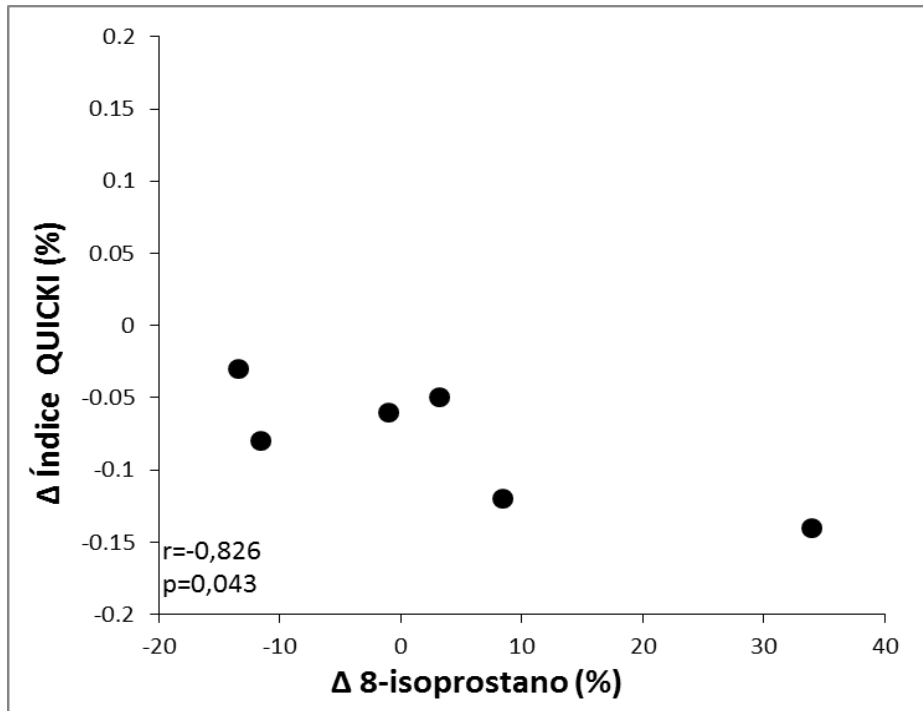


Figura 62. Relación entre el cambio experimentado por la concentración plasmática de 8-isoprostano y el índice QUICKI a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

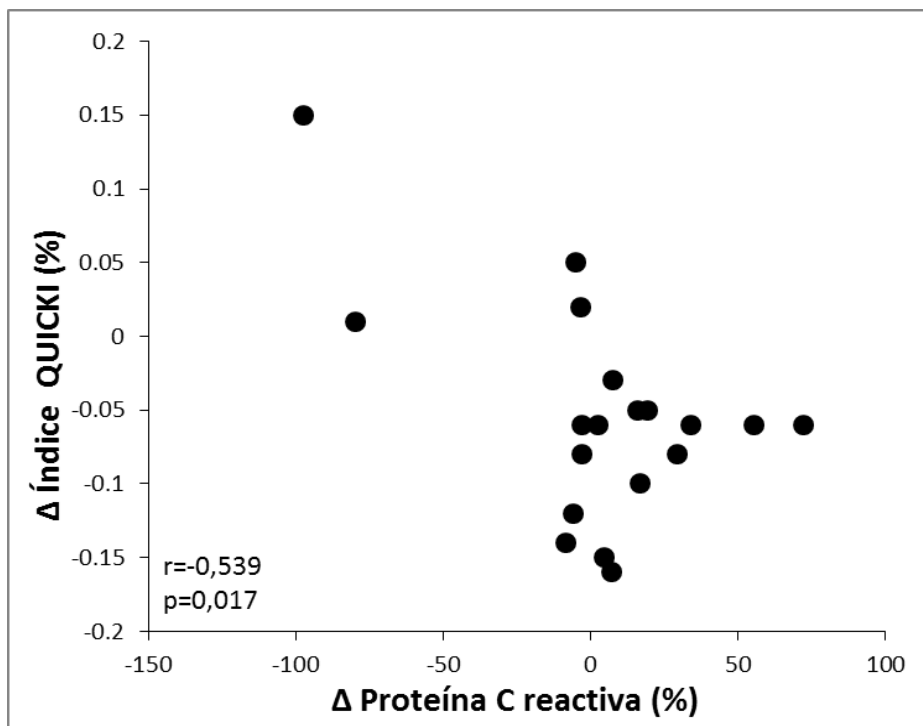


Figura 63. Relación entre el cambio experimentado por la concentración plasmática de proteína C reactiva y el índice QUICKI a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

9. PARÁMETROS DETERMINANTES DE LA RESPUESTA DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO A LA PRESIÓN POSITIVA CONTINUA EN LA VÍA AÉREA SUPERIOR

Para identificar posibles determinantes de la respuesta del metabolismo de los hidratos de carbono a la CPAP, se analizan las relaciones entre todas las variables basales y la disminución de la HbA1c y el índice HOMA, así como el incremento del índice QUICKI a los tres y seis meses del tratamiento. A continuación, se reseñan las relaciones significativas.

La reducción de la HbA1c después de tres meses de CPAP se relaciona con los valores basales del índice de desaturación (Figura 64), saturación media nocturna (Figura 65) y saturación mínima nocturna (Figura 66).

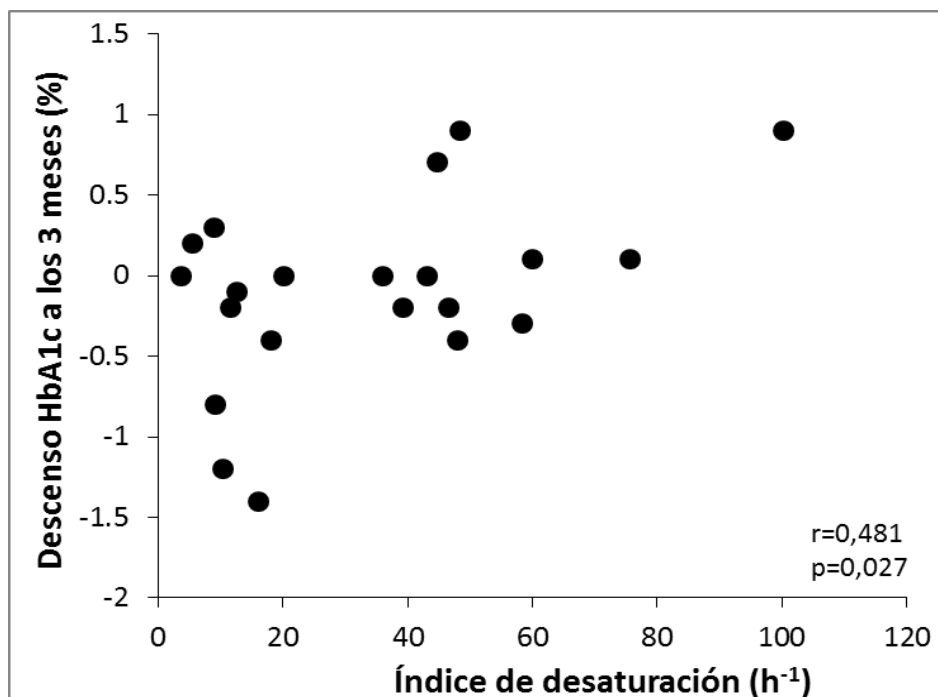


Figura 64. Relación entre el índice de desaturación basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los tres meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

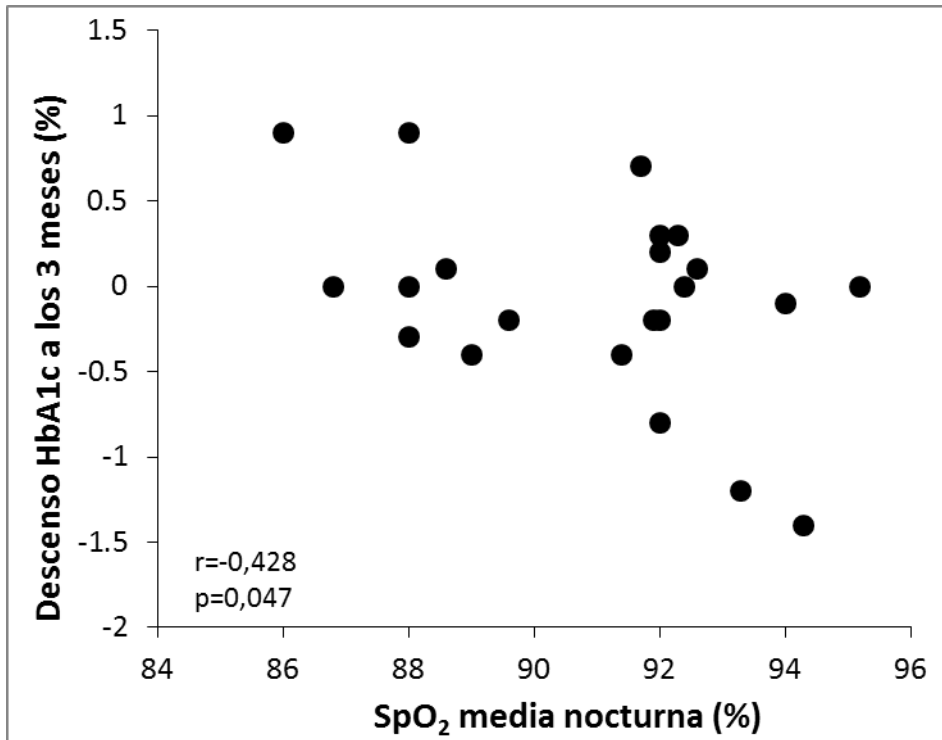


Figura 65. Relación entre la saturación media nocturna basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los tres meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

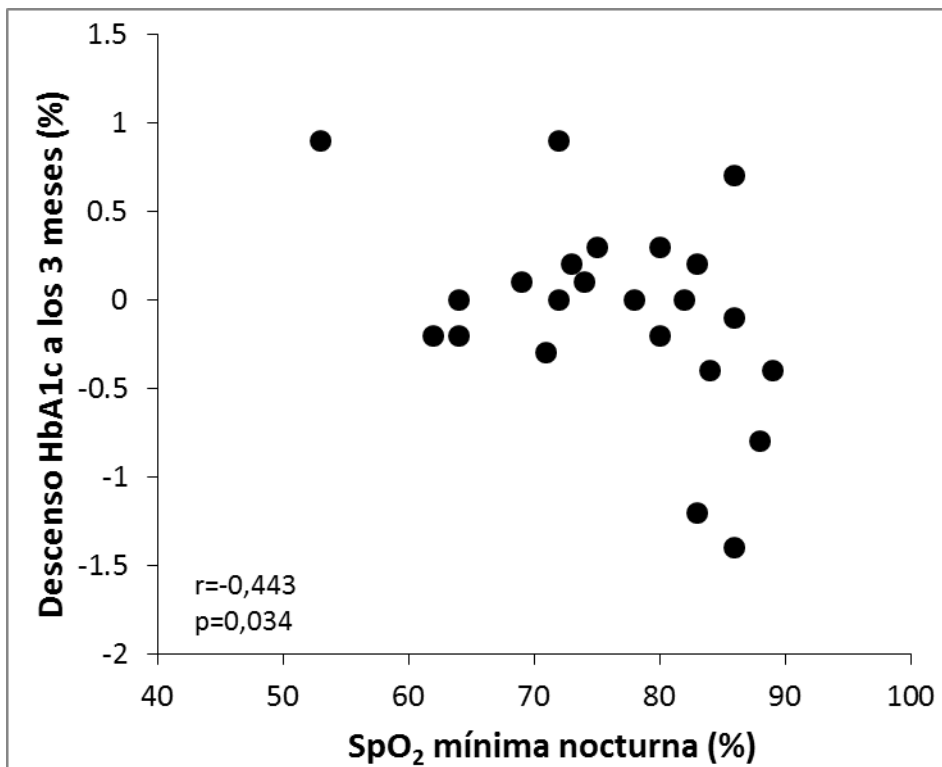


Figura 66. Relación entre la saturación mínima nocturna basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los tres meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

A su vez, la reducción de la Hb1Ac después de seis meses de tratamiento con CPAP mantiene una relación con los valores basales del índice de apneas-hipopneas (Figura 67), índice de desaturación (Figura 68), saturación media nocturna (Figura 69), tiempo con una saturación nocturna inferior al 80% (Figura 70), cociente colesterol total/HDL colesterol (Figura 71), relación LDL/HDL colesterol (Figura 72), trigliceridemia (Figura 73) y relación triglicéridos/HDL colesterol (Figura 74).

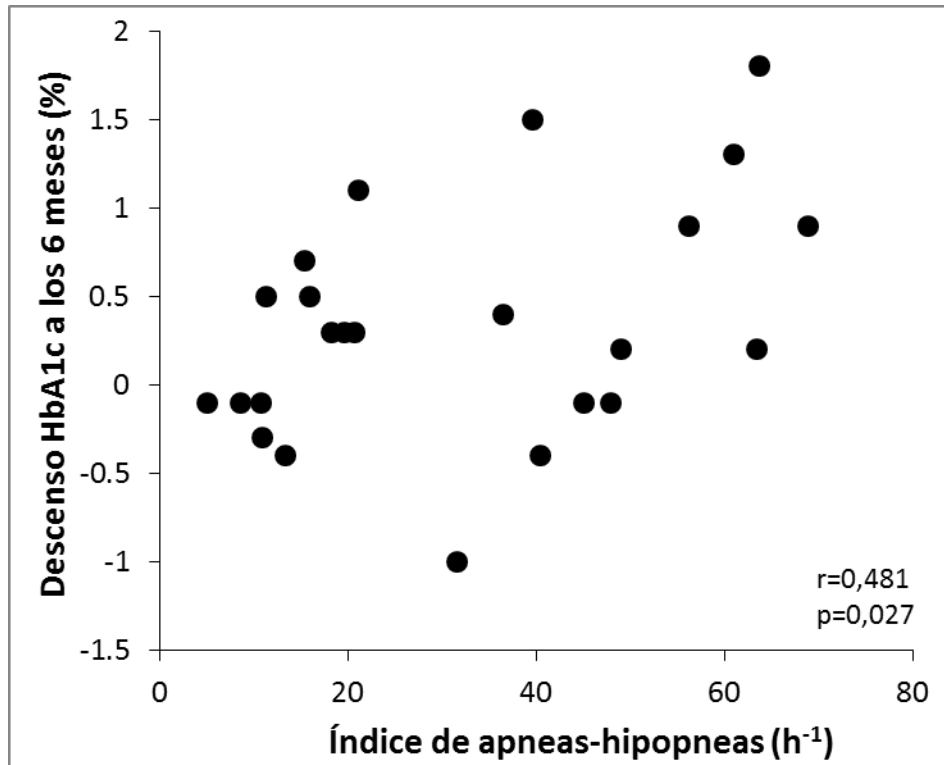


Figura 67. Relación entre el índice de apneas-hipopneas basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

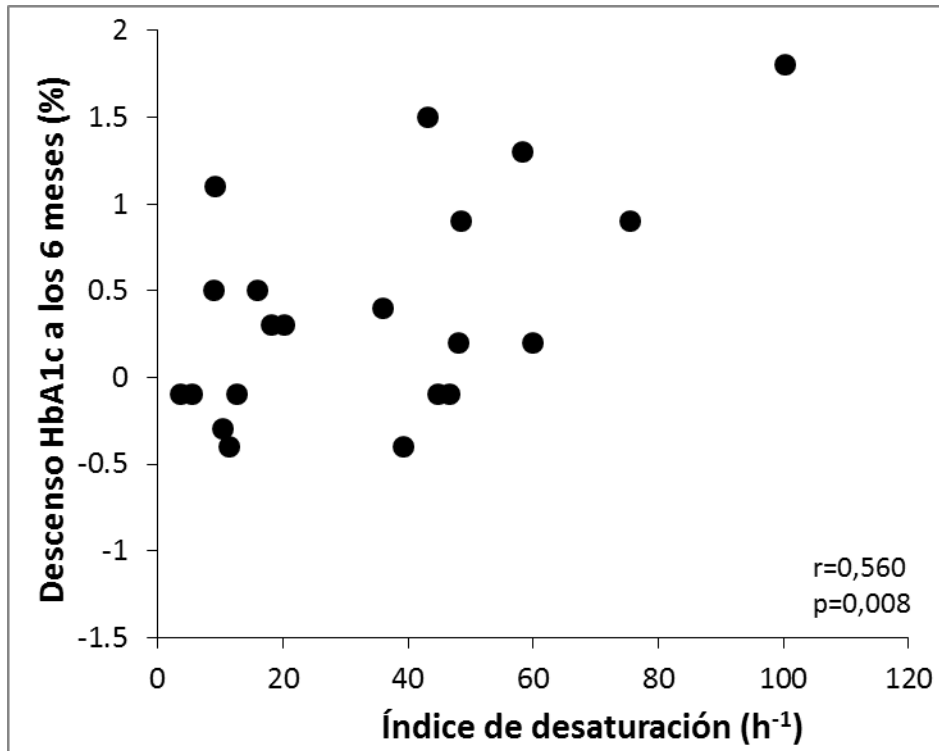


Figura 68. Relación entre el índice de desaturación basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

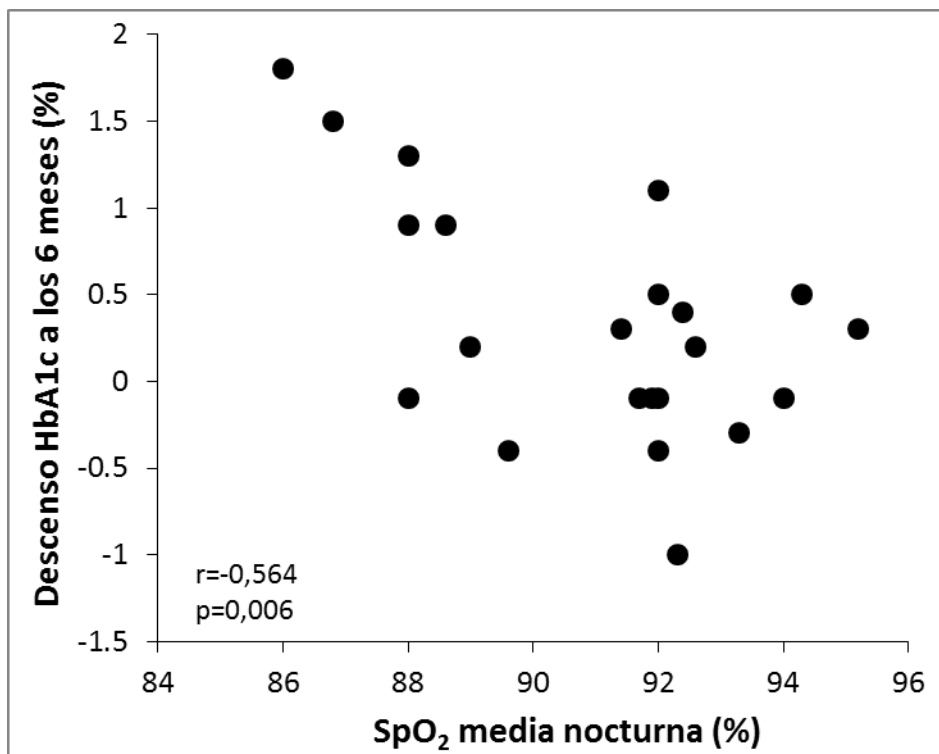


Figura 69. Relación entre la saturación media nocturna basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

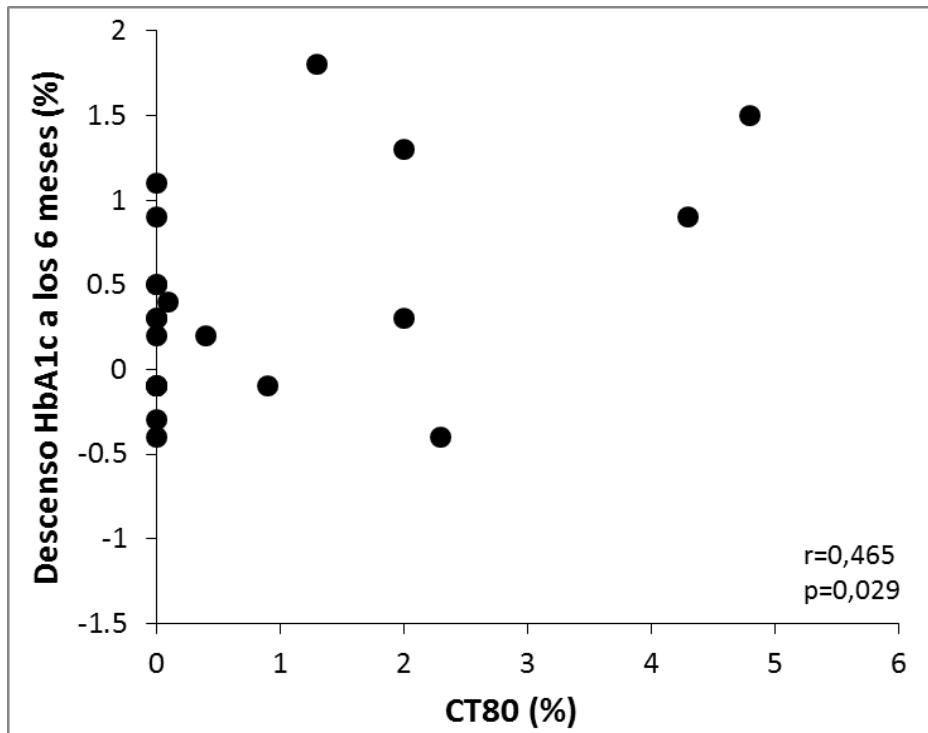


Figura 70. Relación entre el tiempo con una saturación nocturna inferior al 80% (CT80) basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

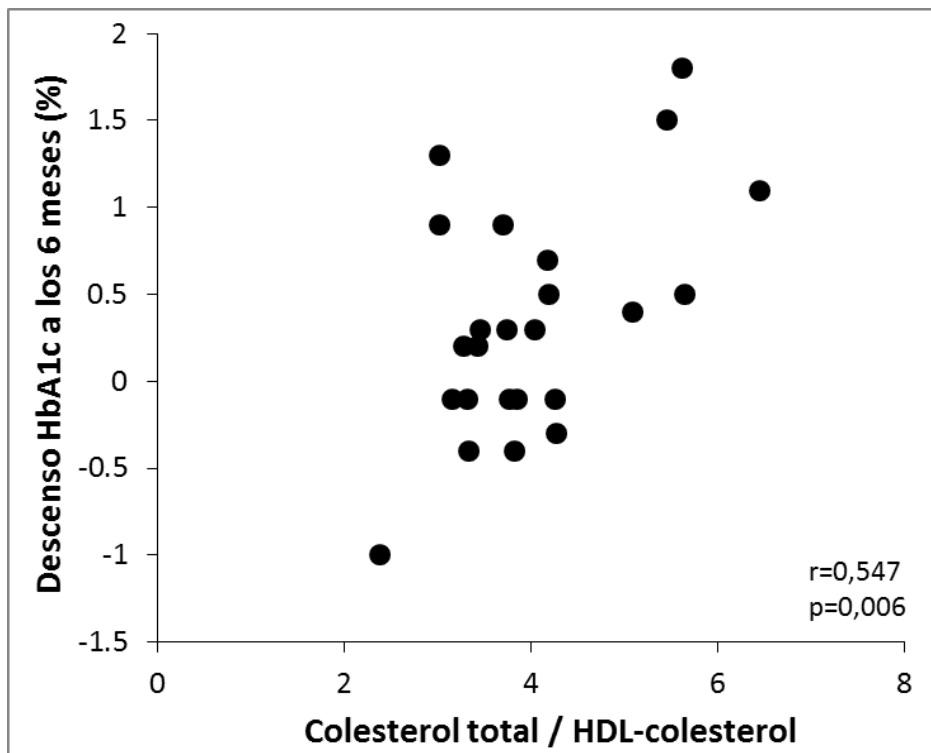


Figura 71. Relación entre el cociente colesterol total/HDL-colesterol basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

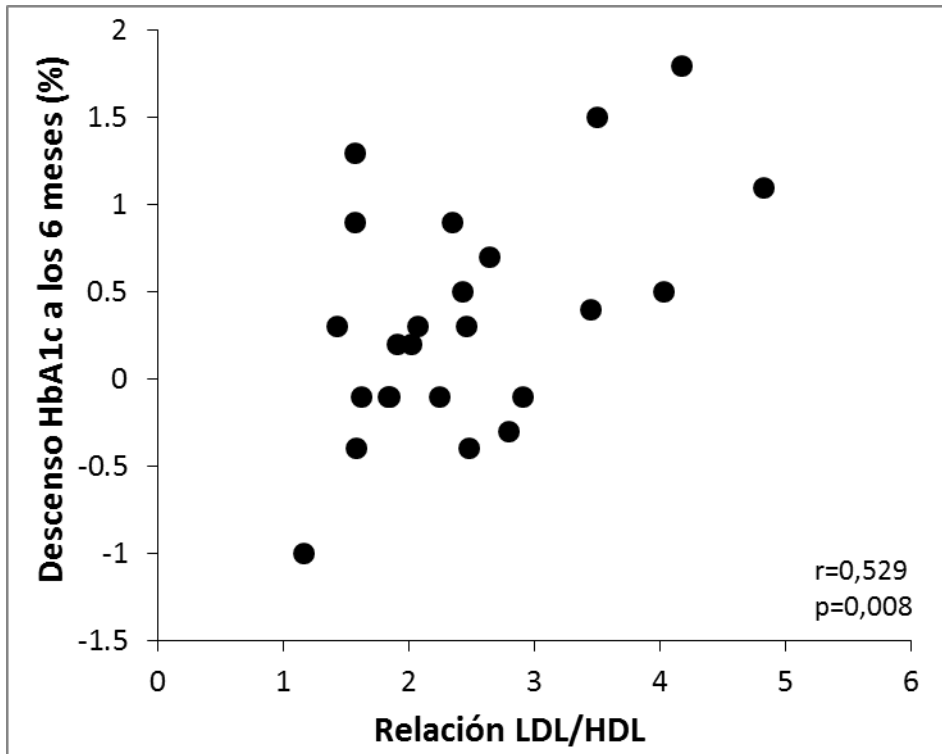


Figura 72. Relación entre la relación LDL/HDL colesterol basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

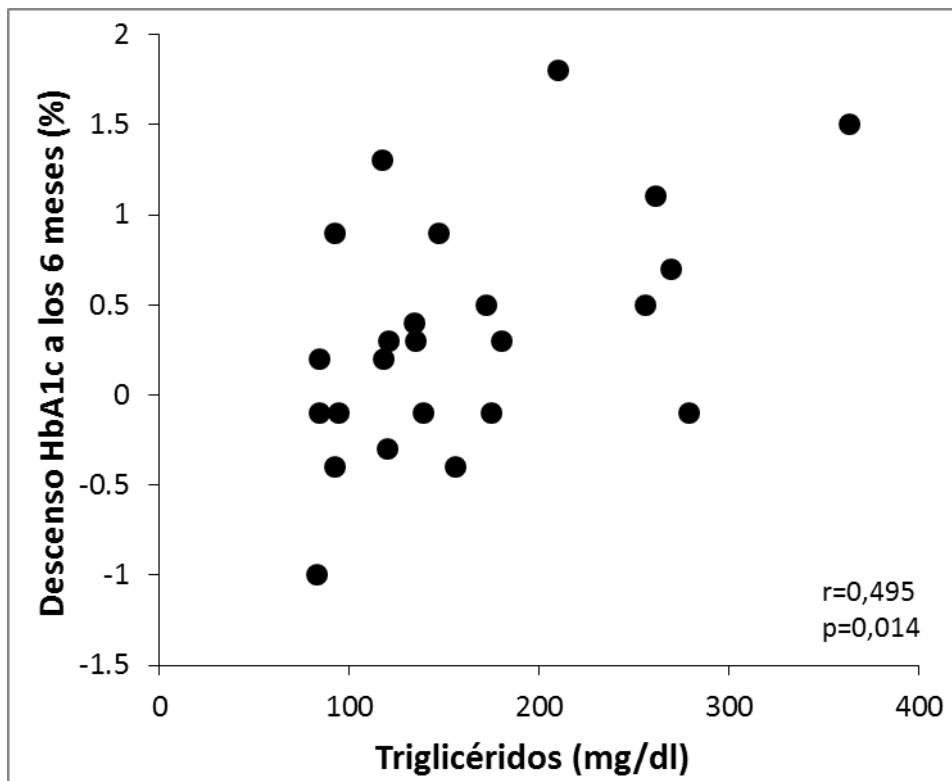


Figura 73. Relación entre la trigliceridemia basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

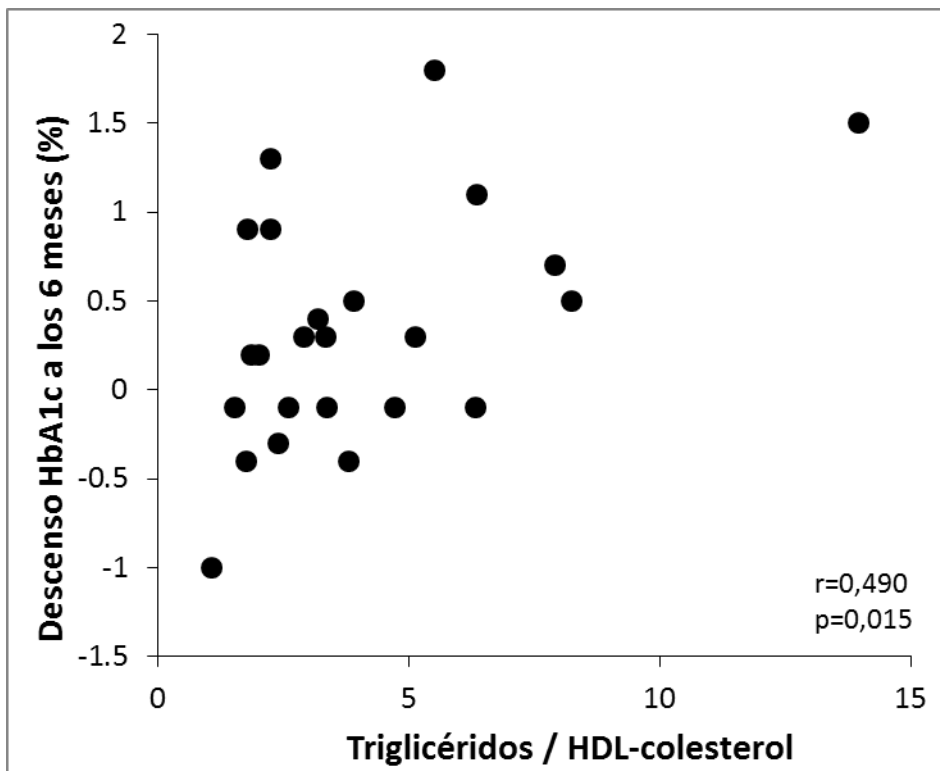


Figura 74. Relación entre la relación triglicéridos/HDL colesterol basal y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

La mejoría de la resistencia a la insulina, objetivada mediante la disminución del índice HOMA, alcanzada después de tres meses de tratamiento con CPAP se relacionó con el índice de Charlson basal (Figura 75), mientras que la mejoría obtenida a los seis meses estaba relacionada con el índice de apneas-hipopneas en posición no supina (Figura 76).

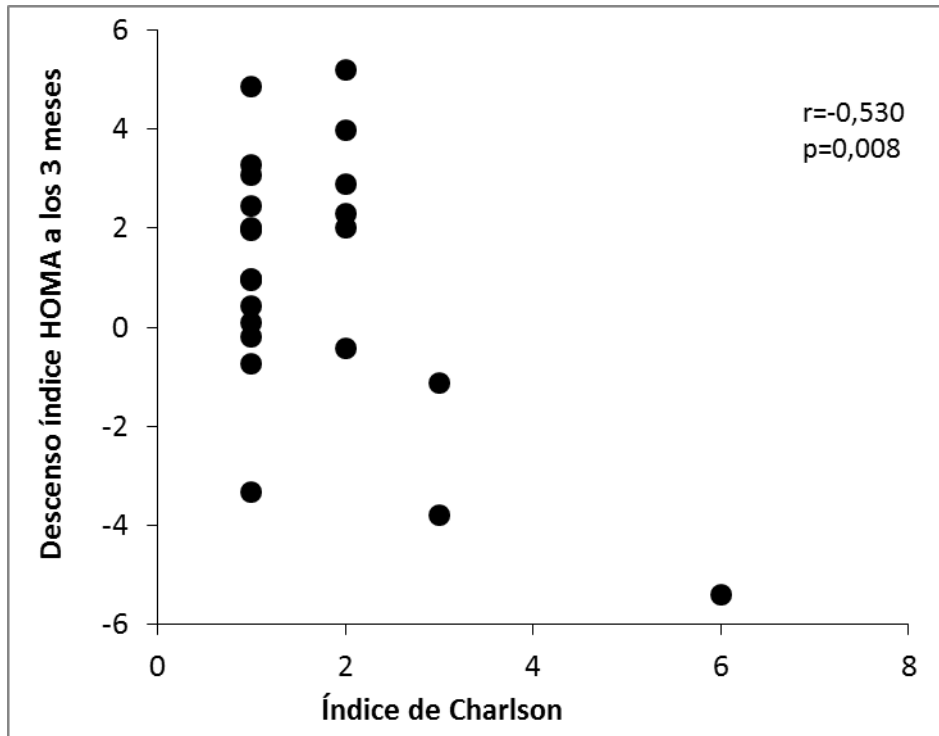


Figura 75. Relación entre el índice de Charlson basal y la reducción del índice HOMA a los tres meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

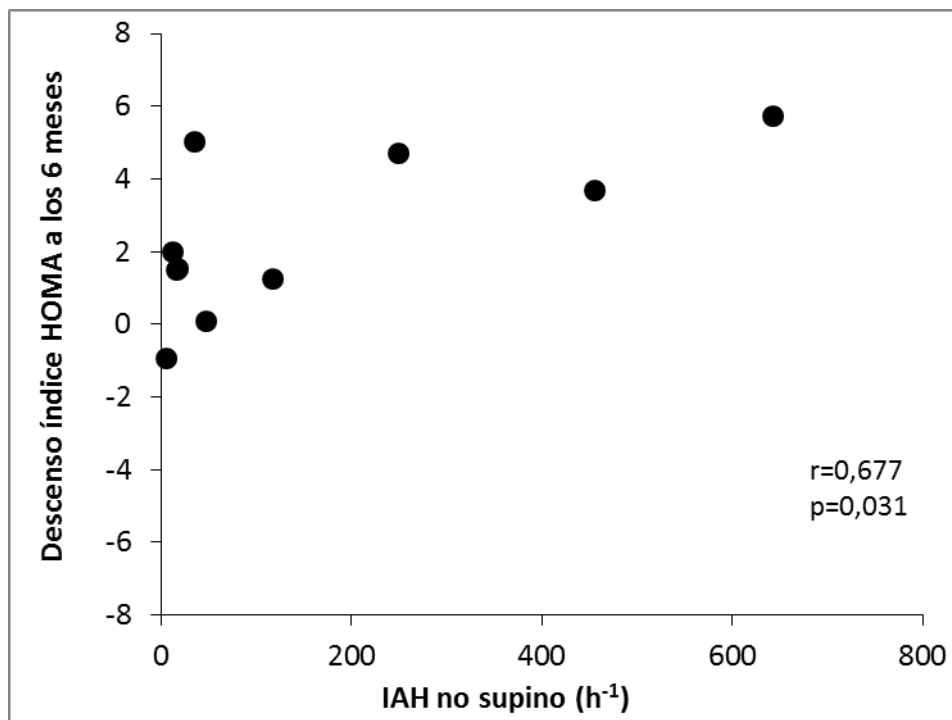


Figura 76. Relación entre el índice de apneas-hipopneas (IAH) en posición no supina y la reducción del índice HOMA a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

Por último, la mejoría de la sensibilidad a la insulina registrada mediante el incremento del índice QUICKI a los tres meses de tratamiento con CPAP se relacionó con los valores basales del tiempo con una saturación nocturna inferior al 70% (Figura 77) y con el índice de Charlson (Figura 78). Mientras que el incremento del índice de QUICKI alcanzado después de seis meses de tratamiento con CPAP alcanzaba una relación con la concentración basal de adiponectina (Figura 79).

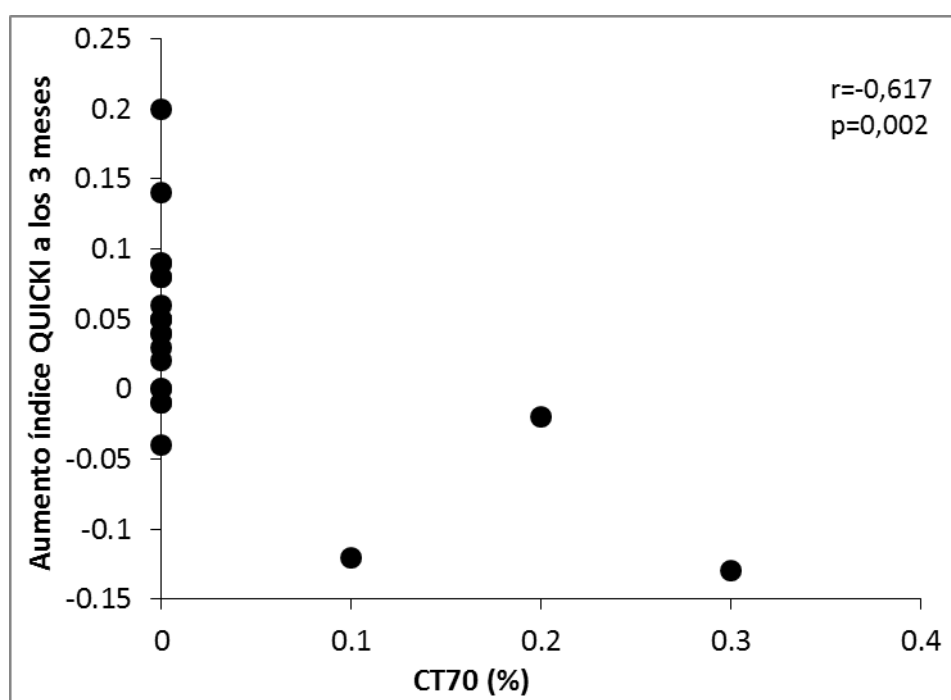


Figura 77. Relación entre el tiempo con saturación nocturna inferior al 70% (CT70) basal y el aumento del índice QUICKI a los tres meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

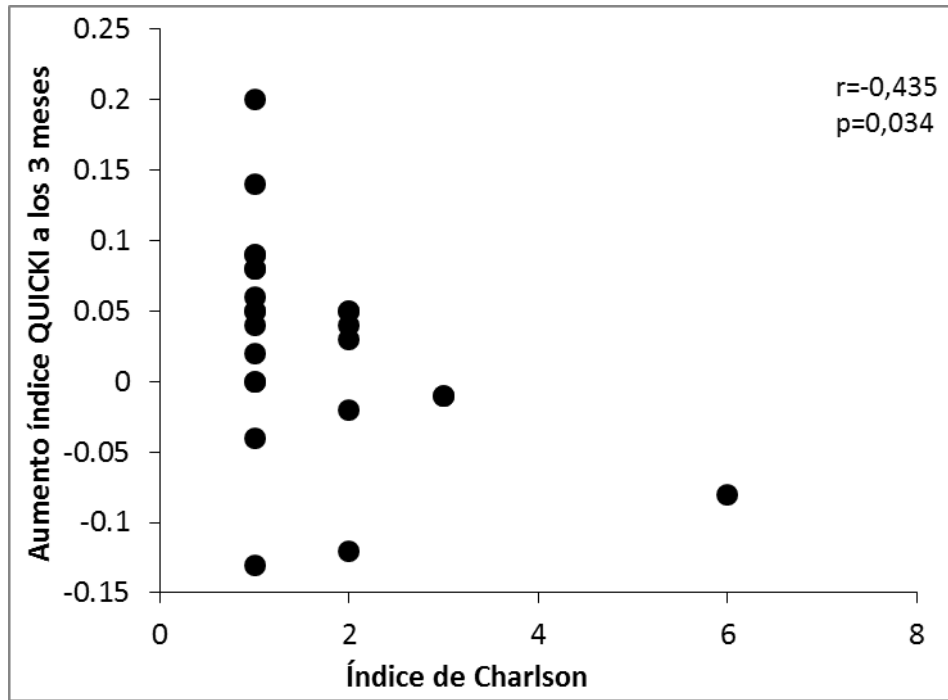


Figura 78. Relación entre el índice de Charlson basal y el aumento del índice QUICKI a los tres meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

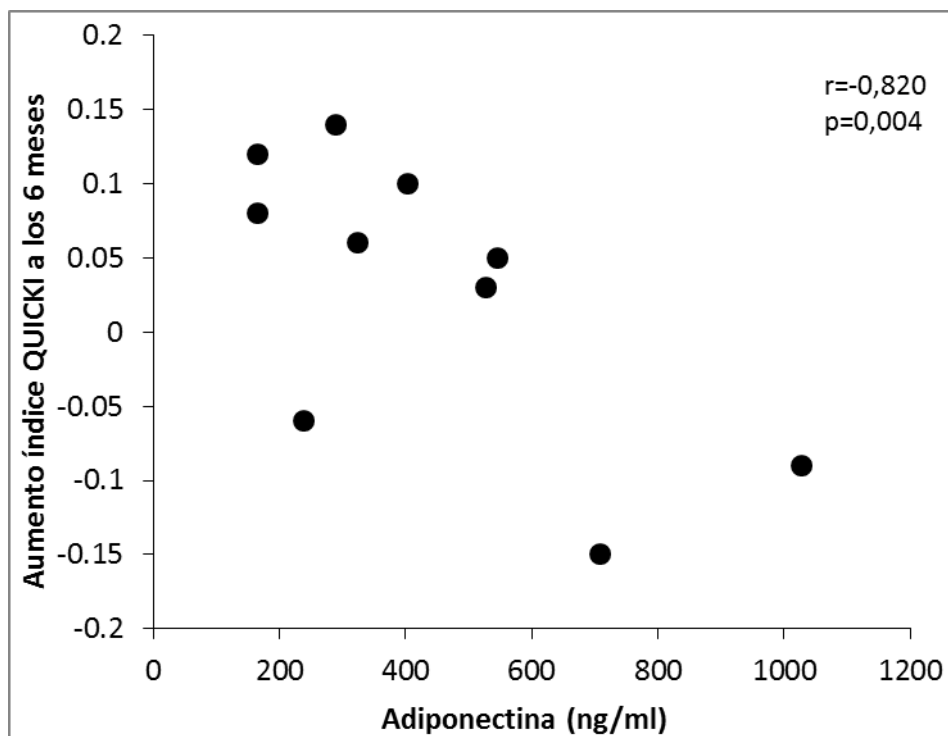


Figura 79. Relación entre la concentración plasmática de adiponectina basal y el aumento del índice QUICKI a los seis meses de tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea superior

Y para concluir, mediante un modelo de regresión lineal múltiple, se identificaron los predictores independientes de efecto de la CPAP sobre la variable principal del ensayo, es decir, sobre la reducción de la HbA1c a los seis meses de tratamiento. El modelo generado permite la predicción de la respuesta a la CPAP con un coeficiente de determinación del 54,8% a partir de la saturación media nocturna y de la relación LDL/HDL basales (Tabla 36).

Tabla 36. Predictores independientes de la reducción de la hemoglobina glucosilada después de seis meses de tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS y diabetes tipo

2*

	<i>Coefficientes de regresión no estandarizados</i>		<i>IC95% para B</i>		<i>Coefficientes de regresión estandarizados</i>	<i>p</i>	<i>r</i> ²	<i>Cambio en r</i> ²
	B	EE	Límite inferior	Límite superior	B			
SpO ₂ media nocturna (%)	-0,141	0,039	-0,223	-0,059	-0,574	0,002	0,328	-
Relación LDL/HDL	0,307	0,104	0,089	0,525	0,469	0,008	0,548	0,220
Constante	12,469	3,554	5,002	19,935	-	0,003	-	-

* Definición de abreviaturas: B=coeficiente de regresión; EE=error estándar; IC95%=intervalo de confianza al 95%; r²=coeficiente de determinación

V. DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Algunos aspectos metodológicos de nuestro estudio requieren un comentario específico

1.1 Selección de los pacientes con diabetes tipo 2

En concordancia con los criterios diagnósticos actuales de la *American Diabetes Association* (ADA) (179), los pacientes diabéticos tipo 2 incluidos en este ensayo cumplían uno de los siguientes: síntomas de hiperglucemia, como poliuria, polidipsia o pérdida de peso, junto con una determinación de glucemia no basal ≥ 200 mg/dl; una glucemia basal en ayunas de ocho horas ≥ 126 mg/dl; o una glucemia ≥ 200 mg/dl a las dos horas de una prueba de tolerancia oral de glucosa. No obstante, para fortalecer la seguridad de la selección de pacientes, en todos los casos el diagnóstico de diabetes tipo 2 (DM2) fue efectuado por un endocrinólogo ajeno al protocolo, al menos seis meses antes de la inclusión en el mismo.

Además, se seleccionó a pacientes que no tuvieran un control glucémico óptimo, estableciendo el punto de corte para definir este criterio en una concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor del 6,5%. La ADA recomienda que los niveles de HbA1c para considerar un buen control glucémico deben estar por debajo de 6,5 ó 7% (180). Por encima de ambos niveles existe riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares.

Existen varios estudios con un gran número de pacientes para evaluar si el control más estricto de los pacientes con DM2 mejora su morbimortalidad a nivel micro y macrovascular. En el estudio ADVANCE (181) se llevó a cabo un seguimiento durante

cinco años a cerca de 11.200 diabéticos tipo 2 aleatorizados a dos ramas de tratamiento, una con un control más estricto de la glucemia con una HbA1c < 6,5% y otro con un tratamiento estándar y una HbA1c de 7,3%. Los resultados demostraron que los pacientes con un control más estricto tenían menos riesgo de sufrir complicaciones microvasculares, como se puso de manifiesto por la menor incidencia de nefropatía, aunque dicho control no se asoció a una reducción de la mortalidad global ni a una disminución del riesgo de complicaciones macrovasculares. Además se observó un aumento de hospitalizaciones por hipoglucemias en los enfermos que mantuvieron una HbA1c < 6,5%, sin conocer las consecuencias a largo plazo de las mismas. Con un diseño similar, el estudio ACCORD (182), también evaluó el efecto de un control más estricto de la diabetes en pacientes tipo 2. En este ensayo clínico participaron 10.200 pacientes, que fueron asignados a una rama de tratamiento intensivo (consiguiendo una HbA1c en torno a 6,7%) o a otra de tratamiento general (con una HbA1c media de 7,5%). Sorprendentemente, los pacientes con un control más exhaustivo de su glucemia tenían mayor riesgo de mortalidad de cualquier causa (5 vs 4%, p=0,04) y, además, no mostraban un menor riesgo de eventos cardiovasculares. Un dato en común de los protocolos evaluados en este sentido, y recogidos por Turnbull et al. (183) en un metaanálisis, es el aumento del riesgo de hipoglucemias en los pacientes con un control más estricto de su diabetes.

Las últimas recomendaciones sobre el control de la diabetes establecen que el criterio de los valores de HbA1c debe ser individualizado. Para pacientes adultos en general se aboga por unos valores en torno a un 7%. Algo más restringidos (< 6,5%) para aquellos pacientes que no tengan hipoglucemias frecuentes, la evolución de su enfermedad sea corta, tengan una larga expectativa de vida y todavía no hayan desarrollado patología cardiovascular relevante. Por último, se contemplaría un estándar

mucho menos restrictivo ($HbA1c < 8\%$) para pacientes con historia repetida de hipoglucemias, importantes complicaciones micro o macrovasculares, existencia de otras comorbilidades, larga evolución de la enfermedad y múltiples tratamientos antidiabéticos incluida la insulina.

Dado que en los pacientes de nuestro estudio, la DM2 coexiste con el SAHS, que es un reconocido factor de riesgo cardiovascular, se optó por un umbral de actuación más estricto (6,5%). En cualquier caso, las cifras medias de lo $HbA1c$ de los dos grupos se encuentran por encima de 7%, siendo de 7,6 % en ambas ramas de tratamiento. Además, para asegurar que el control glucémico no fuese óptimo, se estableció como criterio de selección adicional la existencia de dos determinaciones consecutivas con valores de $HbA1c > 6,5\%$.

Consideramos que este aspecto de la selección de la muestra resulta crítico, dado que, hasta la fecha, la mayoría de los artículos que han valorado el efecto de la CPAP no establecían este requerimiento e incluían tanto a pacientes con mal control como a enfermos con buen control glucémico, en los que cabe esperar un menor efecto adicional de la CPAP. A modo de ejemplo, Harsch et al. (144) incluyeron a nueve enfermos diabéticos con un rango de $HbA1c$ de 5,6 -7,6%. De forma similar, en otro artículo sobre 20 pacientes con DM2, sólo ocho tenían un mal control glucémico establecido con una $HbA1c > 7\%$ (148).

En relación al tratamiento antidiabético, para evitar posibles sesgos de selección originados por el reclutamiento de pacientes infra o sobretrotados, se exigió que permaneciese estable en el mes anterior al comienzo del ensayo. Además se han incluido tanto a pacientes con ADO como con insulina, ya que de esta forma los resultados son

más representativos de la población general de enfermos con DM2. En 2004, Benito et al. (184) publicaron un estudio observacional multicéntrico para evaluar el tratamiento antidiabético de una selección de 5.395 pacientes con DM2 de la población española. Comprobaron que el 4,3% de los pacientes estaban tratados sólo con insulina, el 20% usaban insulina junto con ADO y el 5% tenían una combinación de ADO. La muestra de pacientes de nuestro trabajo es de situación similar. El 4% de los enfermos que hemos seleccionado sólo eran tratados con insulina, el 38% utilizaban una combinación de insulina y ADO, mientras que hasta un 26% recibían una combinación de ADO. Este último aspecto, que supone una diferencia llamativa en relación al artículo mencionado previamente (184), puede explicarse por el aumento en los últimos años de nuevas formulaciones combinadas de antidiabéticos orales.

Otro de los criterios de inclusión establecidos fue la existencia de sobrepeso u obesidad ($IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$). Se planteó para facilitar el proceso de cribado y tener más opciones de detectar pacientes con SAHS, puesto que se estima que hasta un 60-90% de los adultos con SAHS tienen sobrepeso y que la prevalencia de SAHS en obesos es de un 30% (92). En cualquier caso, consideramos que esto no supone una particularidad de nuestra muestra que limite su validez externa, puesto que nuestros enfermos tienen un IMC medio de $33 \pm 4 \text{ kg/m}^2$, que resulta similar al descrito por Hesselbacher et al. (13) ($35 \pm 8 \text{ Kg/m}^2$) o por el grupo de Novoa (185) ($32,1 \pm 6,5 \text{ Kg/m}^2$).

La obesidad mórbida ($IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$) se estableció como criterio de exclusión. Ello fue debido a la dificultad de estos pacientes para completar algunos procedimientos diagnósticos, limitaciones para adaptarles a la CPAP e incumplimiento de este tratamiento. Además, se trató de no contaminar la muestra con enfermos con síndrome de

hipoventilación-obesidad, en los que la actitud diagnóstica y terapéutica es diferente, con mejores resultados al usar ventilación mecánica no invasora tipo BIPAP (186).

Otros criterios de exclusión, como la somnolencia diurna excesiva (puntuación de la escala de Epworth superior a 18), conductores profesionales, profesiones de riesgo o la insuficiencia respiratoria, corresponden a exigencias éticas ya que en estos pacientes se recomienda una intervención preferente con CPAP, como se recoge en el Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas de sueño (1). La posibilidad de privar a estos enfermos del tratamiento con CPAP durante seis meses si son asignados al grupo control no resulta éticamente aceptable. No obstante, suponen un porcentaje muy pequeño de los pacientes con SAHS, por lo que su exclusión consideramos que no afecta a la representatividad de la muestra. Además, debe tenerse en cuenta que estos pacientes son excluidos en la práctica totalidad de los ensayos clínicos.

1.2 Procedimiento diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas del sueño

La prueba diagnóstica de referencia en el SAHS es la polisomnografía (PSG), pero debido a su elevado coste y complejidad, en las últimas décadas, se han desarrollado nuevos dispositivos que no incluyen variables neurofisiológicas, tras la comprobación por Douglas et al. (187) que la omisión de las señales del electroencefalograma, electromiograma y electrooculograma no tenía influencia en los resultados diagnósticos finales. Las poligrafías respiratorias domiciliarias son más baratas y permiten la recogida de las variables en el entorno habitual del paciente (su propio dormitorio). Debido a que se desconoce el tiempo que el sujeto ha dormido y que las hipopneas que no se acompañan de una desaturación significativa pero si de un *arousal* pasan desapercibidas,

pueden existir artículos con resultados falsos negativos. Por otro lado, esta circunstancia hace que el valor predictivo positivo de estos dispositivos sea superior.

La utilidad de polígrafos respiratorios de similares características al usado en esta tesis para la detección del SAHS ha sido descrita previamente (188). Incluso se destaca una mayor sensibilidad y especificidad que la PSG para el cribado y cuantificación del IAH en pacientes con sospecha clínica de trastornos respiratorios del sueño (188).

1.3 Diseño

1.3.1 Tipo de estudio

El diseño aleatorizado de nuestro estudio favorece que los dos grupos de intervención sean comparables y homogéneos, para garantizar una mayor validez de las pruebas estadísticas. De hecho, los ensayos clínicos controlados y aleatorizados son el paradigma de la investigación clínica, por su capacidad de establecer una relación causa–efecto y proporcionar una evidencia de mayor calidad (189).

Una vez garantizada la homogeneidad de los dos grupos de ensayo, el diseño paralelo ofrece la posibilidad de evaluar el efecto acumulativo a más largo plazo. Puesto que, *a priori* consideramos que no existían dificultades para alcanzar el tamaño muestral propuesto, se optó por un diseño paralelo en lugar del cruzado. Además, de esta forma se evitaba el problema de los periodos de lavado entre tratamientos y la definición de cómo intervenir en dichos casos.

Otro de los aspectos diferenciales del diseño de este ensayo clínico es el tiempo de intervención de seis meses. En ensayos clínicos aleatorizados y controlados previos, los periodos de intervención no superaban las 12 semanas. Así, por ejemplo, Coughlin et al. (156) consideraron el efecto de la CPAP a las seis semanas, mientras que Lam et al. (157)

y West et al. (155) determinaron sus consecuencias a los tres meses. Como se concluye en un reciente metaanálisis (162) que incluye cinco estudios que evaluaron el efecto de la CPAP sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, el máximo periodo de intervención registrado hasta la fecha fue de doce semanas. Desde el punto de vista teórico, algunos de los efectos atribuidos a la CPAP en la mejoría del control glucémico pueden requerir algo más de tiempo, por lo que parece razonable evaluar su impacto sobre el metabolismo hidrocarbonado en un plazo más prolongado.

1.3.2 Ramas de tratamiento

Como intervención para el grupo control de nuestro estudio, se optó por las medidas higiénico-dietéticas en lugar del placebo empleado en estudios previos. La evaluación del papel terapéutico de la CPAP en el SAHS siempre ha tenido dificultades en la elección del placebo más adecuado. En la actualidad, muchos trabajos emplean dispositivos tipo *sham*-CPAP (s-CPAP). Estos equipos se caracterizan por tener una válvula espiratoria más amplia, una resistencia en la unión con la tubuladura y un orificio en la mascarilla facial para evitar la reinhalación. Pese a ello, la s-CPAP parece inducir alguna alteración sobre la eficiencia del sueño, el índice de despertares y el IAH (153). Sin embargo, a pesar de ser de gran utilidad para investigaciones con una intervención a corto plazo, es prácticamente imposible mantenerla durante un largo periodo de tiempo, como el que contempla nuestro protocolo. En trabajos previos de nuestro grupo, en los que se valoró el efecto de la CPAP a tres meses, constatamos la dificultad para mantener el enmascaramiento de la terapia en las últimas semanas y, en nuestro conocimiento, no existen artículos que hayan utilizado s-CPAP más allá de dicho periodo de tiempo. De igual manera, se ha señalado que estos dispositivos no cumplirían adecuadamente las características necesarias para ser considerados como un tratamiento placebo, que no debería tener efectos sobre las variables a valorar. En el caso de la s-CPAP, sobre todo en pacientes con trastornos

leves, puede interferir en la calidad del sueño, relacionarse con una mayor somnolencia diurna y facilitar resultados favorables con el tratamiento activo (154). Todo ello determina que se mantenga una cierta controversia sobre si la s-CPAP debe ser considerada un auténtico placebo o tiene un efecto nocebo (190). Por todo esto y porque las medidas higiénico-dietéticas suponen un control más representativo de la práctica clínica convencional, se eligieron como tratamiento control.

En el grupo de intervención con CPAP, se pautó una titulación automática de la presión requerida para asegurar el mejor efecto terapéutico. El método tradicional para obtener la presión óptima de CPAP consiste en una PSG completa en un laboratorio de sueño. No obstante, desde hace varias décadas se han propuesto otras alternativas, como el uso de fórmulas matemáticas, los registros nocturnos parciales y los dispositivos de CPAP automática (191). Existen varios trabajos controlados y aleatorizados (191) que evalúan la efectividad de los dispositivos automáticos para titular la presión óptima de CPAP. La mayoría consiguen una titulación correcta y logran una presión similar a la alcanzada mediante PSG. Además, la presión de titulación se mantuvo estable incluso ocho meses después (192). Series (193) comprobó que la titulación con un dispositivo automático en el domicilio de 40 pacientes resultaba correcta y originaba una mejoría clínica en 38 de ellos. De los dos sujetos que no mejoraron, uno tenía apneas centrales y otro fue atribuido al mal funcionamiento del aparato. Masa et al. (194) compararon, en 109 sujetos con SAHS grave, el efecto de 12 semanas de tratamiento con CPAP titulada por PSG (34 enfermos), un equipo automático [Autoset-T] (36 sujetos) y la fórmula de *Hoffstein* modificada (en los 39 restantes). No evidenciaron diferencia alguna en la mejoría clínica, la calidad de vida, el IAH residual, el índice de *arousals*, la SpO₂ nocturna y el porcentaje de sueño 3 y 4 no REM. Otras investigaciones (193) también han demostrado que los enfermos con SAHS que son tratados con CPAP a una presión establecida mediante un

dispositivo automático logran una disminución del IAH y del índice de *arousals*, un aumento de la proporción de sueño 3-4 no REM y una mejoría en la SpO₂ nocturna. Asimismo, se ha demostrado que la mejoría en la hipersomnolencia diurna fue similar a la lograda con una presión de CPAP titulada de forma convencional (195).

Otro aspecto crítico para cualquier análisis del efecto de la CPAP es el control del cumplimiento. En nuestro trabajo, se ha considerado como adecuado un uso diario medio de la CPAP superior a 4 horas, evidenciado por la lectura del contador del equipo. Se acepta que el cumplimiento declarado por el paciente induce una sobreestimación de la adherencia al tratamiento. Así, se ha descrito una diferencia de dos horas entre el cumplimiento referido por el paciente y el obtenido mediante la lectura de los dispositivos ($6,1 \pm 0,3$ vs. $4,9 \pm 0,3$ horas/noche, respectivamente) (196). De todas formas, el análisis principal de nuestro estudio se hizo por intención de tratar y sólo se ofrece un análisis por protocolo como aspecto secundario.

1.3.3 Control de factores de confusión

Uno de ellos podía ser el cambio de la medicación antidiabética. Para evitar este problema, el tratamiento convencional antidiabético fue el prescrito por el médico de cada paciente y se mantuvo sin modificaciones durante los seis meses del estudio.

Además, se realizó un esfuerzo para registrar cambios en la mayoría de los parámetros que podían actuar como factores de confusión, como el peso, la composición corporal, la actividad física y el perfil lipídico. Dichas variables fueron determinadas en cada visita con el fin de controlar su efecto sobre los resultados finales.

1.4 Evaluación del metabolismo de los hidratos de carbono

1.4.1 Control glucémico

El control glucémico junto con la resistencia a la insulina son las variables principales de nuestro ensayo. La HbA1c ha sido aceptada como parámetro de control glucémico desde mediados de los años 70 (197), además se estima que es un muy buen marcador de riesgo de complicaciones microvasculares en los pacientes diabéticos. Refleja el control glucémico del paciente de los últimos tres meses y en la clínica habitual se usa para valorar riesgo de complicaciones y ajuste del tratamiento (180).

No obstante, la HbA1c tiene algunas limitaciones. Ante una alteración de la vida media de los hematíes como sucede en la anemia hemolítica, los niveles de la HbA1c pueden estar disminuidos de forma independiente al control glucémico. Por el contrario, en situaciones de fallo de producción de glóbulos rojos o falta de recambio de los mismos, como la aplasia celular, los niveles de HbA1c pueden encontrarse elevados sin relación con el control glucémico. En estas situaciones habría que recurrir a otros procedimientos para la evaluación del control glucémico. Uno de las opciones más analizadas es la determinación de la fructosamina, que mide la glicación de las proteínas séricas. Como la albúmina es la principal proteína sérica, se asume que la fructosamina mide los niveles de albúmina glicada y que, por tanto, reflejaría la glucemia de las últimas dos semanas, ya que el recambio de albúmina se origina en ese periodo de tiempo (180). Otra alternativa para el control serían las curvas de glucemia o la automonitorización de la glucemia capilar. Esta última tiene muy buena correlación con las determinaciones continuas de los niveles de glucosa en sangre (198), que suelen indicarse cuando se requiere un control muy estricto, como por ejemplo en los enfermos con frecuentes hipoglucemias (199).

En cualquier caso, y teniendo en cuenta que las circunstancias descritas son excepcionales, hemos optado por medir el control glucémico mediante la determinación de los niveles de HbA1c. De hecho, este parámetro ha demostrado su capacidad pronóstica en pacientes con DM2. Varios trabajos relacionan la hiperglucemia mantenida con el incremento del riesgo de complicaciones tanto micro como macrovasculares. Stratton et al. (200), en su estudio prospectivo sobre más de 3.000 pacientes, determinaron que cada 1% de reducción en los niveles de HbA1c estaba asociado a un descenso en un 37% del riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía) y hasta en un 21% en el riesgo de muerte asociada a la diabetes. En un reciente metaanálisis (201) en donde se evaluaron 26 estudios prospectivos, se objetivó que por cada 1% de incremento en los niveles de HbA1c, aumenta un 25 % el riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares, un 11% el riesgo de insuficiencia cardiaca y hasta un 29% el de patología arterial periférica.

1.4.2 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina refleja un desequilibrio entre la cantidad de insulina secretada por el páncreas en respuesta a una carga de glucosa y los niveles de glucosa alcanzados en plasma. En otras palabras, la disminución de la sensibilidad a la insulina representa una escasa capacidad para el consumo de la glucosa por los tejidos diana (sobre todo el músculo esquelético), en donde se afecta la capacidad de transporte de la glucosa y la síntesis de glucógeno (202). Dada la importancia de la resistencia a la insulina, típica de la DM2, en el desarrollo de comorbilidad cardiovascular, se han propuesto distintos métodos para su medida. Sin embargo, actualmente todavía no se puede hacer una recomendación universal sobre el mejor método disponible, ya que son

muy diferentes entre ellos y todos tienen ventajas e inconvenientes que deben ser consideradas para su aplicabilidad en cada circunstancia.

En la práctica habitual, una de las medidas más empleadas es la aproximación mediante la exploración física. Además de la sencillez que supone la determinación del peso y talla del paciente, diversos índices antropométricos, como el IMC, guardan relación con la resistencia a la insulina medida por *clamp* o pinzamiento. No obstante, su limitación más importante es que el grado de correlación es débil y que en pacientes no obesos aún resulta menos fiable, por lo que son medidas poco útiles en investigación (203).

El general, los procedimientos disponibles para analizar la resistencia a la insulina se pueden clasificar en medidas directas, medidas indirectas e índices subrogados.

Dentro de las medidas directas se encuentran los métodos basados en estímulos endovenosos. El pinzamiento o *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico es considerada la prueba por excelencia para medir la resistencia insulínica. Consiste en la infusión endovenosa de insulina para mantener una insulinemia constante por encima de lo que correspondería a un periodo de ayuno. Simultáneamente, se van pautando determinaciones de glucemia cada dos o cinco minutos para inyectar glucosa a un ritmo que permita mantener una glucemia estable alrededor de 5 mmol/l u 80-90 mg/dl. El ritmo de infusión de glucosa necesario será proporcional a la sensibilidad a la insulina y, por tanto, inversamente proporcional a su resistencia (202). La principal ventaja de esta técnica es que mide la acción de la insulina evitando factores de confusión como las variaciones en la glucemia. Además, su grado de reproducibilidad es el más alto de todas las técnicas, con una variabilidad intraindividual del 5-15% (204). Su principal desventaja radica en la complejidad del procedimiento, necesidad de catéter intravenoso, personal

entrenado en su práctica y su elevada relación coste/beneficio. Por todo ello, no es un procedimiento de elección en ensayos clínicos. Otro tipo de *clamp* con similares ventajas y desventajas es el hiperglucémico. En este caso, se evalúa la respuesta secretora de insulina tras la infusión continua de glucosa para mantener una glucemia alrededor de 10 mmol/l. Si se divide la insulinemia media durante el *clamp* entre la tasa de infusión de glucosa, se puede estimar la resistencia a la insulina. Para una misma insulinemia, una menor tasa de infusión de glucosa refleja una mayor resistencia insulínica.

Otra de las medidas directas es la prueba de supresión de insulina. Fue descrita por primera vez en 1970 por Shen et al. (205) y posteriormente modificada por Harano et al. (206). Se basa en la infusión continua, tras una noche de ayuno, de somatostatina o un análogo para conseguir la supresión de la secreción endógena de insulina y glucagón. Simultáneamente, se infunde insulina y glucosa en el mismo brazo durante tres horas. Del brazo contralateral se extraen muestras de sangre para evaluar la insulina y la glucosa, cada 30 minutos hasta las dos horas y media y luego cada 10 min hasta los 150-180 minutos de haber comenzado. La infusión continua de ambas sustancias determina un periodo estacionario de insulina y glucosa plasmáticas. La concentración de glucosa será mayor en aquellos pacientes que tengan resistencia a la insulina, mientras que el estado de insulina en plasma permanece estable en todos los pacientes. Al igual que las otras determinaciones directas, es una técnica compleja para usarla en ensayos clínicos. Además, puede provocar glucosuria en pacientes con DM2 y esto podría infraestimar la resistencia a la insulina (202).

Los principales métodos indirectos son el *Minimal Model* o análisis de la tolerancia a la glucosa continua intravenosa y la prueba de tolerancia oral de glucosa. El primero se basa en evaluar la relación entre insulina y glucosa tras la inyección de un bolo de ambas,

mediante la extracción de sucesivas muestras de sangre para determinar sus niveles plasmáticos. La elaboración matemática de los datos obtenidos logra determinar un índice de sensibilidad insulínica. Uno de los puntos a favor de la técnica es que el índice calculado es un potente predictor del desarrollo de DM2. Su principal desventaja radica en las múltiples extracciones sanguíneas, lo que supone una importante limitación para su empleo en ensayos clínicos (207). La prueba de tolerancia oral de glucosa (TTOG) consiste en la medición de la glucemia e insulinemia a los 0, 30, 60 y 120 min de haber ingerido 75 g de glucosa. Proporciona información sobre la tolerancia a la glucosa, pero no de la resistencia a la insulina, pese a que de ella se han derivado algunos índices que sí se usan para este propósito (207).

Ante las dificultades de aplicabilidad tanto de las pruebas directas como de las indirectas, la mayoría de los estudios clínicos recurren a la evaluación de la resistencia a la insulina mediante la determinación de diversos índices subrogados. La mayoría de la información disponible actualmente sobre el efecto de la CPAP en esta faceta del metabolismo de los hidratos de carbono procede de trabajos que han manejado estos procedimientos. Por este motivo, además de su sencillez y factibilidad, ha sido el método seleccionado en nuestro protocolo.

La insulinemia basal constituye un índice subrogado. Como es lógico, la insulina plasmática aumenta cuando existe resistencia a la misma, ya que las células beta aumentan su secreción para compensar esa falta de acción. Esta determinación es muy sencilla, ya que basta con una única extracción en ayunas, y tiene buena correlación con el *clamp* y con el *Minimal Model*. La elevación de la insulinemia es, por tanto, un claro predictor del desarrollo de DM2. Sin embargo, su validez decae, si no se usa en combinación con otros índices, en individuos con intolerancia a la glucosa y, sobre todo,

en diabéticos que pueden tener insulinemia baja como consecuencia de un defecto de secreción a pesar de presentar resistencia a la insulina (203). Como alternativa, se ha propuesto el cociente glucemia/insulinemia basal, ya que a mayor insulinemia para conseguir una misma glucemia basal (el cociente desciende), menor es la sensibilidad a la insulina y mayor la resistencia a la misma. Sin embargo, no ha demostrado una buena correlación con el *clamp*.

El índice HOMA, que fue desarrollado a mediados de los años 80, es un modelo matemático basado en la relación de interdependencia entre la glucemia y la insulinemia. Cuando existe una resistencia a la insulina, la glucemia basal tiende a mantenerse cerca de lo normal gracias a una hiperinsulinemia compensadora y cuando hay un déficit de secreción de insulina, la insulinemia se mantiene en valores normales gracias a un aumento de glucemia. La utilidad de este índice ha sido analizada por muchos autores. Ascaso et al. (208) evaluaron la resistencia a la insulina mediante el índice HOMA en una población de 290 individuos no diabéticos, estableciendo como punto de corte para resistencia a la insulina un $HOMA \geq 3,8$ y comprobando que se relacionaba de forma independiente con la glucemia en ayunas, el IMC y los triglicéridos plasmáticos. La principal fortaleza del índice HOMA es su buena correlación con el *clamp*, tanto en pacientes no diabéticos como en diabéticos tipo 2 de diferentes edades y grados de obesidad. Además, ha evidenciado una buena capacidad predictiva para el desarrollo de DM2 en trabajos prospectivos y tiene una buena relación coste/efectividad, por lo que es probablemente el índice más usado. No obstante, cursa con dos limitaciones importantes. Su variabilidad intraindividual puede alcanzar hasta un 30%, debido al efecto del ejercicio o el estrés sobre la secreción de insulina, por lo que tiene menor reproducibilidad que otros índices. Además, refleja fundamentalmente la resistencia

hepática a la insulina, que si bien es la más significativa, no es la única (resistencia muscular) (203).

Como parámetros alternativos, se ha evaluado la validez de la transformación logarítmica del índice HOMA y de su inverso (1/HOMA). Sarafidis et al. (209) determinaron en 78 pacientes con DM2 e hipertensión arterial los índices HOMA y 1/HOMA, además de efectuar una prueba de *clamp*. Sus resultados suponen un aval para el empleo de estos dos índices en el análisis de la resistencia insulínica, puesto que guardan una muy buena correlación con el *clamp*.

El índice QUICKI también se seleccionó en nuestro protocolo como medida de sensibilidad a la insulina. Es un índice ampliamente manejado que se calcula sumando los logaritmos de la glucemia e insulinemia basales (210). Si aumenta la glucemia o la insulinemia como reflejo de la resistencia insulínica, el cociente (índice de sensibilidad QUICKI) desciende. Este índice es el que mejor se correlaciona con el *clamp* y su validez y efectividad se ha demostrado en varios estudios (211). La mayor parte de los trabajos establecen que el índice QUICKI tiene mayores niveles de correlación con el pinzamiento hiperglucémico-euglucémico que el HOMA (172).

Otros índices que se han mencionado antes son los derivados de la prueba de tolerancia oral de glucosa, como el Matsuda (212), el Belfiore y el Cederholm (213). Todos ellos tienen un valor similar al HOMA. Menos empleado es el índice McAuley (209), que demuestra una peor asociación con los datos obtenidos del *clamp* que el HOMA y el QUICKI.

En definitiva, no existe una prueba estandarizada para la medida de la resistencia a la insulina que sea fácil, reproducible y con una óptima relación coste-efectividad, pero la

combinación de varios de los índices validados proporciona una aproximación muy robusta y trasladable a la práctica clínica convencional.

1.5 Selección de los cuestionarios de calidad de vida

Los dos tipos de cuestionarios de calidad de vida se seleccionaron con el propósito de valorar no sólo la calidad de vida general de estos pacientes sino también la específica relacionada con la diabetes. Por este motivo se han elegido dos cuestionarios genéricos, el EuroQoL y el SF12, y uno específico para los pacientes diabéticos, el DQoL.

El cuestionario de salud SF-36 es uno de los instrumentos genéricos más utilizados en todo el mundo para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud. Con el objetivo de examinar si este cuestionario era generalizable, Ware et al. (214) llevaron a cabo un análisis de sus componentes en una muestra representativa de la población general de nueve países europeos, incluyendo España. Sus resultados apoyan la validez de este cuestionario y de sus diferentes versiones a la hora de tener en cuenta las esferas de salud física y mental en los países que participaron. En nuestro protocolo empleamos la versión reducida de este cuestionario, el SF-12, para facilitar su comprensión y realización, dado que tiene una eficacia similar para ponderar el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida (177).

También es interesante medir la repercusión de la diabetes sobre la calidad de vida de los pacientes del trabajo. En este sentido, el cuestionario validado más usado es el DQOL, que consta de 46 preguntas distribuidas en cuatro dimensiones, satisfacción, impacto, preocupación social-vocacional y relativa a la diabetes (177). De esta forma,

evaluamos los posibles cambios en sus distintas dimensiones después de la intervención terapéutica. Para evaluar la validez y fiabilidad de este cuestionario, Robles et al. (215) llevaron a cabo una investigación en 152 diabéticos tipo 2 que completaron el cuestionario autoadministrado DQOL versión española, así como el Inventario de Ansiedad y Depresión de Beck, que tiene en cuenta el grado de ansiedad y depresión. Obtuvieron índices de consistencia interna adecuados y congruentes con la versión inglesa y, además, relaciones estadísticamente significativas entre prácticamente todas las subescalas y el total del DQOL, así como con los porcentajes de los Inventarios de Ansiedad y Depresión de Beck, lo que le confiere una validez clara.

1.6 Selección de biomarcadores

Los biomarcadores analizados en la tesis se seleccionaron a partir de las evidencias clínicas que relacionan el SAHS con la inflamación sistémica y el estrés oxidativo.

Para el estrés oxidativo se optó por el 8-isoprostano. Los isoprostanos son una compleja familia de componentes transformados en radicales libres por la vía del ácido araquidónico, que por su estabilidad y especificidad son manejados como marcadores de peroxidación lipídica. Alonso-Fernández et al. (27) determinaron los niveles plasmáticos de 8-isoprostano en 31 pacientes con SAHS frente a 15 controles. Los casos fueron aleatorizados a tratamiento con CPAP o s-CPAP y al cabo de 12 semanas se analizó el efecto de la CPAP sobre este y otros marcadores del estrés oxidativo. Los hallazgos logrados confirmaron la existencia de un mayor estrés oxidativo en pacientes con SAHS, con niveles más elevados de 8-isoprostano en relación a los controles sanos, que se normalizaban con la CPAP.

El componente inflamatorio fue evaluado, además de por la proteína C reactiva, por diversos activos que han sido ampliamente descritos en pacientes con SAHS y de los que, además, se tiene evidencia de reducción después del tratamiento con CPAP (25).

Otros marcadores importantes implicados en la repercusión cardiovascular y metabólica de los trastornos respiratorios del sueño son las hormonas reguladoras del apetito. Una alteración de sus niveles plasmáticos y de la expresión de sus receptores es atribuida a los procesos de hipoxia-reoxigenación y se ha detectado un aumento de sus niveles en pacientes con SAHS (216).

En todos los casos, las determinaciones se midieron por enzimo-inmunoanálisis, con adecuados indicadores de variabilidad y un reducido umbral de detección.

1.7 Medición de la presión arterial durante 24 horas

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) permite llevar a cabo múltiples medidas de la presión durante la actividad diaria del individuo. En la consulta ambulatoria se suelen hacer una media de dos o tres medidas de presión arterial mientras que con la MAPA se consiguen no sólo los promedios de unas 60-70 medidas, sino que también aporta mucha información adicional sobre el patrón circadiano, el efecto de la medicación antihipertensiva y el impacto de determinadas situaciones sobre la carga tensional (217). La reproducibilidad de los valores registrados con la MAPA es muy superior a los estimados en consulta y, además, tienen una mayor correlación con el daño de los órganos diana (218).

La reproducibilidad de las medidas de presión arterial mediante MAPA u otro método, depende de manera principal de los valores absolutos de la presión arterial, del intervalo entre

registros, de la cantidad de los mismos y de la temperatura. La forma más frecuente de expresión de los resultados es la media aritmética de las medidas efectuadas, ya sea en una etapa de 24 horas o en los subperíodos diurno y nocturno (219), como se ha llevado a cabo en el paciente estudio.

1.8 Fortalezas y limitaciones

Fortalezas

Consideramos que la evaluación del efecto de la CPAP sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en pacientes con DM2 llevada a cabo en este proyecto de investigación tiene algunas fortalezas adicionales. El hecho de ser un ensayo clínico controlado y aleatorizado con una rama de tratamiento que se acerca a la realidad clínica habitual, es un punto a favor para evitar el posible efecto nocebo de tratar con s-CPAP y la dificultad del enmascaramiento durante el estudio (220). Además la determinación del efecto a medio plazo, más prolongado que el de estudios previos, le confiere una evaluación más real de la intervención, así como el posible mantenimiento de la misma (162).

Por otro lado, la selección de pacientes con un control no óptimo de la diabetes y el esfuerzo por controlar la mayor parte de los posibles factores de confusión, le proporcionan una sensibilidad potencialmente superior a la de otros trabajos en los que se incluyeron a diabéticos bien controlados.

Limitaciones

Sin embargo, somos conscientes que este proyecto de investigación también tiene algunas limitaciones. Una de ellas ha sido la dificultad para alcanzar al tamaño muestral establecido. Además, al ser un protocolo bicéntrico, la extrapolación de los resultados conseguidos a la población general se deberá realizar con más cautela que en el caso de un estudio multicéntrico, con resultados más trasladables a una población más dispersa. Por último, no disponemos de datos a largo plazo del impacto del control metabólico sobre la aparición de eventos cardiovasculares, morbimortalidad o coste-efectividad del tratamiento con CPAP en este tipo de pacientes.

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El principal resultado de nuestro estudio consiste en la demostración que el tratamiento con CPAP mejora la sensibilidad y la resistencia a la insulina del paciente con SAHS y DM2 mal controlada. Este efecto se manifiesta por un aumento del índice QUICKI desde los tres primeros meses del tratamiento, manteniéndose hasta los seis meses y una disminución de la HbA1c y del índice HOMA a los seis meses de iniciar la terapia con CPAP.

Del mismo modo, el uso de CPAP también induce una mejoría a medio plazo en el perfil lipídico que viene determinado por una disminución del colesterol-LDL y del cociente LDL/HDL a los seis meses de tratamiento. En cuanto al efecto de la CPAP sobre el perfil inflamatorio de nuestros pacientes, tras seis meses de tratamiento también se observa una disminución de las concentraciones plasmáticas de la IL-1 β .

Algunos de estos hallazgos merecen un comentario específico.

2.1 Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea sobre la composición corporal y la presión arterial

En nuestros pacientes, no hemos detectado efecto alguno de la CPAP sobre la composición corporal ni la presión arterial, tanto a corto como a medio plazo.

Münzer et al. (149) sí han demostrado cierta acción de la CPAP sobre la composición corporal. Se trata de una investigación prospectiva, no controlada, de ocho meses de seguimiento y sobre una muestra de 113 pacientes con diagnóstico reciente de

SAHS. Los autores hallaron que después del tratamiento con CPAP se desencadenaba un aumento de la masa magra corporal ($2,2 \pm 0,5$ Kg, $p=0,006$). Con un diseño más exhaustivo, Hoyos et al. (159) llevaron a cabo un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con s-CPAP, de dos ramas paralelas de tratamiento durante 12 semanas, seguidas por otros tres meses de tratamiento con CPAP en los dos grupos. Estos autores no encontraron cambios significativos en la composición de la grasa visceral después de la CPAP, aunque sí objetivaron una mejoría de la masa magra en los enfermos asignados a la rama de CPAP terapéutica. A diferencia de nuestro trabajo, en este caso no hubo un control sobre los posibles cambios en el estilo de vida, alimentación o medicación de los pacientes, que pueden justificar las modificaciones encontradas.

En la misma línea, en 2012 un grupo de investigadores encabezados por Silvam (160), publicaron un trabajo doble ciego, controlado con s-CPAP y cruzado, después de un periodo de lavado de un mes, en el que se analizaban posibles cambios en la grasa abdominal mediante resonancia magnética y cambios en la función hepática inducidos por la CPAP. Al igual que en nuestro estudio, se recogieron datos que confirmaban la no modificación del estilo de vida del paciente (sobre todo, el ejercicio y la alimentación) o de su medicación habitual. En esta situación, tampoco hallaron influencia de la CPAP sobre los parámetros antropométricos evaluados.

Existe mucha más información en torno al efecto de la CPAP sobre la presión arterial (221-226). Aunque algunos trabajos no son controlados y la mayoría cuentan con pequeños tamaños muestrales (221), de forma mayoritaria muestran que la CPAP logra una ligera reducción de la presión arterial, sobre todo en pacientes muy cumplidores, con hipertensión previa y somnolencia diurna excesiva (222). Uno de los ensayos no controlados con mayor tamaño muestral, fue llevado a cabo por Di Guardo et al. (223) en

220 pacientes obesos e hipertensos, demostrando que la CPAP induce una reducción de la presión sistólica y diastólica, medida por MAPA. Sin embargo, uno de los estudios no controlados más recientes (224) no encuentra diferencias en parámetro alguno de presión arterial tras evaluar un grupo de 91 pacientes (41 con CPAP y 50 sin CPAP) con SAHS grave e hipertensión arterial, pero sin somnolencia diurna excesiva tratados durante tres años.

Ante la necesidad de hacer estudios con diseños más específicos y resolver la controversia de los datos obtenidos, se han llevado a cabo varios metaanálisis y estudios controlados. Dentro de los metaanálisis, destaca el de Haentjens et al. (225), que incluyó a 572 pacientes de 12 trabajos controlados, con un mínimo de cuatro semanas de seguimiento y cuyo objetivo principal fuese valorar el cambio de la presión arterial medida por MAPA de 24 horas comprando un grupo con CPAP frente a un grupo control. Se evidenció un descenso de la presión arterial en los pacientes tratados con CPAP con respecto a los que recibieron placebo. Los cambios netos fueron de $-1,79$ mmHg (IC95%: $-2,87$ a $-0,71$, $p < 0,001$) para la PAD y de $-1,77$ mmHg (IC95%: $-3,00$ a $-0,54$, $p = 0,005$) para la PAS. Un metaanálisis más reciente, llevado a cabo por Bazzano et al. (226), observó el mismo efecto en pacientes con al menos dos semanas de tratamiento, seleccionando 16 estudios aleatorizados con un total de 818 pacientes. También detectó un descenso claro de la presión arterial en pacientes asignados a la rama de tratamiento con CPAP, con una disminución neta de la PAM de $2,22$ mmHg (IC95%: $0,05$ a $4,38$).

Los estudios controlados publicados hasta 2012 (227,228), evidencian un claro descenso de la presión arterial en relación al uso de la CPAP, tanto a corto como a largo plazo, siendo más llamativo en pacientes hipertensos, con somnolencia diurna y mayores cumplidores de CPAP.

Sin embargo, en nuestro ensayo no hemos encontrado diferencias significativas en la presión arterial monitorizada con MAPA de 24 horas, ni a corto ni a medio plazo. Consideramos que varios factores pueden justificar esta aparente discordancia. La evaluación del efecto de la CPAP sobre la presión arterial no fue nuestro objetivo, por lo que la estimación del tamaño muestral no se diseñó para detectar diferencias en las cifras de presión arterial. Además, sólo un pequeño grupo de nuestros pacientes eran hipertensos, y los que lo eran, mantenían un tratamiento farmacológico optimizado y sin modificaciones durante el protocolo. Por otro lado, tampoco se incluyeron pacientes con obesidad mórbida en donde el peor control de la presión arterial puede ser más evidente y se insistió en no modificar el estilo de vida ni la actividad física durante todo el trabajo, datos que en muchos estudios publicados previamente no se recogen.

No obstante, creemos probable que, incluso en pacientes con un perfil como el de los participantes en nuestro ensayo clínico, se podría detectar cierto efecto residual de la CPAP sobre la presión arterial a más largo plazo y, sobre todo, en pacientes con hipertensión mal controlada. De hecho, nuestros datos muestran un descenso medio tanto de la PAS como de la PAD y la PAM a los seis meses, aunque no llegó a alcanzar el nivel de significación estadística (Tabla 15).

2.2 Efecto de la CPAP sobre el perfil lipídico

En relación al efecto de la CPAP sobre el perfil lipídico, objetivamos una disminución a los seis meses de tratamiento del colesterol-LDL y del cociente LDH/HDL, así como una reducción en el límite de la significación de los niveles del colesterol total /HDL.

El mal control lipídico en pacientes diabéticos tipo 2 tiene importantes repercusiones pronósticas sobre las posibles comorbilidades asociadas. Martínez-Castelao et al. (227) demostraron que el mejor control del colesterol-LDL disminuye el riesgo de nefropatía en pacientes con DM2. Así mismo, también se ha relacionado un peor control del perfil lipídico de pacientes diabéticos tipo 2 con un mayor riesgo de ateromatosis y mortalidad cardiovascular (228). En el caso de los enfermos con SAHS, el efecto del mal control de los lípidos no está bien establecido. Ip et al. (229) objetivaron que, en comparación con los controles, los pacientes con SAHS mostraban niveles más elevados de triglicéridos y de la relación colesterol total/HDL, como indicadores de mayor riesgo cardiovascular.

Existen varios artículos con datos contradictorios sobre la relación entre el metabolismo lipídico y el de los hidratos de carbono en pacientes con SAHS. Nena et al. (230) no encontraron mejoría del perfil lipídico en los pacientes con glucemia basal alterada (n= 15), aunque sí detectaron una mejoría en el colesterol-LDL en aquellos sin alteración de la glucemia basal. A diferencia de nuestro estudio, sólo incluyeron a pacientes con SAHS moderado-grave, con un IMC superior al de nuestros enfermos y con un uso medio de CPAP de 4,4 horas/noche. Las diferencias metodológicas y en las características basales de los pacientes analizados hacen que sus resultados no sean comparables con los nuestros.

Varios autores no han identificado un efecto beneficioso de la CPAP sobre el control del metabolismo lipídico. Kitahara et al. (231) no encontraron cambios en los valores de colesterol total tras dos y cuatro meses de tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS moderado-grave. De igual modo, Li et al. (232) tampoco hallaron diferencias en 20 pacientes con SAHS moderado-grave después de 90 días de tratamiento con CPAP.

En los protocolos aleatorizados de West et al. (155) y Coughlin et al. (156), con duraciones respectivas de tres meses y seis semanas, tampoco se observó un efecto de la CPAP sobre los valores de lípidos en sangre. Resulta difícil comparar estos trabajos negativos con el nuestro, ya que tienen diferente metodología, población analizada, duración del tratamiento y, sobre todo, no especifican el control de factores externos, como la obesidad, cambios en la medicación o en la actividad física.

Sin embargo, otros autores han referido resultados similares a los identificados por nosotros. Ip et al. (229) evaluaron a 60 pacientes con SAHS grave durante seis meses de tratamiento con CPAP, objetivando un descenso en la trigliceridemia. Steiropoulos et al. (233) en un estudio similar al nuestro, también con seis meses de seguimiento, en el que se comparaban tres grupos de pacientes con SAHS grave no diabéticos: sin CPAP (n=14), CPAP con buena adherencia (n= 20) y CPAP con mala adherencia (n=19). Sus resultados demuestran una reducción del colesterol total y de la relación colesterol/HDL-colesterol en el grupo de CPAP y buena adherencia. Algunas investigaciones no controladas también han evidenciado disminución en los niveles de LDL-colesterol a los seis meses de tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS grave (234) e, incluso, a las ocho semanas en SAHS moderado-grave (235).

Consideramos que una ventaja de nuestro diseño en relación a los previos es que cuenta con un grupo control de recomendaciones higiénico-dietéticas, con lo que se evita un posible efecto nocebo de la s-CPAP. Además, se ha intentado controlar el mayor número posible de factores de confusión, como cambios en la medicación, en el peso o en el estilo de vida, y se proporciona una valoración a medio- largo plazo. De hecho, aunque muchos de nuestros pacientes ya tenían un tratamiento óptimo para el control del

colesterol o de los triglicéridos, ha sido posible identificar un efecto residual de la CPAP a medio-largo plazo sobre el los lípidos en sangre.

2.3 Efecto de la presión positiva continua en la vía aérea superior sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

Nuestros resultados demuestran que a los tres meses del tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS y DM2 mal controlada, mejora la sensibilidad a la insulina, evaluada mediante el índice QUICKI, y la insulinoresistencia, valorada por los índices derivados del HOMA. A más largo plazo, además de mantener los efectos previos, mejora de forma significativa el índice HOMA, con un descenso de hasta 2,27 puntos ($p=0,002$), y disminuye la HbA1c hasta en 4,05 mmol/l ($p=0,04$).

Al comparar nuestros resultados con algunos de otras publicaciones (Tabla 37), es necesario considerar si se han llevado a cabo sobre pacientes diabéticos o no. Varios estudios observacionales en sujetos sin diabetes han encontrado una llamativa relación entre el aumento del IAH y el aumento de la resistencia insulínica. Ip et al. (236) comprobaron que los pacientes con un IAH < 5 tenían un índice HOMA de 1,3 frente al 1,8 en pacientes con un IAH > 5 ($p < 0,001$). En 150 sujetos aparentemente sanos, Punjabi et al. (237) también identificaron la existencia de una relación directa entre el aumento del IAH y el del índice HOMA. En la misma línea, Liu et al. (238) describieron que en pacientes no diabéticos con sobrepeso u obesidad existe una relación inversamente proporcional entre la resistencia insulínica y las horas de sueño.

El efecto de la CPAP sobre el metabolismo hidrocarbonado ha sido evaluado por diversos ensayos no controlados. Sovova et al. (152) siguieron a 81 pacientes con SAHS grave (IAH medio de 54/h) tratados con CPAP durante un año. Pese a no existir cambios en las características antropométricas, tanto al mes como al año de seguimiento identificaron una disminución en los niveles de proteínas de unión de los ácidos grasos, lo que determina una mejoría de la insulinoresistencia.

En otro trabajo no controlado sobre 30 pacientes con SAHS grave sin diabetes, se mostró que 3-5 meses de tratamiento con CPAP (4 horas/noche) lograban mejorar la HbA1c, una vez controlado el efecto de la obesidad como factor de confusión (239).

Pero, sin duda, los protocolos controlados y aleatorizados generan una evidencia de mayor calidad sobre el efecto de la CPAP. Lam et al. (157) evaluaron a 61 sujetos con SAHS (IAH medio 39/h) a la semana y a las 12 semanas de tratamiento con CPAP o s-CPAP. Tuvieron en cuenta factores de confusión como cambios en la medicación, IMC (medio de 27,5 Kg/m²), perímetro de cintura y actividad física. Al mes de tratamiento con CPAP terapéutica, comprobaron que se producía una mejoría en la sensibilidad a la insulina, que sólo se mantenía a las 12 semanas en pacientes obesos. Sin embargo, una diferencia crucial con respecto a nuestro estudio es que este análisis no incluyó exclusivamente a pacientes diabéticos, por lo que los resultados logrados no son extrapolables. Lo mismo sucede con el ensayo doble ciego aleatorizado de Craig et al. (240). Aunque en este caso, el uso de auto-CPAP (2,3 h/noche) durante seis meses en 150 pacientes con un índice de desaturación medio de 10,2/h, no mejoraba el riesgo cardiovascular a cinco años ni la diabetes, la colesterolemia o la presión sistólica. Tras analizar durante 12 semanas a 65 hombres no diabéticos, Hoyos et al. (159) tampoco

podieron demostrar una mejoría de la sensibilidad a la insulina en aquellos pacientes tratados con CPAP.

En 2011, el metaanálisis de Hecht et al. (162) incluyó cinco artículos controlados que comprobaron el efecto de la CPAP sobre la resistencia a la insulina. La duración máxima del seguimiento fue de 12 semanas y todos los pacientes tenían un SAHS moderado-grave con un IMC entre 35-37 kg/m² y los autores no encontraron un efecto de la CPAP sobre la sensibilidad a la insulina. Un nuevo metaanálisis, en este caso de investigaciones prospectivas observacionales en pacientes con SAHS moderado-grave sin cambios en medicación, dieta e IMC, concluyó que la CPAP (uso medio de <4 horas/noche) no tenía efecto sobre los niveles de glucosa en sangre aunque sí lograba disminuir el índice HOMA de pacientes no diabéticos (241). En otro análisis de 13 estudios no controlados con una duración de tres a 24 semanas, se detectaron resultados similares al previo: mejoría del índice HOMA sin cambios en la glucemia de pacientes no diabéticos (242). Por último, Iftikhar et al. (243), en un metaanálisis de cinco estudios controlados con CPAP con una duración máxima de 12 semanas, también apreciaron una mejoría de la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos. Aunque en gran parte de los metaanálisis mencionados se detecta que la CPAP logra reducir el índice HOMA en pacientes no diabéticos con SAHS, la heterogeneidad en la duración del tratamiento y en la selección de pacientes, junto con el mal control de los factores de confusión, en algunos casos, limitan la generalización de sus resultados.

Los hallazgos de nuestra tesis deberían contrastarse con la información previa sobre el efecto de la CPAP en pacientes diabéticos con SAHS. Aunque menos numerosos, hay algunos trabajos no aleatorizados, como el de Harsch et al. (144), que tras tres meses de seguimiento de diabéticos tipo 2 con SAHS grave tratados con CPAP, identificaron una

mejoría de la sensibilidad a la insulina sin cambios en los niveles de HbA1c. Probablemente para detectar una modificación de la HbA1c se precise más tiempo de tratamiento, como se desprende de nuestros resultados. Con un esquema similar, el grupo de investigadores liderado por Dorkova (147) llevaron a cabo un estudio de ocho semanas de duración sobre 32 pacientes con SAHS grave y con síndrome metabólico. Registraron un descenso del índice HOMA, que en los buenos cumplidores (> 4h/noche) alcanzó una magnitud de 1,8 (p=0,031), menor a la identificada en nuestros pacientes.

Uno de los pocos trabajos clínicos aleatorizados sobre el efecto de la CPAP en pacientes con SAHS y DM2, no encontró efecto alguno en control glucémico ni en insulinoresistencia, después de tres meses de tratamiento (155). Diversos aspectos relacionados con el diseño del estudio podrían justificar su incapacidad para detectar una respuesta a la CPAP. No se consideró el grado de control de la diabetes, lo que, sin duda, puede influir sobre la capacidad de mejora de una nueva intervención. Además, incluyó a pacientes con IMC muy elevados, lo que resulta un importante factor de confusión. Por último, y dado que algunos de los efectos encontrados por nosotros se detectan a medio-largo plazo, la evaluación a tres meses puede resultar insuficiente para detectar cambios más demorados en el tiempo.

Con respecto a los trabajos que sí muestran un cambio en el metabolismo de los hidratos de carbono secundario al uso de la CPAP, nuestra investigación muestra alguna ventaja adicional. Se han seleccionado pacientes sin un control óptimo de su DM2, por lo que el margen de mejora resulta mayor. Además, el periodo de seguimiento de seis meses da unos resultados más consistentes para aquellos parámetros que necesiten un plazo más largo para el cambio. Otra posible ventaja es que hemos tenido en cuenta el efecto de la

CPAP en pacientes con SAHS leve, no sólo en enfermos moderado-graves, sugiriendo que una intervención precoz podría resultar beneficiosa.

En definitiva, nuestros resultados demuestran con claridad que, en pacientes con SAHS y diabetes tipo 2 mal controlada la CPAP induce una mejoría de la sensibilidad a la insulina a medio plazo, de la resistencia a la insulina y del control glucémico a más largo plazo.

Tabla 37. Resumen de los estudios más recientes sobre el efecto de la presión positiva continua sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño*

Autor	Diseño	Muestra	Edad media (años)	IMC medio (Kg/m ²)	IAH medio (h ⁻¹)	Uso de CPAP (h/noche)	N	Grupo control	Objetivos / medidas	Duración del estudio	Conclusiones
Sovova (152) 2012	O	SAHS sin DM	54 ± 10	36.1 ± 6.3	54.4 ± 21.6	-	81	No	Proteínas de unión de ácidos grasos	12 meses	Disminución de los niveles de las proteínas de unión
Shpirer (239) 2012	O	SAHS sin DM	> 52	> 31.5	> 43	≥ 4	12	No	HbA1c	3-5 meses	Disminuye la HbA1c
Lam (157) 2010	RCT paralelo	SAHS sin DM	46±10	27.5 ±3.7	39.7±22.1	4.9±1.4	61	Sham -CPAP	Test de tolerancia a insulina, índice HOMA	12 semanas	Mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con un IMC ≥ 25
Craig (240) 2012	RCT paralelo	SAHS con clínica mínima y sin DM	58 ± 8	32.5 ± 5.6	ID 10.2	2.39	391	Medidas habituales	HbA1c, glucosa en ayunas, niveles de insulina, índice HOMA	6 meses	No diferencias en la glucosa, insulina, HbA1c ni en el índice HOMA
Hoyos (159) 2012	RCT paralelo	SAHS sin DM	51 ± 12	31.6 ± 5.3	38.5 ± 14.7	3.6	65	Sham -CPAP	Glucemia en ayunas, insulina, índice HOMA, índice QUICKI, grasa visceral abdominal, PCR	3 meses	No cambios en la sensibilidad insulínica
Hecht (162) 2011	MTA (4 RCT, 1 C)	SAHS sin DM	>54	27.2- 37.1	29.7-39.7	-	283	Sham- CPAP, no CPAP	Niveles insulina, HbA1c, índice HOMA	4-12 semanas	No diferencias en insulina, HbA1c. Sólo uno aumento de sensibilidad
Yang (241) 2012	MTA (9 O,C)	SAHS sin DM	40-56	32-46	15-64	> 4	185	CPAP < 4 h	Índice HOMA	8-24 semanas	Disminución índice HOMA
Yang (242) 2013	MTA (11 O, 2O C, 2 RTC)	SAHS con/sin DM	40-64	30.1-46.1	11- 91	> 4	367	No / -	Índice HOMA	4-24 semanas	Mejora el índice HOMA en no diabéticos
Iftikhar (243) 2013	MTA (5 RCT)	SAHS sin DM	45-55	27-39	27-48	3.9-5.5	244	Sham-CPAP/ no CPAP	Índice HOMA	1-12 semanas	Mejora índice HOMA en pacientes sin diabetes
Harsch (144) 2004	O	SAHS con DM	56±8	37.3± 5.6	43±21	5.8±1.2	9	No	Clamp hiperinsulinemia, HbA1c	3 meses	Mejora la sensibilidad .No el control glucémico
Dorkova (147) 2008	O,C	SAHS con SdMtb	51±10	32.8±4.4	64.7±23.3	> 4	32	No cumplidores	Índice HOMA, lípidos, PCR, IL-6, TNF-α	2 meses	Descenso de la resistencia insulínica
West (155) 2007	RCT	SAHS con DM	58±10	36.6± 4.9	33± 21.6	3.6±2.8	42	Sham -CPAP	Índice HOMA, Clamp, HbA1c, PCR de alta sensibilidad	3 meses	No cambios en control diabético ni en la resistencia

*Abreviaturas: O=observacional; C=controlado; RCT=ensayo clínico aleatorizado; Retros. =retrospectivo; Prosp: prospectivo; MTA: metaanálisis; SAHS= síndrome de apneas- hipopneas obstructiva del sueño; DM= Diabetes *Mellitus*; ID=índice de desaturación; SdMtb: síndrome metabólico; PCR: proteína C reactiva; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa, IL: interleuquina

La mejoría del control diabético tiene un fuerte impacto en el pronóstico de la enfermedad. La principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes con DM2 es el desarrollo de complicaciones microvasculares (neuropatía, retinopatía y nefropatía) y macrovasculares (cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular y arterioesclerosis), sobre las que también podría incidir la coexistencia del SAHS. Varios son los autores que han demostrado que el SAHS empeora el control glucémico de la DM2, Aronsohn et al. (165) estimaron que, en comparación con sujetos sanos, la HbA1c media ajustada aumentaba un 1,49% en pacientes con SAHS leve, 1,93% en SAHS moderado y un 3,69% en los graves.

La importancia del impacto del SAHS no tratado sobre el control glucémico y la progresión de las complicaciones crónicas de la DM2, es un hecho demostrado por múltiples investigaciones, que aprecian que los periodos de hipoxia intermitente durante el sueño empeoran la homeostasis de la glucosa. En el reciente metaanálisis de Fujihara et al. (244), se evalúa la repercusión del SAHS sobre pacientes diabéticos seleccionando cinco estudios con un total de 880 enfermos evaluados. Se concluye que los pacientes diabéticos con neuropatía tienen una mayor prevalencia de SAHS que los enfermos sin esta complicación microvascular.

Además se disponen datos que apoyan una relación bidireccional entre ambas enfermedades (245). Se ha postulado que, mediante la disautonomía diabética, la DM2 puede incrementar la colapsabilidad de la vía aérea superior, por afectación de los músculos dilatadores de la laringe, agravando así las apneas-hipopneas obstructivas. También se especula que esta neuropatía periférica asociada a la diabetes, podría alterar el control periférico de los músculos de vías aéreas superiores, los umbrales de

activación de los mecanorreceptores, la estabilidad y el control ventilatorio central así como las respuestas periféricas a la hipercapnia y a la hipoxia (246).

Por todo esto, pensamos que el efecto alcanzado por la CPAP puede tener una considerable trascendencia clínica, ya que el tratamiento correcto del SAHS en pacientes con DM2 podría mejorar el pronóstico de la enfermedad metabólica a largo plazo, por un control más adecuado de la misma, y, al mismo tiempo, por la posible bidireccionalidad SAHS-DM2, mejorar el pronóstico global del paciente.

Dada la situación económica actual y la necesidad de valorar la sostenibilidad de las intervenciones sanitarias, resulta interesante considerar si nuestros resultados pueden tener un impacto positivo a nivel coste-efectividad. Aunque existe muy poca información sobre este aspecto, Guest et al. (247) en un artículo de casos y controles analizan el impacto de la CPAP sobre los recursos del servicio nacional de salud del Reino Unido. Para ello compararon ciertos parámetros, como la presión arterial, HbA1c, visitas al médico, ingresos y años de vida ajustados por calidad, durante cinco años de seguimiento en un grupo de 150 pacientes con SAHS y DM2 que usaban CPAP con otro grupo control de 150 pacientes con SAHS y DM2 sin CPAP. Los resultados confirmaron que el uso de CPAP aumenta en 0,27 los años de vida ajustados por calidad por paciente incrementando el coste sanitario en 4.141 libras por paciente. Como el beneficio conseguido por el aumento de los años de vida ajustados por calidad se estimó en 15.337 libras por paciente, se demostraba la eficiencia de la intervención.

No obstante, y dada la alta prevalencia de ambas enfermedades, son necesarios más ensayos clínicos para determinar el impacto socio-económico de la CPAP en pacientes con SAHS y DM2, teniendo en cuenta además su incidencia sobre costes indirectos, derivados fundamentalmente de bajas laborales o accidentes de tráfico.

2.4 Efecto del tratamiento con presión continua positiva en la vía aérea superior sobre los biomarcadores sistémicos

En nuestra tesis se confirma que, al ajustar los parámetros analizados, la concentración plasmática de IL-1 β disminuye a los seis meses de tratamiento con CPAP ($p=0,036$) mientras que el resto de biomarcadores determinados no experimentan cambios significativos.

En el ensayo cruzado, doble ciego y aleatorizado de Arias et al. (25) que examina el efecto de la CPAP durante 3 meses sobre la inflamación sistémica, se concluye que tras el tratamiento sólo existe una disminución del receptor soluble 1 del TNF- α , mientras que el resto de biomarcadores no experimentan modificaciones significativas. Así mismo, Yamamoto et al. (248) demostraron una disminución en los niveles de IL-6 en un grupo de 11 pacientes después de tres meses de tratamiento con CPAP. No obstante, encontramos artículos que no han identificado un efecto de la CPAP sobre los biomarcadores inflamatorios (249).

Varios son los trabajos que abogan por el estado proinflamatorio tanto en los pacientes con SAHS como en los diabéticos (250), por lo que sería de esperar que el tratamiento con CPAP tuviera un mayor efecto sobre los marcadores inflamatorios circulantes. Ante ello, es necesario considerar que nuestro tamaño muestral no fue calculado en función de este objetivo secundario. Además, las características de nuestra muestra difieren mucho de otras que identifican un efecto de la CPAP sobre los marcadores inflamatorios. Nuestros pacientes tenían varias comorbilidades, además del SAHS, y estaban haciendo tratamiento para el control de las mismas, incluso con varios fármacos. Frente al análisis del efecto individual de la CPAP, la evaluación de su acción

adicional sobre el tratamiento convencional estándar probablemente requeriría un mayor tamaño muestral o incluso más tiempo de seguimiento.

No obstante, nuestros resultados muestran que la inflamación sistémica contribuye de forma importante al control glucémico de los pacientes con SAHS y DM2. De hecho, la disminución de la IL-1 β está directamente relacionada con el mejor control glucémico a los tres meses del inicio del tratamiento con CPAP, como consecuencia del mejor control de la enfermedad de base. También se confirma la relación entre el mejor control metabólico con la disminución de la inflamación sistémica mediante la relación directa entre el descenso de la PCR y la mejoría de la resistencia a la insulina, y la asociación entre el incremento de la sensibilidad insulínica con el descenso de las concentraciones plasmáticas del 8-isoprostano y de la PCR.

Por todo esto, nuestros datos son concordantes con el efecto de la inflamación sistémica y de la alteración de las hormonas reguladoras del apetito sobre el control del metabolismo de los hidratos de carbono (250). Además, parece probable que el efecto de la CPAP sobre el control metabólico de los pacientes con DM2 y SAHS resulte mediado parcialmente por su intervención sobre estos mediadores. No obstante, para la evaluación más detallada del mecanismo de actuación de la CPAP en estos enfermos se requerirán posteriores investigaciones.

2.5 Tolerancia de la presión positiva continua sobre la vía aérea superior e impacto sobre la calidad de vida

En general, el cumplimiento de la CPAP en el grupo al que se le asignó fue bueno. De los 24 pacientes que completaron esta rama de tratamiento, el 75% mostró una

adherencia adecuada, con una media superior a cuatro horas por noche. El uso medio global por noche fue de $5,2 \pm 1,9$ horas. A su vez, los abandonos que se produjeron durante el seguimiento no se debieron a problemas de adaptación a la CPAP.

No se detectaron efectos secundarios importantes que impidiesen la buena adaptación, salvo un problema de urticaria con la *interface*, que se solucionó con el cambio de la misma. Creemos que la causa principal por la que se consiguió una buena adaptación fue que, previa a la utilización de la CPAP, se informaba de una manera exhaustiva de todos los posibles efectos secundarios que podrían surgir, la manera de resolverlos y se les proporcionaba a todos los participantes en el protocolo una serie de facilidades para contactar con el investigador en caso de no poder hacerlo por ellos mismos. Kakkar y Berry (251) afirman que la posibilidad de solucionar de forma inmediata los posibles problemas de adaptación, junto con un entrenamiento previo al uso de la CPAP, son puntos clave para incrementar la buena tolerancia del tratamiento. Además, todos los pacientes iniciaban el tratamiento con CPAP con un humidificador asociado para intentar mejorar el confort del tratamiento.

En relación al impacto de la CPAP sobre la calidad de vida relacionada con salud, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los cuestionarios genéricos. Únicamente, se registró una mejoría a medio plazo en el rol emocional del cuestionario SF12, que no afecta a la suma de la puntuación del rol físico ni de salud mental, y que se podría explicar por el posible efecto beneficioso de un sueño más reparador sobre el estado de ánimo. Previamente, algunos autores (252) ya habían demostrado una mejoría de la función emocional tras el tratamiento con CPAP.

Por el contrario, en el cuestionario específico de diabetes detectamos una peor puntuación en satisfacción y puntuación total a los tres meses del tratamiento, que desaparece a los seis meses. Esta puntuación negativa inicial se podría atribuir al impacto del diagnóstico de SAHS, con la consecuente incertidumbre inicial, y la adaptación a un nuevo tratamiento. De hecho, una vez que el paciente se adapta al tratamiento, la puntuación de estos dominios no tiene diferencias con los pacientes que no usan la CPAP.

VI. CONCLUSIONES

1. El uso de presión positiva continua sobre la vía aérea (CPAP), junto con el tratamiento farmacológico habitual, mejora el control glucémico a los seis meses en pacientes con síndrome de apneas-hipopneas de sueño (SAHS) y diabetes tipo 2 mal controlada.
2. En pacientes con SAHS y diabetes tipo 2 mal controlada, se objetiva una mejoría de la sensibilidad insulínica a los tres meses y una disminución de la resistencia a la insulina a los seis meses de iniciar el tratamiento con CPAP.
3. En este mismo grupo de pacientes, seis meses de tratamiento con CPAP tienen un efecto favorable sobre el perfil lipídico y sobre la inflamación sistémica, demostrados por una disminución de los niveles plasmáticos de colesterol-LDL y de interleucina (IL)-1 β , respectivamente. No se detectaron efectos sobre las hormonas reguladoras del apetito y el estrés oxidativo.
4. La adición de la CPAP al tratamiento farmacológico convencional de los pacientes con SAHS y diabetes tipo 2 mal controlada no origina un deterioro de su calidad de vida relacionada con la salud, mejorando incluso el rol emocional a medio plazo.

5. El incremento de la inflamación sistémica y la reducción de los niveles plasmáticos de las hormonas reguladoras del apetito son factores determinantes de la hemoglobina glucosilada y de la sensibilidad y resistencia a la insulina en pacientes diabéticos con SAHS.

6. El efecto de la CPAP sobre el control glucémico y la resistencia a la insulina parece ser independiente de modificaciones de la masa corporal o de la actividad física cotidiana. A su vez, nuestro estudio no permite identificar una relación entre los cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los biomarcadores sistémicos inducidos por la CPAP.

7. El mayor efecto de la CPAP sobre el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2 mal controlada y SAHS se detecta en aquellos con una menor saturación media nocturna y una mayor relación LDL/HDL colesterol.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Durán –Cantolla J, Puertas- Cuesta F, Pin- Arboledas G, Santa María- Cano J, Grupo Español de Sueño. Documento de Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol 2005;41:1–110.
2. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol 2011;47:143–56.
3. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendatios for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999;22:667–89.
4. Alonso ML, Terán J, Cordero G, González M, Rodriguez L, Viejo JL et al. Fiabilidad de la poligrafía respiratoria domiciliaria para el diagnóstico del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Análisis de costes. Arch Bronconeumol 2008;44:22–8.
5. Stradling J, Davies R. Sleep 1: obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, epidemiology and natural history. Thorax 2004;59:73–8.
6. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009;5:263–76.
7. Kapur V. Obstructive Sleep Apnea: Diagnosis, Epidemiology and Economics. Respir Care 2010;55:1155–64.

8. Jennum P, Riha R. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep disorder breathing. *Eur Respir J* 2009;33:907–14.
9. Martínez-Cerón E, Fernández Navarro I, Fernández- Lahera J. Síndrome de apneas hipopneas del sueño. *Medicine* 2010;10:4345–53.
10. Khazaie H, Naja F, Rezaie L, Tahmasian M, Sepehry AA, Herth FJF. Prevalence of Symptoms and Risk of Obstructive Sleep Ap-. *Arch Iran Medicine* 2011;14:335–8.
11. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
12. Doghramji P. Recognition of obstructive sleep apnea and associated excessive daytime sleepiness in primary care. *J Fam Pract* 2008;57:S17–23.
13. Hesselbacher S, Subramanian S, Allen J, Surani S, Surani S. Body mass index, gender, and ethnic variations alter the clinical implications of the epworth sleepiness scale in patients with suspected obstructive sleep apnea. *Open Respir Med J* 2012;6:20–7.
14. Punjabi N. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136–43.
15. Ye L, Pien G, Weaver T. Gender differences in the clinical manifestation of sleep apnea. *Sleep Med* 2009;10:1075–84.

16. Sassani A, Findley L, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson T. Reducing motor-vehicle collisions, cost, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004;27:453–8.
17. Kapur VK A-CR. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep* 1999;22:749–55.
18. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Cur Gen* 2009;10:119–26.
19. García-Río F, Pino JM, Ramirez T, Alvaro D, Alonso A, Villasante C, et al. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in OSAHS patients. *Eur Respir J* 2002;20:724–32.
20. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156–78.
21. García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez I, Ortuño F, Villasante C, et al. Sleep apnea and hypertension. *Chest* 2000;117:1417–25.
22. Michelle A, Miller D. Association of inflammatory markers with cardiovascular risk and sleepiness. *J Clin Sleep Med* 2011;7:s31–3.
23. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino, G et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with

- obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129–34.
24. Ryan S, Taylor C, McNicholas W. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660–7.
 25. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor-alpha receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008;32:1009–15.
 26. Steiner S, Jax T, Evers S, Hennersdorf M, Schwalen A, Strauer B. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. *Cardiology* 2005;104:92–6.
 27. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias M, Hernanz A, De la Peña M, Piérola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax* 2009;64:581–6.
 28. Grebe M, Eisele HJ, Weissmann N, Schaefer C, Tillmanns H, Seeger W, et al. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:897–901.
 29. Savransky V, Nanayakkara A, Li J, Bevans S, Smith PL, Rodriguez A, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1290–7.

30. Alonso-Fernández A, De la Peña M, Romero D, Pierola J, Carrera M, Barceló A, et al. Association between obstructive sleep apnoea and pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc* 2013;88:579–87.
31. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:369–75.
32. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010;122:352–60.
33. Lugresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980;3:221–4.
34. Young T. Rationale, design and findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: Toward understanding the total societal burden of sleep disordered breathing. *Sleep Med Clin* 2009;4:37–46.
35. García-Río F, Pino JM, Alonso A, Arias MA, Martínez I, Alvaro D, et al. White coat hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2004;125:817–22.
36. Montserrat JM, Garcia-Rio F, Barbe F. Diagnostic and therapeutic approach to nonsleepy apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:6–9.

37. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, De la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:718–26.
38. Collop N. The effect of obstructive sleep apnea on chronic medical disorders. *Cleve Clin J Med* 2007;74:72–8.
39. Martínez-García M, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri M, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2407–15.
40. Milleron O, Pillière R, Foucher A, De Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004;25:728–34.
41. Hagenah G, Gueven E, Andreas S. Influence of obstructive sleep apnoea in coronary artery disease: a 10-year follow-up. *Respir Med* 2006;100:180–2.
42. García-Río F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;168:1328–35.
43. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Sánchez AM. Sleep apnea-hypopnea syndromes and heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:415–27.
44. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function:

- effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375–83.
45. García RÍo F. Sleep apnea syndrome as cause and consequence of congestive heart failure. *Med Clin* 2001;116:312–4.
 46. Arias MA, García-RÍo F. Ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: in search of clinical significance. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:569–72.
 47. Alonso-Fernández A, García-RÍo F, Racionero MA, Pino JM, Ortuño F, Martínez I, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005;127:15–22.
 48. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:565–71.
 49. Ludka O, Konecny T, Somers V. Sleep Apnea, Cardiac Arrhythmias, and Sudden Death. *Tex Heart Inst J* 2011;38:340–3.
 50. Macedo P, Brugada J, Leinveber P, Benito B, Molina I, Sertkuniyoshi F, et al. Sleep-disordered breathing in patients with the Brugda syndrome. *Am J Cardiol* 2011;107:709–13.
 51. Gami A, Howard D, Olson E, Somers V. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206–14.

52. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–53.
53. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2161–8.
54. Chami H, Resnick H, Quan S GD. Epidemiology and Prevention Association of Incident Cardiovascular Disease With Progression of Sleep-Disordered Breathing. *Circulation* 2011;123:1280–6.
55. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006;27:1106–13.
56. Tikare SK, Chaudhary BA BM. Hypertension and stroke in a young man with obstructive sleep apnea syndrome. *Postgrad Med* 1985;78:59–60.
57. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY ZM. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401–7.
58. Dyken ME, Im K Bin. Obstructive Sleep Apnea and Stroke. *Chest* 2009;139:1668–77.

59. Chan W, Coutts SB, Hanly P. Sleep Apnea in Patients With Transient Ischemic Attack and Minor Stroke Opportunity for Risk Reduction of Recurrent Stroke? *Stroke* 2010;41:2973–5.
60. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R KH. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
61. Valdes S, Rojo-Maartínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin* 2007;129:352–5.
62. Aguilar M. Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus: un debate permanente. *Av Diabetol* 2001;1999:133–40.
63. Rees PJ, Prior JG, Cochrane GM, Clark TJ. Sleep apnoea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med* 1981;74:192–5.
64. Mondini S GC. Abnormal breathing patterns during sleep in diabetes. *Ann Neurol* 1985;17:391–5.
65. Katsumata K, Okada T, Miyao M, Katsumata Y. High incidence of sleep apnea syndrome in a male diabetic population. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;13:45–51.
66. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906–14.
67. Vgontzas A, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler E. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2009;32:1980–5.

68. Campos C, Teixeira A, Alves M, Sátiro I, Da Silva A, Costa N, et al. Insulin Resistance and its Association with Metabolic Syndrome Components. *Arq Bras Cardiol* 2011;95:380–9.
69. Xu J, Long Y-S, Gozal D, Epstein PN. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009;46:783–90.
70. Li J, Thorne L, Punjabi N, Sun C, Schwartz A, Smith P, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 2005;97:698–706.
71. Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, Rubin AE, Smith PL, Schwartz AR, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol* 2003;552:253–64.
72. Xu W, Chi L, Row BW, Xu R, Ke Y, Xu B, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience* 2004;126:313–23.
73. Pialoux V, Hanly PJ, Foster GE, Brugniaux J V, Beaudin AE, Hartmann SE, et al. Effects of exposure to intermittent hypoxia on oxidative stress and acute hypoxic ventilatory response in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1002–9.
74. Louis M, Punjabi N. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J App Physiol* 2009;106:1538–44.
75. Cantley J, Grey ST, Maxwell PH, Withers DJ. The hypoxia response pathway and β -cell function. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:159–67.

76. Bensellam M, Duvillié B, Rybachuk G, Laybutt DR, Magnan C, Guiot Y, et al. Glucose-induced O₂ consumption activates hypoxia inducible factors 1 and 2 in rat insulin-secreting pancreatic beta-cells. *PloS One* 2012;7:e29807.
77. Golbidi S, Badran M, Laher I. Antioxidant and Anti-Inflammatory effects of Exercise in Diabetic Patients. *Exp Diabetes Res* 2012;941864.
78. Barone MTU, Menna-Barreto L. Diabetes and sleep: a complex cause-and-effect relationship. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91:129–37.
79. Manable I. Chronic Inflammation Links Cardiovascular, Metabolic and Renal Diseases. *Circ J* 2011;75:2739–48.
80. Nishimura S, Manable I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cell contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009;15:914–20.
81. Donath M, Schumann D, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses J. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:161–4.
82. Richardson S, Willcox A, Bone A, Foulis A, Morgan N. Islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetología* 2009;52:1686–8.
83. Rabec C, De Lucas Ramos P, Veale D. Respiratory complications of obesity. *Arch Bronconeumol* 2011;47:252–61.
84. Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, Schultes B, Rook S, Schweiger U, et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1231–7.

85. Han KS, Kim L, Shim I. Stress and sleep disorder. *Exp Neurobiol* 2012;21:141–50.
86. Lucassen EA, Rother KI, Cizza G. Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1264:110–34.
87. Paspala I, Katsiki N, Kapoukranidou D, Mikhailidis DP, Tsiligiorglou-Fachantidou A. The role of psychobiological and neuroendocrine mechanisms in appetite regulation and obesity. *Open Cardiovasc Med J* 2012;6:147–55.
88. Shimizu K, Chin K, Nakamura T, Masuzaki H, Ogawa Y, Hosokawa R, et al. Plasma leptin levels and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Thorax* 2002;57:429–34.
89. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141:846–50.
90. Tsali E, Ip M. Obstructive Sleep apnea and Metabolic Syndrome. Alterations in Glucose Metabolism and Inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:207–17.
91. Zimmet P, Magliano D, Matsuzama Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:295–300.
92. Lam J, Ip M. Sleep and the metabolic syndrome. *Indian J Med Res* 2010;131:206–16.

93. Cho L. Metabolic syndrome. *Singapore Med J* 2011;52:779–85.
94. Hernández A, Riera C, Solá E, Oliver M, Martínez M, Morillas C, et al. Prevalencia del síndrome metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin* 2003;121:204–8.
95. Jover A, Corbella E, Muñoz A, Millán J, Pintó X, Mangas A, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and its Components in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:579–86.
96. Troxel W, Buysse D, Matthews K, Kip K, Strollo P, Hall M, et al. Sleep Symptoms Predict the Development of the Metabolic Syndrome. *Sleep* 2010;33:1633–40.
97. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:467–72.
98. Nieto F, Peppard P, Young T. Sleep Disordered Breathing and Metabolic Syndrome. *WMJ* 2009;108:263–5.
99. Papanas N, Steiropoulos P, Nena E, Tzouveleki A, Skarlatos A, Konsta M, et al. Predictors of obstructive sleep apnea in males with metabolic syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:281–6.
100. Kashine S, Kishida K, Funahashi T, Yasuda T, Okita K, Matsuzama Y, et al. Selective Contribution of Waist Circumference Reduction on the Improvement of Sleep-disordered Breathing in Patients Hospitalized with Type 2 Diabetes Mellitus. *Intern Med* 2011;50:1895–903.

101. Takama N, Kurabayashi M. Relationship between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in patients with cardiovascular disease--metabolic syndrome as a strong factor of nocturnal desaturation. *Intern Med* 2008;47:709–15.
102. Coughlin S, Mawdsley L, Mugarza J, Calverley P, Wilding J. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735–41.
103. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali N, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:22.
104. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, Mayos M, Vilarrasa N, Dorca J, et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J* 2011;38:1089–97.
105. Ozol D, Turkay C, Kasapoglu B, Karamanlı H, Yıldırım Z. Relationship between components of metabolic syndrome and polysomnographic findings in obstructive sleep apnea. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9:13–8.
106. Hasan A, Uzma N, Swamy TLN, Shoba A, Kumar BS. Correlation of clinical profiles with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Sleep Breath* 2012;16:111–6.
107. Theorell-Haglöw J, Berne C, Janson C, Lindberg E. The role of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome: a population-based study in women. *Sleep Med* 2011;12:329–34.

108. 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;8:12–7.
109. Kuhn E, Brodan V, Brodanová M, Rysánek K. Metabolic reflection of sleep deprivation. *Act Nerv Super* 1969;11:165–74.
110. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–9.
111. Touma C, Pannain S. Does lack of sleep cause diabetes? *Cleve Clin J Med* 2011;78:549–58.
112. Shin C, Kim J, Kim J, Lee S, Shim J, In K, et al. Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:287–91.
113. Joo S, Lee S, Choi HA, Kim J, Kim E, Kimm K, et al. Habitual snoring is associated with elevated hemoglobin A1c levels in non-obese middle-aged adults. *J Sleep Res* 2006;15:437–44.
114. Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Yazici M, Tuncer M, Doğan Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance. *Sleep Breath* 2007;11:23–30.

115. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26:380–4.
116. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521–30.
117. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590–5.
118. Sulit L, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Redline S. Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance. *Sleep* 2006;29:777–83.
119. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945–50.
120. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. *Sleep* 2007;30:1667–73.
121. Theorell-Haglöw J, Berne C, Janson C, Lindberg E. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J* 2008;31:1054–60.
122. Punjabi N, Beamer B. Alterations in glucose disposal in sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:235–40.

123. Pallayova M, Steele K, Magnuson T, Schweitzer M, Hill N, Bevans-Fonti S, et al. Sleep apnea predicts distinct alterations in glucose homeostasis and biomarkers in obese adults with normal and impaired glucose metabolism. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:83–93.
124. Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Heitman SJ, Hanly PJ, Faris PD, Quan H, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. *Thorax* 2009;64:834–9.
125. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Diabetologia* 2010;53:481–8.
126. Lam JCM, Tan KCB, Lai AYK, Lam DCL, Ip MSM. Increased serum levels of advanced glycation end-products is associated with severity of sleep disordered breathing but not insulin sensitivity in non-diabetic men with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2012;13:15–20.
127. Van Dijk M, Donga E, Van Dijk JG, Lammers GJ, Van Kralingen KW, Dekkers OM, et al. Disturbed subjective sleep characteristics in adult patients with long-standing type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2011;54:1967–76.
128. Lou P, Chen P, Zhang L, Zhang P, Yu J, Zhang N, et al. Relation of sleep quality and sleep duration to type 2 diabetes: a population-based cross-sectional survey. *BMJ open*. 2012;2:doi: 10.1136/bmjopen-2012-000956.

129. Hulvej N, Vaahtera J, Westerlund H, Kivimaki M, Zins M, Goldberg M, et al. Sleep Disturbances and Cause- Specific Mortality: Results From the GAZEL Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2011;173:300–9.
130. Plantinga L, Rao M, Schillinger D. Prevalence of self-reported sleep problems among people with diabetes in the United States, 2005-2008. *Prev Chronic Dis* 2012;9:110244.
131. Shim U, Lee H, Oh J-Y, Sung Y-A. Sleep Disorder and Cardiovascular Risk Factors among Patients with Type 2 diabetes Mellitus. *Korean J Intern Med* 2011;26:277–84.
132. Laaban J-P, Daenen S, Léger D, Pascal S, Bayon V, Slama G, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2009;35:372–7.
133. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med* 2009;169:1619–26.
134. Hall MH, Okun ML, Sowers M, Matthews KA, Kravitz HM, Hardin K, et al. Sleep is associated with the metabolic syndrome in a multi-ethnic cohort of midlife women: the SWAN Sleep Study. *Sleep* 2012;35:783–90.
135. Marshall NS, Wong KKH, Phillips CL, Liu PY, Knuiman MW, Grunstein RR. Is Sleep Apnea an Independent Risk Factor for Prevalent and Incident Diabetes in the Busselton Health Study? *J Clin Sleep Med* 2009;5:15–20.

136. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009;122:1122–7.
137. Celen YT, Hedner J, Carlson J, Peker Y. Impact of gender on incident diabetes mellitus in obstructive sleep apnea: a 16-year follow-up. *J Clin Sleep Med* 2010;6:244–50.
138. Samson P, Casey KR, Knepler J, Panos RJ. Clinical characteristics, comorbidities, and response to treatment of veterans with obstructive sleep apnea, Cincinnati Veterans Affairs Medical Center, 2005-2007. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E46.
139. Pamidi S, Aronsohn R, Tasali E. Obstructive Sleep Apnea: Role in the Risk and Severity of Diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:703–15.
140. West SD, Groves DC, Lipinski HJ, Nicoll DJ, Mason RH, Scanlon PH, et al. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. *Diabet Med* 2010;27:423–30.
141. Buyukaydin B, Akkoyunlu ME, Kazancioglu R, Karakose F, Ozcelik HK, Erkoc R, et al. The effect of sleep apnea syndrome on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:140–3.
142. Al-Jahdali H. Prevalence of sleep apnea and excessive day time sleepiness in patients with end-stage renal disease on dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:251–61.

143. Raman R, Gupta A, Venkatesh K, Kulothungan V, Sharma T. Abnormal sleep patterns in subjects with type II diabetes mellitus and its effect on diabetic microangiopathies: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 20). *Acta Diabetol* 2012;49:255–61.
144. Harsch I, Schahin S, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs F, Hahn G, et al. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Insulin Sensitivity in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Type 2 Diabetes. *Respiration* 2004;71:252–9.
145. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156–62.
146. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin H-M, Collins B, Basta M, et al. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest* 2008;38:585–95.
147. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008;134:686–92.
148. Dawson A, Abel SL, Loving RT, Dailey G, Shadan FF, Cronin JW, et al. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. *J Clin Sleep Med* 2008;4:538–42.

149. Münzer T, Hegglin A, Stannek T, Schoch OD, Korte W, Büche D, et al. Effects of long-term continuous positive airway pressure on body composition and IGF1. *Eur J Endocrinol* 2010;162:695–704.
150. Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, Baldi M, Balbo M, Ghigo E, et al. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome. *Int J Endocrinol* 2010;2010:474518.
151. Garcia JM, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Elkhatib R, Sharafkhaneh A. Weight and metabolic effects of CPAP in obstructive sleep apnea patients with obesity. *Respir Res* 2011;12:80.
152. Sovova E, Hobzova M, Stejskal D, Sova M, Kolek V, Zapletalova J. Treatment of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure decreases adipocyte fatty acid-binding protein levels. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012;156:58–62.
153. Farré R, Hernández L, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnoea. *Lancet* 1999;353:1154.
154. Douglas NJ, Engleman HM, Faccenda JF, McArdle N. The science of designing ethical CPAP trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:132–4.
155. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007;62:969–74.

156. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JPH, Calverley PMA. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J* 2007;29:720–7.
157. Lam JCM, Lam B, Yao TJ, Lai AYK, Ooi CG, Tam S, et al. A randomised controlled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010;35:138–45.
158. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011;365:2277–86.
159. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 2012;67:1081–9.
160. Sivam S, Phillips CL, Trenell MI, Yee BJ, Liu PY, Wong KK, et al. Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012;40:913–8.
161. Weinstock TG, Wang X, Rueschman M, Ismail-Beigi F, Aylor J, Babineau DC, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep* 2012;35:617–625B.
162. 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* 2011;9:20.

163. Masa JF, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1218–24.
164. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165:447–52.
165. 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;181:507–13.
166. Santos-Silva R, Sarton D, Truksinans V, Truksinans E, Alonso F, Tufik S, et al. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep pnea syndrome. *Sleep* 2009;32:629–36.
167. Collop N, Anderson W, Boehlecke B, Claman D, Goldberg J, Gottlieb D, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007;3:737–47.
168. DuBois D, DuBois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863–71.
169. Bioelectrical Impedance Analysis in Body Composition Measurement. Proceedings of a National Institutes of Health Technology Assessment Conference. Bethesda, Maryland, December 12-14, 1994. *Am J Clin Nutr* 1996;64:387S–532S.

170. Molina M, Hernández L, Durán J, Farré R, Rubio R, Navajas D, et al. Valotoración de la utilidad de Autoset-T para determinar la presión CPAP óptima en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 2003;39:118–25.
171. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
172. Katz A, Nambi S, Mather K, Baron A, Follmann D, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402–10.
173. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;28:425–9.
174. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. *European Quality of Life scale. Med Clin* 1999;112:79–85.
175. Gandek B, Ware J, Aaronson N, Apolone G, Bjorner J, Brazier J, et al. Crossvalidation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin* 1998;51:1171–8.

176. Urzúa A, Chirino A, Valladares G. Autoreporte de la calidad de vida relacionada con la salud en diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Chile* 2011;139:313–20.
177. Millan M. Cuestionario de calidad de vida específico para la diabetes mellitus (EsDQOL). *Aten Primaria* 2002;29:517–21.
178. Vilaró J, Gimeno E, Sánchez Férez N, Hernando C, Díaz I, Ferrer M, et al. Actividades de la vida diaria en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: validación de la traducción española y análisis comparativo de 2 cuestionarios. *Med Clin* 2007;129:326–32.
179. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2013;36:S81–90.
180. Saudek C, Brick J. The clinical use of hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:629–34.
181. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper M, Colagiuri S, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;55:636–43.
182. Hugenschmidt C, Lovato J, Ambrosius W, Bryan R, Gerstein H, Horowitz K, et al. The Cross-Sectional and Longitudinal Associations of Diabetic Retinopathy With Cognitive Function and Brain MRI Findings: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care* 2014 (pendiente de publicación).

183. Turnbull F, Abraira C, Anderson R, Byington R, Chalmers J, Duckworth W, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–98.
184. Benito P, García R, Puig M, Mesa J, Pallardo J, Faure E, et al. Perfil de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en la Atención Primaria española. *Rev Clin Esp* 2004;204:18–24.
185. Novoa M, Fernández A, Perez M, Quintas R, Velázquez P. Síndrome metabólico y sus componentes en pacientes con síndrome de apnea-hipoapnea del sueño. *An Sist Sanit Navar* 2011;34:363–72.
186. Ojeda E, De Lucas P, López S, Resano P, Rodríguez P, Morán L, et al. Noninvasive Mechanical Ventilation in Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. Long-term Outcome and Prognostic Factors. *Arch Bronconeumol* 2014 (pendiente de publicación).
187. Douglas N, Thomas S, MA J. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992;339:347–50.
188. Ng S, Chan T, To K, Ngaai J, Tung A, Ko F, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology* 2010;15:336–42.
189. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes J. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública Mex* 2004;46:559–84.

190. Crawford M, Bartlett D, Coughlin S, Phillips C, Neill A, Espie C, et al. The effect of continuous positive airway pressure usage on sleepiness in obstructive sleep apnoea: real effects or expectation of benefit?. *Thorax* 2012;67:920–4.
191. Masa Jiménez J, Corral Peñafiel J. El laborioso procedimiento del ajuste de la presión positiva continua en la vía aérea. *Arch Bronconeumol* 2003;39:35–41.
192. Teschler H, Farhat A, Exner V, Konietzko N, Berthon-Jones M. AutoSet nasal CPAP titration: constancy of pressure, compliance and effectiveness at 8 month follow-up. *Eur Respir J* 1997;10:2073–8.
193. Series F. Accuracy of an unattended home CPAP titration in the treatment of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:94–7.
194. Masa Jiménez J, Jiménez A, Durán J, Terán J, Monasterio C, Barbé F, et al. ¿Es necesaria la segunda polisomnografía de titulación? Resultados preliminares. *Arch Bronconeumol* 2002;38:(S2)17.
195. Stradling J, Barbour C, Pitson D, Davies R. Automatic nasal continuous positive airway pressure titration in the laboratory: patient outcomes. *Thorax* 1997;52:72–5.
196. Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H. Self-reported vs. measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1675–80.

197. Koenig R, Peterson C, Jones R, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417–20.
198. Nathan D, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007;50:2239–44.
199. American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36:S4–10.
200. Stratton I, Adler A, Neil H, Matthews D, Manley S, Cull C, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–12.
201. Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated Hemoglobin in Relationship to Cardiovascular Outcomes and Death in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2012;7:e42551.
202. Antuna- Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard J. How can we measure insulin sensitivity/resistance?. *Diabetes Metab* 2011;37:179–88.
203. Pérez M, Montanya E. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica. Una valoración crítica. *Av Diabetol* 2001;17:179–86.
204. Soop M, J N, Brismar K, Thorell A, Ljungquist O. The hyperinsulinemic-euglycaemic glucose clamp: reproducibility and metabolic effects of prolonged insulin infusion in healthy subjects. *Clin Sci* 2000;98:367–74.

205. Shen S, Reaven G, Farquhar J. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest* 1970;49:2151–60.
206. Harano Y, Hidaka H, Takatsuki K, Ohgaku S, Haneda M, Motoi S, et al. Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity in vivo. *Metabolism* 1978;27:1449–52.
207. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon M. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E15–26.
208. Ascaso J, Romero P, Real J, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin* 2001;117:530–3.
209. Sarafidis P, Lasaridis A, Nilsson P, Pikilidou M, Stafilas P, Kanaki A, et al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2007;21:709–16.
210. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:158.
211. Chen H, Sullivan G, Quon M. Assessing the Predictive Accuracy of QUICKI as a Surrogate Index for Insulin Sensitivity Using a Calibration Model. *Diabetes* 2005;54:1914–25.

212. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999;22:1462–70.
213. Cederholm J, Wibell L. Insuline release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;10:167–75.
214. Ware J, Kosinski M, Gandek B, Aaronson N, Apolone G, Bech P, et al. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1159–65.
215. Robles R, Cortázar J, Sánchez-Sosa J, Páez F, Nicolini H. Evaluación de la calidad de vida en Diabetes Mellitus Tipo II: propiedades psicométricas de la versión es español del DQOL. *Psicothema* 2003;15:247–52.
216. Wang W, Li Q, Pan Y, Zhu D, Wang L. Influence of hypercapnia on the synthesis of neuropeptides and their receptors in murine brain. *Respirology* 2013;18:102–7.
217. Orte L. Hipertensión arterial en su encrucijada: a la búsqueda de una definición operativa. *Nefrología* 2010;30:394–402.
218. Bakris G, Williams M, Dworkin L, Elliott W, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646–61.

219. Grupo de trabajo en monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA). Monitorización ambulatoria de la presión arterial. Madrid: Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. 1993.
220. Chasens E, Drumheller O, Strollo P. Success in blinding to group assignment with sham-CPAP. *Biol Res Nurs* 2013;15:465–9.
221. Yorgun H, Kabakçı G, Canpolat U, Kirmizigül E, Sahiner L, Ates A, et al. Predictors of blood pressure reduction with nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and prehypertension. *Angiology* 2014;65:98–103.
222. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker H, Grote L, Voigt K, et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004;23:255–62.
223. Di Guardo A, Profeta G, Crisafulli C, Sidoti G, Zammataro M, Paolini I, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with obesity and hypertension. *Br J Gen Pract* 2010;60:325–8.
224. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Aragiannis D, Alchanatis M, Tousoulis D, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea: a 3-year follow-up. *J Hypertens* 2013;31:352–60.
225. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in

- patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:757–64.
226. Bazzano L, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007;50:417–23.
227. Martínez-Castelao A, Ramos R, González M, Castiñeiras M. Dyslipidemia and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus patients with associated diabetic nephropathy. *Nefrología* 2002;22:51–8.
228. Sancho M, Jiménez A, Sanz A. Lipid profile in diabetic patients, according to changes in glucose control: a 2-year study. *An Med Interna* 1993;10:479–83.
229. Ip M, Lam K, Ho C, Tsang K, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580–6.
230. Nena E, Steiropoulos P, Tzouvelekis A, Tsara V, Hatzizisi O, Kyriazis G, et al. Reduction of serum retinol-binding protein-4 levels in nondiabetic obstructive sleep apnea patients under continuous positive airway pressure treatment. *Respiration* 2010;80:517–23.
231. Kitahara Y, Hattori N, Yokoyama A, Nakajima M, Kohno N. Effect of CPAP on brachial-ankle pulse wave velocity in patients with OSAHS: an open-labelled study. *Respir Med* 2006;100:2160–9.
232. Li C, Zhang X, Liu H, Wang Z, Yin K. Association among plasma interleukin-18 levels, carotid intima-media thickness and severity of obstructive sleep apnea. *Chin Med J* 2009;122:24–9.

233. Steiropoulos P, Papanas N, Maltezos E, Bouros D. Is there a metabolic effect of continuous positive airway pressure in sleep apnoea? Adherence should not be underestimated. *Eur Respir J* 2009;34:1209–10.
234. Börgel J, Sanner B, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels N, Buechner N, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121–7.
235. Cuhadaroğlu C, Utkusavaş A, Oztürk L, Salman S, Ece T. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung* 2009;187:75–81.
236. Ip M, Lam B, Ng M, Lam W, Tsang K, Lam K. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670–6.
237. Punjabi N, Sorkin J, Katzel L, Goldberg A, Schwartz A, Smith P. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677–82.
238. Liu A, Kushida C, Reaven G. Habitual shortened sleep and insulin resistance: an independent relationship in obese individuals. *Metabolism* 2013;62:1553–6.
239. Shpirer I, Rapoport M, Stav D, Elizur A. Normal and elevated HbA1C levels correlate with severity of hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea and decrease following CPAP treatment. *Sleep Breath* 2012;16:461–6.

240. Craig S, Kohler M, Nicoll D, Bratton D, Nunn A, Davies R, et al. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax* 2012;67:1090–6.
241. Yang D, Liu Z, Yang H. The impact of effective continuous positive airway pressure on homeostasis model assessment insulin resistance in non-diabetic patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:499–504.
242. Yang D, Liu Z, Yang H, Luo Q. Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2013;17:33–8.
243. Iftikhar I, Khan M, Das A, Magalang U. Meta-analysis: continuous positive airway pressure improves insulin resistance in patients with sleep apnea without diabetes. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:115–20.
244. Fujihara K, Kodama S, Horikawa C, Yoshizawa S, Sugawara A, Hirasawa R, et al. The Relationship between Diabetic Neuropathy and Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *Sleep Disord* 2013;2013:150371.
245. Nannapaneni S, Ramar K, Surani S. Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: A comprehensive literature review. *World J Diabetes* 2013;4:238–44.
246. Aurora R, Punjabi N. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir Med* 2013;1:329–38.

247. Guest J, Panca M, Sladkevicius E, Taheri S, Stradling J. Clinical outcomes and cost-effectiveness of continuous positive airway pressure to manage obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes in the U.K. *Diabetes Care* 2014;37:1263–71.
248. Yamamoto Y, Fujiuchi S, Hiramatsu M, Nishigaki Y, Takeda A, Fujita Y, et al. Resistin Is Closely Related to Systemic Inflammation in Obstructive Sleep Apnea. *Respiration* 2008;76:377–85.
249. Ünüvar F, Yosunkaya S, Kuzu S, Can U. Relationships between Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Continuous Positive Airway Pressure Treatment, and Inflammatory Cytokines. *Sleep Disord* 2014;2014:518920.
250. Martínez-Cerón E, Casitas R, García-Río F. Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and Type 2 Diabetes. A Reciprocal Relationship?. *Arch Bronconeumol* 2014 (pendiente de publicación).
251. Kakkar R, Berry R. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;132:1057–72.
252. Avlonitou E, Kapsimalis F, Varouchakis G, Vardavas C, Behrakis P. Adherence to CPAP therapy improves quality of life and reduces symptoms among obstructive sleep apne syndrome patients. *Sleep Breath* 2012;16:563–9.

VIII. ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS

AASM:	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
ACTH:	hormona adrenocorticotropa
A-FABP:	<i>Adipocyte Fatty-acid Binding Protein</i> (proteínas de unión de ácidos grasos)
AIT:	accidente isquémico transitorio
ALAT:	alanina amino transferasa
ASAT:	amino aspartato transferasa
AV:	aurículo-ventricular
CPAP:	presión continua positiva sobre vía aérea
CT90:	tiempo de saturación de oxígeno inferior a 90%
DM:	<i>Diabetes mellitus</i>
DM1:	Diabetes tipo 1
DM2:	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DQOL:	cuestionario <i>Diabetes Quality of Life</i>
EQ-5D:	cuestionario <i>European Quality of life-5 Dimensions</i>
ERO:	especies reactivas de oxígeno
ESD:	excesiva somnolencia diurna
ESE:	escala de somnolencia de Epworth
ET:	equivalencia temporal
EVA:	escala visual analógica
FFMI:	índice libre de masa magra
FMI:	índice libre de grasa
GH:	hormona del crecimiento
Hb:	hemoglobina
HbA1c:	hemoglobina glucosilada 1c

HDL:	lipoproteínas de alta densidad
HIF-1:	factor inducible por hipoxia
HOMA:	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HTA:	hipertensión arterial
IAH:	índice de apneas-hipopneas
ICC:	índice cintura-cadera
ID:	índice de desaturaciones
IGF-1:	factor de crecimiento insulínico tipo 1 o somatomedina
IL:	interleucina
IMC:	índice de masa corporal
LCADL:	cuestionario <i>London Chest Activity of Daily Living</i>
LDL:	lipoproteínas de baja densidad
MAPA:	monitor ambulante de presión arterial
NHANES I:	<i>First National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PAD:	presión arterial diastólica
PAM:	presión arterial media
PAS:	presión arterial sistólica
PCR:	proteína C reactiva
PR:	poligrafía respiratoria
PSG:	polisomnografía
QUICKI:	<i>Quantitative Insuline Sensitivity Check Index</i>
SAHS:	síndrome de apneas-hipopneas del sueño
s-CPAP:	<i>sham-CPAP</i>
SdMtb:	síndrome metabólico

SEPAR:	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
SF-12:	cuestionario de salud (12 ítems)
SpO ₂ :	saturación media de oxihemoglobina
SPSS:	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TA:	tensión arterial
TG:	triglicéridos
TNF α :	factor de necrosis tumoral α
TSH:	tirotropina
VLDL:	lipoproteínas de muy baja densidad

IX. APÉNDICES

Apéndice 1. Aprobación del Comité de Ética de la Investigación Clínica



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid

INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Dr. Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital General para que se realice el proyecto de investigación titulado **“EFECTO DE LA CPAP NASAL SOBRE EL CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 MAL CONTROLADA Y SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DEL SUEÑO”**, código HULP: PI-907

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital Universitario La Paz por el Dr. Francisco J. García Río del Servicio de Neumología del Hospital General como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 16 de Febrero de 2010



Firmado:
Don Antonio Gil Aguado

Apéndice 2. Registro en *Clinical Trials.gov*

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Trial record 1 of 4 for: garcia-rio
[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

CPAP in Diabetes Type 2 Patients With Sleep Apnea (DM-SAHS)

This study is currently recruiting participants.
Verified February 2013 by Hospital Universitario La Paz

Sponsor:
Hospital Universitario La Paz

Information provided by (Responsible Party):
Francisco Garcia-Rio, Hospital Universitario La Paz

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01801150

First received: November 16, 2012
Last updated: February 26, 2013
Last verified: February 2013
[History of Changes](#)

[Full Text View](#) | [Tabular View](#) | [No Study Results Posted](#) | [Disclaimer](#) | [How to Read a Study Record](#)

► Purpose

Aim: To assess if six months of treatment with CPAP associated with conventional drug therapy, contribute to improved glyceimic control in patients with type 2 diabetes and sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS)

Condition	Intervention	Phase
Diabetes Sleep Apnea	Device: CPAP nasal treatment	Phase 4

Study Type: Interventional
Study Design: Allocation: Randomized
Endpoint Classification: Efficacy Study
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Open Label
Primary Purpose: Treatment

Official Title: Effect Of Nasal CPAP On Glycemic Control In Patients With Poorly Controlled Type 2 Diabetes And Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

Resource links provided by NLM:

[MedlinePlus](#) related topics: [Diabetes](#) [Diabetes Type 2](#) [Sleep Apnea](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Further study details as provided by Hospital Universitario La Paz:

Primary Outcome Measures:

- Glycemic control [Time Frame: Six months] [Designated as safety issue: No]
To assess the effect of 6 months of CPAP therapy and conventional treatment on glyceimic control in patients with type 2 diabetes and sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS)

Secondary Outcome Measures:

- To determine additional effects of CPAP on insulin resistance in patients with type 2 diabetes and SAHS. [Time Frame: 6 months] [Designated as safety issue: No]
- Determine the medium term additional effect of CPAP on insulin resistance in patients with type 2 diabetes and SAHS.